



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

VALPROATO (▼DEPAKINE / ▼DEPAKINE CRONO): PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE EMBARAZOS

Fecha de publicación: 24 de julio de 2018

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD

Referencia: MUH (FV), 10/2018

La Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios informa sobre el Programa de Prevención de Embarazos para valproato (Depakine/Depakine Crono) que deben seguir las mujeres en tratamiento.

Como continuación de la nota informativa sobre nuevas medidas para evitar la exposición a valproato durante el embarazo (ver [nota informativa MUH \(FV\) 3/2018](#)), la AEMPS comunica la disponibilidad de materiales informativos sobre el programa de prevención de embarazos que debe cumplirse.

El objetivo de estos materiales es conseguir que los profesionales sanitarios y las pacientes conozcan los riesgos de malformaciones congénitas/trastornos del neurodesarrollo en la descendencia si se toma durante el embarazo, las condiciones del tratamiento y las medidas que deben adoptarse según la situación particular de cada mujer que recibe el tratamiento.

La información de estos materiales es complementaria a la aportada en la ficha técnica y prospecto y consiste en:

- **[Guía para profesionales sanitarios](#)**: incluye información detallada sobre el Programa de Prevención de Embarazos para valproato, las medidas que deben adoptarse en niñas y en mujeres con capacidad de gestación y las responsabilidades de los distintos profesionales sanitarios que pueden atender a estas mujeres.
- **[Formulario de conocimiento de riesgos](#)**: documento que debe cumplimentar y firmar el médico que establece el tratamiento y la paciente, al inicio del tratamiento y en revisiones posteriores al menos anuales, elaborado para confirmar que se transmite a la paciente la información sobre los riesgos en el embarazo y que esta los ha entendido.



- **Guía de la paciente**: información específica para la paciente sobre los riesgos durante el embarazo y las medidas que debe adoptar mientras esté en tratamiento con valproato, según su situación particular.
- **Tarjeta de la paciente**: tarjeta **recordatoria** de los riesgos y de las medidas a adoptar. En los próximos meses se incluirá en los envases de Depakine/Depakine Crono.

Estos materiales están siendo distribuidos entre los profesionales sanitarios por el laboratorio titular de Depakine/Depakine Crono (Sanofi), al que pueden solicitarse ejemplares adicionales.

También están disponibles en la web de la AEMPS en formato descargable e imprimible, tanto en la [sección CIMA](#) como en la de [farmacovigilancia de medicamentos de uso humano/información sobre prevención de riesgos](#).

Es necesario utilizar estos materiales para informar a todas las pacientes en tratamiento con valproato y seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas descritas en las fichas técnicas de estos medicamentos.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del formulario electrónico disponible en la web www.notificaRAM.es.

GUÍA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Riesgos del uso de valproato (▼ Depakine/ ▼ Depakine Crono) durante el embarazo y Programa de Prevención de Embarazos



Lea esta guía detenidamente antes de prescribir valproato a mujeres o niñas de cualquier edad.

Esta guía explica y forma parte del Programa de Prevención de Embarazos, cuyo objetivo es reducir al mínimo la exposición a valproato durante el mismo.

Toda la información para profesionales y para pacientes relativa al Programa de Prevención de Embarazos se encuentra disponible en línea en la web de la AEMPS, sección CIMA (enlace: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>).

Se recomienda a los neurólogos que participen en el registro europeo EURAP (*European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*, www.eurapinternational.org/registry). Ello permitirá obtener un mejor conocimiento de los riesgos asociados con antiepilépticos cuando se utilizan durante el embarazo.

Asimismo se recuerda la importancia de notificar cualquier sospecha de reacción adversa al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla (http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, por lo que es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas.

CONTENIDO

Objetivo de esta guía	4
Resumen de las medidas a adoptar	5
1. Información sobre las malformaciones congénitas y los trastornos del desarrollo	7
2. Condiciones necesarias para la prescripción de valproato: Programa de Prevención de Embarazos	9
3. Tratamiento con valproato a mujeres. Acciones de los distintos profesionales de la salud	11
3.1. Especialista en Neurología o Psiquiatría	11
3.2. Médico de Atención Primaria o Pediatría	15
3.3. Especialista en Ginecología	15
3.4. Farmacéutico.....	16
4. Interrupción del tratamiento con valproato y/o cambio a otro tratamiento.....	17
• Pacientes con trastorno bipolar	17
• Pacientes con epilepsia	17

OBJETIVO DE ESTA GUÍA

El objetivo de esta guía es proporcionar información acerca del Programa de Prevención de Embarazos de valproato, el cual incluye las acciones necesarias para reducir al mínimo la exposición durante el embarazo, así como garantizar que las mujeres poseen un nivel de comprensión adecuado sobre los graves efectos teratogénicos y del neurodesarrollo que ocasiona valproato en el niño tras estar expuesto durante el embarazo.

Estos riesgos son los mismos con independencia de la indicación para la cual se haya prescrito. Por tanto, las medidas de minimización de riesgo descritas en esta guía son aplicables al uso de valproato, independientemente de la indicación.

Los profesionales sanitarios a los que se dirige esta guía son los médicos especialistas implicados en el tratamiento de la epilepsia o del trastorno bipolar, así como otros profesionales sanitarios que pueden atender a las mujeres en tratamiento con valproato, como médicos de atención primaria, ginecólogos y farmacéuticos.

El Programa de Prevención de Embarazos que debe de cumplirse cuando se tratan con valproato niñas y mujeres con capacidad para concebir se explica en este documento, y se complementa con los documentos siguientes:

- **Guía de la paciente:** información dirigida a la paciente que explica los riesgos para su descendencia y las precauciones que debe de seguir durante el tratamiento
- **Formulario anual de conocimiento del riesgo:** documento que ayuda a verificar que el médico ha informado a la paciente y que esta ha comprendido toda la información. Este documento consta de dos partes, una para la paciente y otra para el médico. Ambas deben de estar firmadas y deben guardarse en la historia clínica de la paciente. Este formulario se completará y firmará al inicio del tratamiento y anualmente a lo largo del mismo.
- **Tarjeta de información para la paciente** (incluida en el envase del medicamento): recordatorio de los riesgos del tratamiento durante el embarazo.

Puede consultar la versión más actualizada de la ficha técnica antes de prescribir valproato en la web de la AEMPS, sección CIMA (en la dirección: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html?multiple=valproato>), donde también podrá encontrar esta guía y toda la documentación arriba mencionada.

También puede solicitar ejemplares de estos documentos a Sanofi (ES-FARMACOVIGILANCIA@sanofi.com o al teléfono 934859649)

RESUMEN DE LAS MEDIDAS A ADOPTAR

La administración de valproato durante el embarazo, se asocia a un:

- aumento del riesgo de malformaciones congénitas;
- aumento del riesgo de trastornos del desarrollo neurocognitivo.

NEURÓLOGOS/PSIQUIATRAS:

Valproato puede iniciarse en niñas y mujeres con capacidad para concebir en las indicaciones autorizadas solo si otros tratamientos son ineficaces o no se toleran y siempre y cuando se cumpla con el plan de prevención de embarazos.

El tratamiento con valproato no debe iniciarse en mujeres con capacidad para concebir sin obtener antes un resultado negativo en la prueba de embarazo en plasma, para evitar el uso no intencionado en el embarazo.

Si decide tratar con valproato a niñas, adolescentes o mujeres con capacidad para concebir, deberá revisar el tratamiento de forma periódica, como mínimo una vez al año.

➤ Inicio del tratamiento en mujeres

1. Inicie valproato solo si no existe otro tratamiento adecuado.
2. Explique a la paciente los riesgos de valproato cuando se toma durante el embarazo.
3. Explique a la paciente que es obligatorio el uso de un método anticonceptivo eficaz de forma continua durante todo el tratamiento, así como descartar la presencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento y posteriormente según sea necesario.
4. Indique a la paciente que se ponga en contacto con usted inmediatamente si planifica un embarazo, se queda embarazada o piensa que podría estarlo.
5. Complete junto con la paciente el **Formulario anual de conocimiento del riesgo**. Entregue una copia a la paciente y archive el original firmado en su historia clínica.
6. Entregue a la paciente la **Guía de la Paciente**.

➤ Seguimiento de mujeres con capacidad para concebir que no están planeando un embarazo

1. Vuelva a evaluar en cada visita si el tratamiento con valproato sigue siendo la opción más adecuada para su paciente.
2. Recuerde a la paciente en cada visita los riesgos de valproato cuando se toma durante el embarazo.

3. Recuerde a la paciente en cada visita que es obligatorio el uso de un método anti-conceptivo eficaz de forma continua durante todo el tratamiento con valproato.
4. Recuerde a la paciente en cada visita que se ponga en contacto con usted inmediatamente si planifica un embarazo, se queda embarazada o piensa que podría estarlo.
5. Complete junto con la paciente en cada visita anual el **Formulario anual de conocimiento del riesgo**. Entregue una copia a la paciente y archive el original firmado en su historia clínica.

➤ Seguimiento de mujeres con capacidad para concebir que están planeando un embarazo

1. Recuerde a la paciente los riesgos de valproato cuando se toma en el embarazo.
2. Interrumpa el tratamiento con valproato y cambie a otro tratamiento necesariamente si se administra para el tratamiento del trastorno bipolar y siempre que sea posible si se administra para el tratamiento de la epilepsia (véase la Sección 4 de esta guía).
3. Informe a la paciente que el cambio puede llevar un tiempo.
4. Explique a la paciente que solo debe interrumpir el método anticonceptivo tras haber finalizado completamente el tratamiento con valproato.
5. Durante el tiempo de tratamiento, complete junto con la paciente en cada visita anual el **Formulario anual de conocimiento del riesgo**. Entregue una copia a la paciente y archive el original firmado en su historia clínica.

➤ Seguimiento de mujeres con un embarazo no planeado

1. Programe una consulta urgente con su paciente.
2. Explíquele por qué debe continuar con el tratamiento hasta la fecha de la consulta.
3. Asegúrese de que la paciente y su pareja han entendido los riesgos de valproato si se utiliza durante el embarazo y dévelos a un especialista para que puedan obtener asesoramiento adicional.
4. Interrumpa el tratamiento con valproato y cambie a otro tratamiento necesariamente si se administra para el tratamiento del trastorno bipolar y siempre que sea posible si se administra para el tratamiento de la epilepsia (véase la sección 4 de esta guía).
5. Durante el tiempo en tratamiento, complete y firme anualmente el **Formulario anual de conocimiento del riesgo**. Entregue una copia a la paciente para su firma. Archive una copia en su historia clínica.

1. Información sobre las malformaciones congénitas y los trastornos del desarrollo

Valproato tiene efectos teratogénicos que pueden causar malformaciones congénitas y también puede ocasionar trastornos graves del desarrollo neurocognitivo en los hijos expuestos durante el embarazo. Los riesgos se describen brevemente a continuación.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Los datos derivados de dos metanálisis^{1,2} muestran que del 8% al 13% de los hijos de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con valproato durante el embarazo sufren malformaciones congénitas. Esto representa un riesgo más elevado de sufrir malformaciones graves respecto a la población general, para la cual el riesgo es de aproximadamente el 2-3 %¹.

Los datos disponibles indican que el riesgo es dosis-dependiente. El riesgo es mayor con dosis elevadas (más de 1 g al día) y los datos disponibles no permiten establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo.

Los tipos de malformaciones más frecuentes son los defectos del tubo neural, dimorfismos faciales, labio leporino y paladar hendido, craneosinostosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que afectan a varios sistemas.

La suplementación con ácido fólico antes del embarazo puede reducir el riesgo de defectos del tubo neural, el cual puede ocurrir en cualquier embarazo, pero no previene las malformaciones congénitas asociadas al uso de valproato durante el embarazo.

TRASTORNOS DEL DESARROLLO NEUROCOGNITIVO

La exposición a valproato en el útero puede conllevar efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. Parece que el riesgo es dosis-dependiente, pero los datos disponibles no permiten establecer una dosis umbral por debajo de la cual no existan riesgos. El período gestacional de mayor riesgo para estos efectos es incierto y no se puede excluir la posibilidad de riesgo en cualquier etapa del embarazo.

Estudios³⁻⁶ en niños en edad preescolar con antecedentes de exposición a valproato en el útero muestran que hasta el 30-40% de los niños experimenta retrasos en las etapas iniciales de desarrollo, como por ejemplo hablar y caminar más tarde, capacidades intelectuales disminuidas, aptitudes lingüísticas deficientes (habla y comprensión) y problemas de memoria.

El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años de edad) con antecedentes de exposición a valproato en el útero fue un promedio de 7-10 puntos menor que el de niños expuestos a otros antiepilépticos⁷. Aunque no se puede excluir la influencia de otros factores, existe evidencia en los niños expuestos a valproato de que el riesgo de padecer deficiencias intelectuales es independiente del CI de la madre.

Los datos son limitados en cuanto a otras posibles consecuencias a largo plazo.

Estos niños presentan también un mayor riesgo de padecer trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces más) y autismo infantil (aproximadamente cinco veces más) que la población general de estudio⁸ y podrían presentar una mayor tendencia a desarrollar síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)⁹, aunque los datos sobre esto último son más limitados.

2. Condiciones necesarias para la prescripción de valproato: Programa de Prevención de Embarazos

Valproato está autorizado para el tratamiento de ciertos tipos de epilepsia y el trastorno bipolar.

En niñas y mujeres con capacidad para concebir, valproato debe iniciarse y ser supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar.

No debe utilizarse valproato en niñas y mujeres con capacidad para concebir salvo que otros tratamientos sean ineficaces o no se toleren.

En el caso que sea necesario el tratamiento, podrá iniciarse en **niñas y mujeres con capacidad para concebir** solo si se cumplen todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos (descritas a continuación).

Condiciones del Programa de Prevención de Embarazos

El médico prescriptor debe asegurarse de que:

- Ha evaluado las circunstancias individuales junto con la paciente o persona que esté a su cargo, incluyendo la posibilidad de concebir, y valorado todas las opciones terapéuticas.
- La paciente entiende los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurocognitivo de su descendencia en caso de embarazo, y su magnitud, y se compromete a cumplir con las medidas necesarias para evitar el embarazo. La paciente comprende la necesidad de someterse a una prueba de embarazo (en suero sanguíneo) antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
- La paciente o persona que esté a su cargo recibe asesoramiento adecuado sobre los métodos anticonceptivos y está capacitada para cumplir el requisito de usar un método anticonceptivo eficaz* de forma continua durante todo el tratamiento. Su uso se iniciará antes de la primera prescripción.
- La paciente comprende la necesidad de realizar una revisión periódica del tratamiento (como mínimo una vez al año).

* Debe usarse al menos un método anticonceptivo eficaz (preferiblemente uno que no dependa del usuario, como un implante o un dispositivo intrauterino) o dos métodos anticonceptivos complementarios, incluido un método de barrera. Se evaluarán las circunstancias individuales al escoger el método anticonceptivo más adecuado para la paciente, garantizando así su compromiso con el cumplimiento de las medidas escogidas. Incluso en el caso de amenorrea, deben seguirse todos los consejos sobre métodos anticonceptivos eficaces.

- La paciente comprende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como esté planeando un embarazo para asegurar una valoración de la situación y realizar el cambio a otras opciones de tratamiento antes de interrumpir el método anticonceptivo.
- La paciente comprende la necesidad de consultar a su médico urgentemente en caso de embarazo.
- La paciente reconoce que entiende los riesgos del uso de valproato y las precauciones que debe seguir, completando y firmando el **Formulario anual de conocimiento del riesgo**, que guardará consigo. La otra copia la archivará en la historia clínica de la paciente.
- La paciente o persona que esté a su cargo recibe la **Guía de la Paciente**.

Estas condiciones también aplican a las mujeres que en el momento de la consulta no sean sexualmente activas a menos que el médico prescriptor considere que existen razones suficientes que indiquen que no hay riesgo de embarazo.

3. Tratamiento con valproato a mujeres. Acciones de los distintos profesionales de la salud

3.1. ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA/PSIQUIATRÍA

A. Inicio del tratamiento en mujeres

Esto es lo que debe hacer si, tras realizar la evaluación médica, está contemplando la posibilidad de prescribir valproato a su paciente por primera vez.

Debe:

1. Confirmar que el tratamiento con valproato es adecuado para su paciente:

- Debe haber confirmado que otros tratamientos son ineficaces o no se toleran.

2. Explicar lo siguiente a su paciente o a la persona a su cargo y asegurarse de que lo han entendido perfectamente:

- Antes de prescribir el medicamento por primera vez, debe descartarse un embarazo mediante la obtención de un resultado negativo en la prueba de embarazo en plasma y durante el tratamiento, si fuera necesario.
- Los riesgos para el embarazo que están asociados a su enfermedad y los específicos relacionados con la toma de valproato durante el embarazo.
- La necesidad de usar un método anticonceptivo eficaz de forma continua durante todo el tratamiento con valproato para evitar un embarazo.
- La necesidad de realizar una revisión periódica del tratamiento (como mínimo una vez al año).
- La necesidad de consultar a su médico urgentemente en caso de embarazo.

3. Facilitar información adicional a la paciente o persona a su cargo, proporcionándole la Guía de la Paciente.

- **Cumplimentar y firmar el [Formulario anual de conocimiento del riesgo](#) junto con la paciente o persona a su cargo. Su finalidad es asegurarse de que ha informado a la paciente y ésta ha comprendido perfectamente los riesgos de valproato y las precauciones que tiene que seguir durante el tratamiento.**
- **Conserve una copia del [Formulario anual de conocimiento del riesgo](#) firmado en la historia clínica (si es posible una copia electrónica) y facilite una copia a la paciente o a la persona a su cargo.**

4. Programe una visita para revisar la necesidad de seguir con el tratamiento cuando su paciente tenga previsto quedarse embarazada o cuando pueda quedarse embarazada.

5. Recomendaciones cuando se prescribe valproato a niñas:

- Evaluar el momento más adecuado para proporcionar asesoramiento sobre los métodos anticonceptivos y la prevención del embarazo (derive a su paciente a un especialista para obtener asesoramiento si es necesario).
- Explicar el riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurocognitivo a la persona a cargo de la paciente (y a la niña en función de su edad).
- Explicar a la persona a cargo de la paciente (y a la niña en función de su edad) la importancia de ponerse en contacto con su neurólogo o psiquiatra tan pronto como la niña presente la menarquia.
- Volver a evaluar la necesidad de seguir con el tratamiento con valproato como mínimo una vez al año y considerar otras opciones de tratamiento en el momento de la menarquia.

B. Seguimiento de mujeres con capacidad para concebir que no están planeando un embarazo

Para todas las mujeres en tratamiento con valproato en las que, tras realizar la evaluación médica, se considera necesario continuar con el tratamiento.

- 1. Informe a la paciente sobre los métodos anticonceptivos y derívela, si es necesario, a un especialista para su asesoramiento.**
- 2. Proporcione una copia de la [Guía de la paciente](#).**
- 3. Indique a la paciente que, además de las consultas anuales, es necesario acudir a su consulta si planea un embarazo para revisar su tratamiento.**
- 4. Cumplimente el [formulario anual de conocimiento del riesgo](#) en cada visita anual, que asegura que ha informado adecuadamente a la paciente y que ésta ha comprendido la información.** Conserve una copia firmada en la historia clínica (si es posible una copia electrónica) y facilite una copia a la paciente o persona que está a su cargo.

C. Mujeres que están planeando un embarazo

Puntos clave:

- 1. Recuerde a la paciente los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurocognitivo y asegúrese de que los entiende:**
 - Informe a su paciente de los riesgos graves e invalidantes para su descendencia si toma valproato durante el embarazo. Informe también a su paciente sobre los riesgos de la epilepsia o del trastorno bipolar sin tratar.
- 2. Interrumpa el tratamiento con valproato y cambie a otra alternativa terapéutica (necesariamente en el caso del trastorno bipolar y siempre que sea posible en el caso de epilepsia):**
 - Lea la Sección 4 de esta guía sobre la interrupción del tratamiento con valproato y el cambio a otro tratamiento.
 - Informe a la paciente de que no interrumpa el método anticonceptivo hasta que no se haya realizado el cambio de tratamiento, si es el caso.
- 3. Derive a la paciente a un especialista en ginecología para obtener su asesoramiento antes de la concepción y sobre el seguimiento del embarazo cuando se produzca.**
- 4. Proporcione una copia de la Guía de la paciente.**
- 5. Rellene y firme el Formulario anual de conocimiento del riesgo junto con la paciente o persona que está a su cargo.** Conserve una copia firmada en la historia clínica de la paciente (si es posible una copia electrónica) y facilite una copia a la paciente o persona que esté a su cargo.

Se recomienda a los neurólogos que participen en el registro europeo EURAP (*European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*, www.eurapinternational.org/registry). Ello permitirá obtener un mejor conocimiento de los riesgos asociados con antiepilépticos cuando se utilizan durante el embarazo.

D. Mujeres con un embarazo no planeado

Puntos clave:

1. Programe una consulta urgente con su paciente para volver a evaluar su tratamiento lo antes posible

- **Explíquelo por qué debe seguir con el tratamiento con valproato hasta que acuda a la consulta**, a menos que pueda ofrecer otro consejo basándose en su evaluación de la situación.
- **Interrumpa el tratamiento con valproato y cambie a otras opciones terapéuticas si es posible (necesariamente si está tratando un trastorno bipolar y siempre que sea posible si está tratando una epilepsia)**. Lea la Sección 4 de esta guía para obtener información sobre la interrupción del tratamiento con valproato y el cambio a otro tratamiento.

2. Asegúrese de que su paciente:

- Ha entendido plenamente los riesgos relacionados con valproato.
- Tiene la posibilidad de solicitar asesoramiento adicional.

3. Inicie el seguimiento prenatal especializado: asegure a la paciente un seguimiento adecuado del embarazo, que incluya:

- Seguimiento prenatal para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural y de otras malformaciones.
- Consulta con un especialista con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

4. Proporcione una copia de la Guía de la paciente.

5. Rellene y firme el Formulario anual de conocimiento del riesgo junto con su paciente o persona que está a su cargo. Conserve una copia del Formulario anual de conocimiento del riesgo firmado en la historia clínica de las pacientes (si es posible una copia electrónica) y facilite una copia a la paciente/progenitor/cuidador/representante legal.

Se recomienda a los neurólogos su participación en el registro europeo EURAP (*European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*). Ello permitirá obtener un mejor conocimiento de los riesgos asociados con antiepilépticos cuando se utilizan durante el embarazo.

3.2 ESPECIALISTA EN ATENCIÓN PRIMARIA / PEDIATRÍA

1. En el caso de un nuevo diagnóstico:

- Derive a la paciente al especialista correspondiente para confirmar el diagnóstico de epilepsia o trastorno bipolar y para iniciar el tratamiento y seguimiento del mismo.

2. Para mujeres que están en tratamiento con valproato:

- Identifique a sus pacientes en edad fértil en tratamiento con valproato y confirme que utilizan un método anticonceptivo adecuado y que cumplen las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos; en caso contrario, derivela a su neurólogo/psiquiatra.
- Asegúrese de que el tratamiento se sigue debidamente.
- Recuerde a la paciente que debe realizar su visita anual al especialista en neurología o psiquiatría según el caso, y derivela al mismo si lleva más de un año sin acudir a revisión.
- Proporciónele información completa sobre los riesgos asociados al uso de valproato durante el embarazo y asegúrese de que la entiende.
- Asegúrese de que entiende la importancia de evitar el embarazo mientras se encuentre en tratamiento con valproato y aconséjele sobre los métodos anticonceptivos eficaces.
- Derive a su paciente al especialista que inició el tratamiento cuando le comunique que se ha quedado embarazada, piensa que puede estar embarazada o planea un embarazo. Infórmele de la necesidad de seguir con el tratamiento hasta que vea a su especialista. Si desea quedarse embarazada, ha de continuar usando métodos anticonceptivos hasta dicha visita.
- Asegúrese de que la paciente ha recibido una copia de la **Guía para la Paciente** y recuérdela que también puede encontrarla en <https://cima.aemps.es/cima/materiales.do?prActiv1=%25VALPROATO%25>

3.3. ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA

1. Aconseje a la paciente sobre los métodos anticonceptivos más adecuados para ella y la importancia de evitar el embarazo si está en tratamiento con valproato. Recuérdela la necesidad de utilizarlos hasta que consulte con el médico que inició el tratamiento si se está planeando un embarazo.

2. Proporciónele información completa sobre los riesgos asociados al uso de valproato durante el embarazo y asegúrese de que la entienda.
3. Derive a su paciente al especialista que inició el tratamiento con valproato en cuanto la mujer tenga su primera menarquía para que valore la necesidad de continuar el tratamiento.
4. En caso de mujeres con capacidad para concebir que están planeando un embarazo, el suplemento con folatos 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 prevenga defectos congénitos o malformaciones debido a la exposición a valproato¹⁰.
5. Derive a la paciente al especialista que inició el tratamiento cuando le comunique que se ha quedado embarazada o planea un embarazo. Recuérdele la necesidad de continuar su tratamiento hasta hablar con el especialista.
6. En el caso de embarazo:
 - Realice un seguimiento prenatal para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural y de otras malformaciones.
 - Remita a la paciente y su pareja a un especialista con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

3.4. FARMACÉUTICO

1. Asegúrese de proporcionar la **Tarjeta de la paciente** cada vez que dispense valproato y de que la paciente entienda su contenido.
2. Dígale que la conserve.
3. Recuérdele la importancia de leer detenidamente el prospecto y de acudir a su médico en caso de que le surjan dudas.
4. Asegúrese de que su paciente ha recibido la Guía de la paciente y recuérdele que también la puede encontrar en <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>
5. Aconseje a su paciente no interrumpir el tratamiento con valproato y ponerse en contacto con su médico urgentemente cuando esté planeando un embarazo o en caso de sospecha de embarazo.
6. Recuérdele la necesidad de visitar a su médico al menos una vez al año.

4. Interrupción del tratamiento con valproato y cambio a otro tratamiento

Pacientes con trastorno bipolar

Valproato está contraindicado durante el embarazo, por lo que en caso de que este ocurra, debe interrumpirse el tratamiento y cambiar a otra alternativa terapéutica.

Valproato está contraindicado en mujeres con capacidad para concebir a menos que se cumplan las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos (véase la Sección 2 de esta guía).

Si una mujer está planeando quedarse embarazada, el médico prescriptor debe cambiar su tratamiento. El cambio debe realizarse antes de interrumpir el método anticonceptivo.

No se dispone de recomendaciones específicas sobre las pautas de retirada de valproato y sustitución de este por otra alternativa terapéutica, por lo que esta debe basarse en la experiencia clínica y la evaluación de cada paciente. No obstante se recomienda disminuir progresivamente la dosis ya que esto reduce el riesgo de recaída¹¹. La sustitución se acelerará en caso de que la mujer presente un episodio maníaco agudo¹².

Pacientes con epilepsia

Valproato está contraindicado en el embarazo a menos que no exista otra opción terapéutica adecuada.

Valproato está contraindicado en mujeres con capacidad para concebir a menos que se cumplan las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos (véase la Sección 2 de esta guía).

Si una mujer está planeando quedarse embarazada, el neurólogo debe de contemplar otras opciones de tratamiento. Debe hacerse todo lo posible para cambiar a otra opción de tratamiento antes de interrumpir el método anticonceptivo.

La sustitución del tratamiento se realizará de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes. En el momento de la realización de este documento, dichas guías¹³ indican que “El cambio de valproato a otro tratamiento suele producirse durante al menos 2-3 meses. El nuevo fármaco normalmente se introduce de forma gradual como complemento de valproato. Puede ser necesario hasta un periodo máximo de 6 semanas para alcanzar una dosis potencialmente eficaz del nuevo tratamiento; a partir de entonces, se puede intentar retirar valproato de forma gradual”.

Si, a pesar de los riesgos conocidos de valproato durante el embarazo y tras una detenida consideración de un tratamiento alternativo, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada (o una mujer que está planeando quedarse embarazada) debe recibir valproato para la epilepsia, debe conocer lo siguiente:

- No existe ningún umbral de dosis que se considere exento de riesgo. Sin embargo, el riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo es mayor en dosis más altas.
- Use la dosis eficaz más baja y divida la dosis diaria de valproato en varias dosis pequeñas que se tomarán a lo largo del día.
- El uso de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones para evitar picos de concentraciones plasmáticas.
- Todas las pacientes con una exposición a valproato en el embarazo y sus parejas deben ser remitidos a un especialista con experiencia en teratología.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla (http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Bibliografía

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. 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. 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
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;51(10):2058-65.
4. Cummings, *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 2011;96:643-7.
5. Meador K, *et al.* Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM.* 2009;360(16):1597-605.
6. Thomas S.V, *et al.* Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour.* 2008(13):229-36.
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;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):1696-703.
9. Cohen M.J *et al.* Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011;22(2):240-6.
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;19(8):803-7.
11. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Australian and New Zealand J. *Psychiatry.* 2015;49(12):1-185.
12. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate. MA/679681/2017.
13. Torbjorn Tomson, *et al.* Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia.* 2015;56(7):1006-19; doi: 10.1111/epi.13021 (accessible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/epi.13021>)

FORMULARIO ANUAL DE CONOCIMIENTO DEL RIESGO DE VALPROATO (DEPAKINE®/DEPAKINE CRONO®) EN EL EMBARAZO

B - FORMULARIO PARA LA PACIENTE O SUS CUIDADORES/REPRESENTANTES (CONOCIMIENTO DE LOS RIESGOS)

Lea, rellene y firme este formulario durante la visita al especialista en la que comienza el tratamiento y posteriormente en la visita anual y en caso de que acuda para planear un embarazo o porque esté embarazada.

Este formulario confirma que usted o su cuidador o representante legal han hablado con su especialista y entienden los riesgos del uso de valproato durante el embarazo.

B

Cumplimentar y firmar por la paciente o su cuidador o representante legal

He hablado acerca de lo siguiente con mi especialista y entiendo:

- Por qué necesito valproato en lugar de otro medicamento
- Que debo visitar a un especialista con regularidad (al menos una vez al año) para revisar si el tratamiento con valproato sigue siendo la mejor opción para mí
- Que los riesgos de los niños cuyas madres tomaron valproato durante el embarazo son:
 - malformaciones congénitas en 1 de cada 10 niños.....
 - gran variedad de problemas durante el desarrollo del niño, que pueden causar dificultades graves en su aprendizaje, en 3-4 de cada 10 niños
- Que es necesario contar con una prueba de embarazo negativa al inicio del tratamiento y cuando sea necesario a partir de entonces (desde el momento en que tenga capacidad para concebir).....
- Que tengo que utilizar un método anticonceptivo eficaz sin interrumpirlo durante todo el tratamiento con valproato (desde el momento en que tenga capacidad para concebir).....

Hemos discutido y acordado los posibles métodos anticonceptivos eficaces o hemos planeado una visita a un centro de planificación familiar u a otro especialista para valorar el mejor método anticonceptivo para mí.

Estoy informada de:

- La necesidad de visitar a mi médico lo antes posible si estoy planeando quedarme embarazada para comentárselo y poder cambiar a un tratamiento alternativo antes de que pueda interrumpir el uso del método anticonceptivo
- Que debo solicitar una cita **urgente** si pienso que estoy embarazada

He recibido una copia de la guía de la paciente y me han informado que puedo obtener información adicional en la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en la siguiente dirección: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>, buscando por Depakine o por valproato <https://cima.aemps.es/cima/materiales.do?prActiv1=%25VALPROATO%25>

En el caso excepcional de un embarazo no planeado, confirmo que:

- He considerado y valorado junto con el especialista las opciones que existen para poder cambiar el tratamiento
- Conozco los riesgos y he tenido oportunidad de recibir consejo especializado acerca de los mismos
- Conozco la necesidad de seguimiento adecuado del embarazo y del recién nacido

Nombre de la paciente

Firma

Fecha

Nombre del cuidador o representante legal (en caso necesario)

Firma

Fecha

Un especialista deberá proporcionar este formulario B a las niñas y mujeres con capacidad para concebir en tratamiento con valproato para la epilepsia o el trastorno bipolar (o a sus cuidadores o representantes legales) para su cumplimentación y firma. Una copia se proporcionará a la paciente y otra deberá conservarla el médico junto con la parte A del formulario en la historia clínica de la paciente.

FORMULARIO ANUAL DE CONOCIMIENTO DEL RIESGO DE VALPROATO (DEPAKINE®/DEPAKINE CRONO®) EN EL EMBARAZO

B - FORMULARIO PARA LA PACIENTE O SUS CUIDADORES/REPRESENTANTES (CONOCIMIENTO DE LOS RIESGOS)

Lea, rellene y firme este formulario durante la visita al especialista en la que comienza el tratamiento y posteriormente en la visita anual y en caso de que acuda para planear un embarazo o porque esté embarazada.

Este formulario confirma que usted o su cuidador o representante legal han hablado con su especialista y entienden los riesgos del uso de valproato durante el embarazo.

B

Cumplimentar y firmar por la paciente o su cuidador o representante legal

He hablado acerca de lo siguiente con mi especialista y entiendo:

- Por qué necesito valproato en lugar de otro medicamento
- Que debo visitar a un especialista con regularidad (al menos una vez al año) para revisar si el tratamiento con valproato sigue siendo la mejor opción para mí
- Que los riesgos de los niños cuyas madres tomaron valproato durante el embarazo son:
 - malformaciones congénitas en 1 de cada 10 niños.....
 - gran variedad de problemas durante el desarrollo del niño, que pueden causar dificultades graves en su aprendizaje, en 3-4 de cada 10 niños
- Que es necesario contar con una prueba de embarazo negativa al inicio del tratamiento y cuando sea necesario a partir de entonces (desde el momento en que tenga capacidad para concebir).....
- Que tengo que utilizar un método anticonceptivo eficaz sin interrumpirlo durante todo el tratamiento con valproato (desde el momento en que tenga capacidad para concebir).....

Hemos discutido y acordado los posibles métodos anticonceptivos eficaces o hemos planeado una visita a un centro de planificación familiar u a otro especialista para valorar el mejor método anticonceptivo para mí.

Estoy informada de:

- La necesidad de visitar a mi médico lo antes posible si estoy planeando quedarme embarazada para comentárselo y poder cambiar a un tratamiento alternativo antes de que pueda interrumpir el uso del método anticonceptivo
- Que debo solicitar una cita **urgente** si pienso que estoy embarazada

He recibido una copia de la guía de la paciente y me han informado que puedo obtener información adicional en la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en la siguiente dirección: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>, buscando por Depakine o por valproato <https://cima.aemps.es/cima/materiales.do?prActiv1=%25VALPROATO%25>

En el caso excepcional de un embarazo no planeado, confirmo que:

- He considerado y valorado junto con el especialista las opciones que existen para poder cambiar el tratamiento
- Conozco los riesgos y he tenido oportunidad de recibir consejo especializado acerca de los mismos
- Conozco la necesidad de seguimiento adecuado del embarazo y del recién nacido

Nombre de la paciente

Firma

Fecha

Nombre del cuidador o representante legal (en caso necesario)

Firma

Fecha

Un especialista deberá proporcionar este formulario B a las niñas y mujeres con capacidad para concebir en tratamiento con valproato para la epilepsia o el trastorno bipolar (o a sus cuidadores o representantes legales) para su cumplimentación y firma. Una copia se proporcionará a la paciente y otra deberá conservarla el médico junto con la parte A del formulario en la historia clínica de la paciente.

FORMULARIO ANUAL DE CONOCIMIENTO DEL RIESGO DE VALPROATO (DEPAKINE®/DEPAKINE CRONO®) EN EL EMBARAZO

A - FORMULARIO PARA EL MÉDICO ESPECIALISTA (COMUNICACIÓN DE LOS RIESGOS A LA PACIENTE O SUS CUIDADORES/REPRESENTANTES)

Por favor, lea, rellene y firme este formulario durante la visita médica al inicio del tratamiento, en cada visita anual y cuando una mujer planea quedarse embarazada o ya lo esté.

Este formulario confirma que ha explicado a la paciente o sus cuidadores los riesgos de utilizar valproato durante el embarazo.

A Complimentar y firmar por el especialista

Nombre de la paciente:

Nombre del cuidador o representante legal (en caso necesario):

Confirmando que la paciente mencionada anteriormente necesita valproato porque:

- no responde adecuadamente a otros tratamientos o no los tolera

Confirmando que he proporcionado y explicado la siguiente información a la paciente o su cuidador o representante legal:

Los riesgos generales en niños expuestos a valproato durante el embarazo son:

- Defectos congénitos con una probabilidad aproximadamente del 10%
- Hasta el 30-40% de probabilidad de problemas durante las fases iniciales del desarrollo que pueden llegar a causar dificultades graves de aprendizaje

Valproato no debe utilizarse durante el embarazo (salvo en situaciones excepcionales para pacientes epilépticas resistentes o intolerantes a otros tratamientos) y deben cumplirse las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos para mujeres con capacidad de gestación

Las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos son:

- La necesidad de una revisión periódica por el especialista (al menos una vez al año) que incluya la valoración de la necesidad de continuar el tratamiento con valproato
- La necesidad de una prueba de embarazo negativa al inicio del tratamiento y cuando sea necesario a partir de entonces
- La necesidad del uso de un método anticonceptivo eficaz de manera ininterrumpida durante todo el tratamiento con valproato
- La necesidad de concertar una cita con su médico lo antes posible si está planeando un embarazo para garantizar un diálogo temprano y cambiar a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción y antes de que la mujer interrumpa el uso de métodos anticonceptivos
- La necesidad de contactar de inmediato con su médico para una revisión urgente del tratamiento en caso de que la mujer sospeche o conozca que está embarazada

He proporcionado a la paciente o a su cuidador o representante legal una copia de la guía de la paciente y la he informado que puede obtener información adicional en la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en la siguiente dirección: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>, buscando por Depakine o por valproato <https://cima.aemps.es/cima/materiales.do?prActiv1=%25VALPROATO%25>

En caso de embarazo, confirmo que:

- hemos hablado sobre las opciones de cambiar el tratamiento
- la paciente conoce los riesgos del embarazo y ha tenido la oportunidad de solicitar consejo sobre los mismos

Nombre del especialista

Firma

Fecha

Deberán cumplimentarse las partes A y B del formulario, marcando todas las casillas y firmando al final de cada uno de ellos. La finalidad es asegurar que la paciente ha entendido los riesgos para el recién nacido expuesto durante el embarazo y las condiciones que debe de cumplir durante el tratamiento.

No olvide conservar/registrarse una copia cumplimentada y firmada de este formulario (partes A y B) y se recomienda que guarde una versión electrónica en la historia clínica de la paciente.

La paciente deberá conservar una copia cumplimentada y firmada de la parte B de este formulario.

GUÍA DE LA PACIENTE

VALPROATO (▼DEPAKINE®/▼DEPAKINE CRONO®): MEDIDAS QUE DEBE ADOPTAR PARA EVITAR EL EMBARAZO DURANTE EL TRATAMIENTO



- Este folleto informativo va dirigido a usted si es una mujer con capacidad de concebir o una niña (cuidadores/representantes legales) que está tomando o va a iniciar tratamiento con Depakine® o Depakine Crono®, medicamentos que contienen valproato.
- Aquí podrá encontrar información clave sobre el riesgo del uso de valproato durante el embarazo. Valproato puede causar daños graves al feto. Use siempre medidas anticonceptivas eficaces durante su tratamiento. Si está planeando un embarazo o se queda embarazada, póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- En esta guía, encontrará las medidas que debe adoptar para evitar un embarazo durante el tratamiento con valproato y que forman parte del Programa de Prevención de Embarazos.
- Es importante que lea esta guía si su médico le ha recomendado valproato como la mejor opción de tratamiento. No deje de tomar valproato sin antes consultar con el especialista.
- Los riesgos de utilizar este medicamento durante el embarazo son los mismos independientemente del motivo del tratamiento.

La información sobre el uso de valproato en mujeres con capacidad para concebir y los riesgos del uso de valproato durante el embarazo también puede encontrarse en el prospecto del medicamento y en internet en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: www.aemps.gob.es en la sección CIMA consultando por valproato (enlace: <https://cima.aemps.es/cima/materiales.do?prActiv1=%25VALPROATO%25>)

Lea esta guía informativa junto con el prospecto que se encuentra dentro de la caja del medicamento. Guárdela, ya que puede necesitar volver a leerla.

Es importante que lea esta información incluso en el caso de que esté en tratamiento con valproato desde hace tiempo, ya que tanto el prospecto como la guía para el paciente contienen información actualizada.

Puede que encuentre de utilidad hablar sobre este folleto informativo con su pareja, amigos y familiares.

Si tiene alguna pregunta, consulte a su médico.

Fecha última de actualización de esta guía: junio 2018

ÍNDICE

1. Información clave para recordar sobre valproato (Depakine®/Depakine Crono®)	4
2. Anticoncepción en mujeres con capacidad para concebir	5
3. Riesgos de tomar valproato (Depakine®/Depakine Crono®) durante el embarazo	6
4. Defectos congénitos en el recién nacido	7
5. Problemas durante el desarrollo y de aprendizaje en el niño	8
6. ¿Qué significa esto para mí?	9
• Estoy empezando el tratamiento con valproato (Depakine®/Depakine Crono®).....	10
• Estoy tomando valproato y	
- no tengo previsto formar una familia	11
- tengo previsto formar una familia próximamente	12
- estoy/ creo que puedo estar embarazada.....	13

1. Información clave para recordar sobre Valproato (Depakine® / Depakine Crono®)

- ✓ Es un medicamento eficaz para algunos tipos de epilepsia y el trastorno bipolar.
- ✓ Valproato puede dañar seriamente al feto si se toma durante el embarazo y no debe utilizarse como tratamiento en mujeres y niñas salvo que no haya otro tratamiento eficaz para el tratamiento de su enfermedad. Nunca deje de tomar valproato sin antes consultar con su médico.
- ✓ Utilice el método anticonceptivo efectivo recomendado por su médico durante todo el tiempo que esté en tratamiento con valproato.
- ✓ Programe una cita urgente con su médico si piensa que está embarazada.
- ✓ Consulte con su médico rápidamente si está pensando quedarse embarazada y no deje de utilizar métodos anticonceptivos hasta haber acudido a la consulta.
- ✓ No deje de tomar el medicamento a menos que su médico se lo indique, ya que su enfermedad puede empeorar.
- ✓ Recuerde visitar a su especialista de forma periódica, al menos una vez al año.
- ✓ Durante esta visita usted y su médico comentarán y firmarán un Formulario anual de conocimiento del riesgo para asegurarse de que conoce y entiende los riesgos de tomar valproato (Depakine/Depakine Crono) durante el embarazo.

2. Anticoncepción en mujeres con capacidad para concebir

¿Por qué es necesario que utilice métodos anticonceptivos?

Es necesario utilizar métodos anticonceptivos para evitar que se produzca un embarazo durante el tratamiento.

Utilice siempre un método anticonceptivo eficaz cuando esté tomando valproato:

- Use un método anticonceptivo durante todo el tiempo que esté tomando valproato.
- En ningún momento deje de utilizar el método anticonceptivo.

El uso de métodos anticonceptivos es necesario a pesar de que en este momento no mantenga relaciones sexuales, a no ser que su médico considere que hay razones de peso para justificar que no hay riesgo de embarazo.

¿Qué tipo de método anticonceptivo debería utilizar?

Hable con su médico acerca del mejor método anticonceptivo para usted.

Consulte con su ginecólogo si lo considera necesario para obtener un completo asesoramiento.



3. Riesgos de tomar valproato (Depakine® / Depakine Crono®) durante el embarazo

Riesgos para el feto:

Si lo toma cuando está embarazada, puede que esto perjudique gravemente al feto.

- Los riesgos son mayores con valproato que con otros medicamentos usados para tratar la epilepsia o el trastorno bipolar.
- Los riesgos aparecen incluso con dosis bajas de valproato (cuanto mayor sea la dosis, mayor el riesgo). No modifique la dosis de valproato sin consultar antes con su médico.



¿Cómo podría resultar perjudicado mi hijo?

Si toma valproato durante el embarazo, su hijo puede resultar perjudicado de dos formas:

- Defectos congénitos al nacer.
- Problemas de desarrollo y aprendizaje durante el crecimiento.

4. Defectos congénitos en el recién nacido

La toma de valproato durante el embarazo puede provocar defectos congénitos graves.

En mujeres que toman valproato durante el embarazo, aproximadamente 10 de cada 100 recién nacidos presentarán malformaciones congénitas.

En general (nacimientos en la población general) este número es de 2 ó 3 de cada 100 recién nacidos con defectos/malformaciones congénitas:



¿Qué tipo de defectos congénitos/malformaciones pueden aparecer?

- Espina bífida: los huesos de la columna vertebral no se desarrollan adecuadamente.
- Malformaciones en la cara y en el cráneo: como “labio leporino” y “hendidura del paladar”. Esto sucede cuando el labio superior o los huesos de la cara están divididos.
- Malformaciones de los brazos y piernas, corazón, riñones, vías urinarias y órganos sexuales.

El uso de ácido fólico normalmente se administra en mujeres que buscan un embarazo ya que ayuda a reducir el riesgo de espina bífida. Sin embargo, su uso no reduce el riesgo de espina bífida provocado por valproato.

5. Problemas durante el desarrollo y de aprendizaje en el niño

Si toma valproato (Depakine, Depakine Crono) durante el embarazo también puede afectarse el desarrollo de su hijo durante el crecimiento.

En hijos de mujeres que toman valproato durante el embarazo, de 30 a 40 de cada 100 niños pueden tener problemas del desarrollo como los siguientes:

- Retraso en el aprendizaje para caminar y hablar.
- Menor inteligencia que otros niños de la misma edad.
- Escasas habilidades de habla y lingüísticas.
- Problemas de memoria.

Se desconocen si existen más efectos que pudieran aparecer en años posteriores.

Los niños de madres que tomaron valproato durante el embarazo tienen también mayor probabilidad de presentar autismo o problemas dentro del espectro autista y pudiera ser que la probabilidad de padecer trastornos de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) también fueran más frecuentes.



6. ¿Qué significa esto para mí?

A. Estoy empezando el tratamiento con valproato (Depakine o Depakine Crono).

B. Estoy tomando valproato (Depakine o Depakine Crono) hace tiempo y:

1. No tengo previsto formar una familia.
2. Tengo previsto formar una familia próximamente.
3. Me he quedado o creo que puedo estar embarazada.

A. Estoy empezando el tratamiento con valproato (Depakine/Depakine Crono)

Su médico le explicará por qué considera que valproato es el mejor medicamento para usted y los riesgos que se conocen.

Si es demasiado joven para quedarse embarazada:

- Su médico le recetará valproato solo si otros fármacos no son adecuados para usted.
- Es importante que usted y sus cuidadores conozcan los riesgos de valproato cuando se toma durante el embarazo. Esto es para que sepa qué hacer cuando tenga la edad suficiente para tener hijos.
- Usted o sus cuidadores deben contactar con el especialista tan pronto como se presente la primera menstruación durante su tratamiento con valproato para revisar su tratamiento y discutir el uso de métodos anticonceptivos eficaces.

Si tiene la edad suficiente para quedarse embarazada:

- Su médico le recetará valproato solo si no hay otro tratamiento eficaz para su patología.
- Su médico le recetará valproato solo si no está embarazada y está utilizando métodos anticonceptivos.
- El médico le pedirá que se haga una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento y a partir de entonces cuando sea necesario. Esto es para asegurarse de que no está embarazada cuando inicie el tratamiento con valproato y durante el mismo sin una planificación adecuada del embarazo.
- Usted necesitará realizar una revisión, por lo menos una vez al año con su especialista, para garantizar que valproato sigue siendo la opción más adecuada para su tratamiento.
- Para asegurarse de que no se queda embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante todo el tiempo que esté en tratamiento con valproato.

Su médico le podrá asesorar sobre el mejor método anticonceptivo para usted.

- En esta visita inicial su médico le pedirá que lea y firme un **Formulario anual de conocimiento del riesgo**, para asegurarse de que conoce bien y ha entendido todos los riesgos relacionados con el uso de valproato durante el embarazo y las recomendaciones para evitar que se quede embarazada mientras esté tomando valproato. Esto lo repetirá en la visita que tengan al menos una vez al año.
- Si decide que **quiere formar una familia**, hable con su médico sobre esto tan pronto como sea posible. No deje de usar métodos anticonceptivos y continúe su tratamiento con valproato hasta que el especialista le explique el plan a seguir.

B.1. Estoy tomando valproato y no tengo previsto formar una familia

Aunque no tenga planes de tener un hijo, debe utilizar siempre un método anticonceptivo eficaz durante todo el tiempo que esté en tratamiento con valproato, sin interrupciones.

Hable con su médico, ginecólogo o profesional del centro de planificación familiar si necesita asesoramiento sobre el método anticonceptivo que más se ajuste a sus necesidades.

Consulte a su médico de inmediato si está o cree que pueda estar embarazada, pero no deje de tomar valproato hasta hablar con su médico ya que puede ser peligroso para usted y para su embarazo.

Es necesario que revise periódicamente su tratamiento con el especialista (al menos una vez al año); este le pedirá que lea y firme un Formulario anual de conocimiento del riesgo; esto es para asegurarse de que conoce bien y ha entendido todos los riesgos relacionados con el uso de valproato durante el embarazo y las recomendaciones para evitar que se quede embarazada mientras esté tomando valproato.

B.2. Estoy tomando valproato y tengo previsto formar una familia próximamente

Si está pensando en tener un hijo, hable con su médico. Hasta entonces:

- Continúe tomando valproato.
- Siga utilizando métodos anticonceptivos.



Es importante que no se quede embarazada hasta que haya hablado con su especialista.

Es necesario que hable sobre qué puede hacer para reducir los riesgos para la salud de su futuro hijo al mismo tiempo que mantiene su enfermedad bajo control.

Puede que necesite un tiempo para que el especialista le cambie su medicación y se asegure de que la nueva medicación es adecuada para usted, antes de que pueda dejar de utilizar los métodos anticonceptivos. Valproato puede dañar al feto desde el comienzo del embarazo.

Durante el tiempo que siga con valproato, acuda a las revisiones periódicas que su médico le indique. En estas visitas su médico le pedirá que lea y firme un **Formulario anual de conocimiento del riesgo**, para asegurarse de que conoce bien y ha entendido todos los riesgos relacionados con el uso de valproato durante el embarazo.

Hable también con su médico sobre la toma de ácido fólico cuando esté planeando un embarazo. El ácido fólico puede disminuir el riesgo de espina bífida y de un aborto espontáneo temprano que existe con todos los embarazos. Sin embargo, esto no reducirá el riesgo de defectos congénitos asociados con el uso de valproato durante el embarazo.

B.3. Estoy tomando valproato y estoy/ creo que puedo estar embarazada

- **No deje de tomar valproato, ya que puede que su enfermedad empeore.**
- **Hable de inmediato con su médico para que pueda comentarle las posibles opciones.**
- **Su médico le explicará si es posible cambiar a otro tratamiento y le explicará cómo hacer la transición de valproato al nuevo tratamiento.**

Recuerde que los niños nacidos de madres que toman valproato durante el embarazo presentan un riesgo mayor de:

- defectos congénitos/malformaciones.
- problemas de desarrollo y aprendizaje.

Ambos pueden afectar gravemente a la calidad de vida de su hijo.

En caso de que padezca epilepsia, puede que no sea posible cambiar a otro tratamiento. Consulte con su especialista si necesita información adicional.

Durante esta visita su especialista le pedirá que lea y firme el **Formulario anual de conocimiento del riesgo**, para asegurarse de que conoce bien y ha entendido todos los riesgos y recomendaciones relacionados con el uso de valproato durante el embarazo.

En el caso excepcional de que esté embarazada y no pueda sustituirse el tratamiento, se le realizará un estrecho seguimiento:

- para asegurarse de que su enfermedad está controlada.
- para revisar el desarrollo de su feto y del recién nacido.



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es importante comunicar los efectos adversos que pudiera usted tener. Puede consultar la forma de hacerlo en el prospecto del medicamento.

Se pueden obtener ejemplares adicionales de esta guía en:

- Formato impreso: Laboratorio Sanofi (ES-FARMACOVIGILANCIA@sanofi.com o al teléfono 934859649)
- Formato descargable/imprimible:
 - Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, sección CIMA: www.aemps.gob.es
 - Web del Laboratorio Sanofi: Vigimed (<https://vigimed.es/>)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en el prospecto. También puede comunicarlos directamente a través de: <https://www.notificaRAM.es>

Comente con su médico, personal de enfermería o farmacéutico cualquier duda o pregunta o si necesita más información también puede consultar el prospecto que se encuentra dentro del envase.

