



047/CNFV/DFV/DNFD
06 de julio de 2018

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

Lisbeth Tristán de Brea
De: **MAGÍSTRA LISBETH TRISTÁN DE BREA.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

APROBACIÓN DE NUEVAS MEDIDAS PARA EVITAR LA EXPOSICIÓN AL VALPROATO DURANTE EL EMBARAZO

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DEL MINISTERIO DE SALUD DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS NOTAS DE SEGURIDAD EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

Resumen

- **Los medicamentos con valproato se utilizan para tratar la epilepsia y el trastorno bipolar.**
- **El principio activo de estos medicamentos puede ser ácido valproico, valproato magnésico, valproato sódico, valproato semisódico o valpromida.**
- **Se sabe que si se toman durante el embarazo, pueden causar malformaciones en el bebé y trastornos del desarrollo después del nacimiento.**
- **Los medicamentos con valproato están ahora contraindicados, es decir, no deben utilizarse, en niñas y mujeres que puedan tener hijos, salvo que se sigan las condiciones de un programa de prevención del embarazo.**

EMA (Agencia Europea de Medicamentos)

El 21 de marzo de 2018 el CMDh aprobó nuevas medidas para evitar la exposición de los bebés a los medicamentos con valproato en el útero, ya que los bebés expuestos corren un riesgo elevado de sufrir malformaciones y problemas de desarrollo.

Los medicamentos que contienen valproato han sido aprobados por procedimientos nacionales en la UE para el tratamiento de la epilepsia y el trastorno bipolar y en algunos países para la prevención de la migraña. Las nuevas medidas consisten en la prohibición del uso de estos medicamentos para tratar la migraña o el trastorno bipolar durante el embarazo, y la prohibición de su uso para tratar la epilepsia durante el embarazo a menos que no se disponga de otro tratamiento eficaz.

Además, los medicamentos no deben utilizarse en mujeres o niñas que puedan tener hijos, salvo que se cumplan las condiciones de un nuevo programa de prevención del embarazo. El programa se ha diseñado para garantizar que las pacientes sean plenamente conscientes de los riesgos y de la necesidad de evitar el embarazo.

También debe añadirse una advertencia visual de los riesgos en caso de embarazo (en forma de un recuadro de texto con otros posibles elementos, como un símbolo de advertencia) en el acondicionamiento de los medicamentos, y se incluirán advertencias en las tarjetas para el paciente que se adjuntan con la caja para entregarlas con el medicamento cada vez que se dispense.

El CMDh se mostró de acuerdo con el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), que llevó a cabo una revisión y recomendó las nuevas medidas, en que pese a las recomendaciones previas dirigidas a informar mejor a las pacientes de los riesgos de estos medicamentos, las mujeres todavía no estaban recibiendo la información adecuada de manera oportuna. Por consiguiente, las nuevas medidas respaldadas por el CMDh refuerzan las restricciones previas sobre el uso de valproato y los requisitos para informar a las mujeres del riesgo.

Las empresas que comercializan estos medicamentos también están obligadas a realizar estudios adicionales sobre la naturaleza y la magnitud de los riesgos y a vigilar el uso de valproato y los efectos a largo plazo en los embarazos afectados.

Dado que el dictamen del CMDh se aprobó con el voto de la mayoría, se remitió a la Comisión Europea, que adoptó una decisión final legalmente vinculante en el ámbito de la UE.

Información destinada a los pacientes y los profesionales de la salud

Los medicamentos que contienen valproato se utilizan desde hace muchos años en los países de la UE para tratar la epilepsia y el trastorno bipolar, y en algunos países para la migraña. Se sabe que si se toman durante el embarazo, pueden causar malformaciones en el bebé y trastornos del desarrollo después del nacimiento.

Aunque ya se habían adoptado medidas para informar mejor a las mujeres sobre estos riesgos y desaconsejar el uso de valproato en niñas y mujeres a menos que no existiera otra alternativa, los datos indican que esta información todavía no está llegando a las pacientes.

Por consiguiente, los medicamentos con valproato están ahora contraindicados, es decir, no deben utilizarse, en niñas y mujeres que puedan tener hijos, salvo que se sigan las condiciones de un **programa de prevención del embarazo**. Entre ellas se incluyen:

- Evaluación de la posibilidad de embarazo de cada paciente.
- Pruebas de embarazo antes de empezar el tratamiento y, cuando sea necesario, durante el tratamiento.
- Asesoramiento sobre los riesgos del tratamiento con valproato y la necesidad de usar anticoncepción eficaz durante todo el tratamiento.
- Revisión del tratamiento en curso por un especialista al menos una vez al año.
- Introducción de un nuevo documento de aceptación de riesgos para que las pacientes y los médicos lo repasen en cada revisión anual y confirmen que se ha prestado y entendido el asesoramiento oportuno.

Como antes, nunca debe iniciarse el tratamiento con valproato a menos que los tratamientos alternativos no sean adecuados, ni siquiera en niñas que no hayan alcanzado la pubertad.

El valproato está contraindicado en el **embarazo** y debe decidirse un tratamiento alternativo, con la correspondiente consulta a un especialista, para las mujeres que deseen quedarse embarazadas; sin embargo, hay un pequeño número de mujeres con epilepsia para las que no existe ningún tratamiento alternativo adecuado al valproato y que deben recibir apoyo y asesoramiento adecuados.

Es importante que las pacientes comenten cualquier duda sobre su medicación con un profesional de la salud apropiado. **Las mujeres y las niñas a las que se haya prescrito valproato no deben dejar de tomar el medicamento sin consultar a su médico, ya que podría haber daños para ellas mismas o su futuro hijo.**

Las empresas que comercializan valproato deben llevar a cabo estudios adicionales para caracterizar la naturaleza y la magnitud de los riesgos que plantea el valproato y vigilar el uso continuado de valproato y los efectos a largo plazo en los embarazos afectados. Esto incluirá encuestas a los profesionales de la salud y a las pacientes para evaluar el alcance y la eficacia de las nuevas medidas, así como el uso de datos de los registros existentes para definir mejor las malformaciones conocidas como síndrome fetal por anticonvulsivos en niños cuyas madres tomaron valproato durante el embarazo y en qué se diferencia con el observado con otros medicamentos antiepilépticos. También incluye un estudio observacional retrospectivo para

investigar posibles asociaciones entre la exposición al valproato en los varones y el riesgo de malformaciones y trastornos del desarrollo, incluido el autismo en la descendencia, y un estudio observacional para evaluar e identificar las mejores prácticas para interrumpir y cambiar el tratamiento con valproato.

Además, todas las empresas que comercializan estos medicamentos tendrán que disponer de un **plan de gestión de riesgos** que detalle las medidas adoptadas para garantizar que un medicamento se utilice con la mayor seguridad posible.

Fundamento de las recomendaciones

Las medidas se basan en una revisión de los datos científicos disponibles, incluidos estudios sobre el consumo de fármacos y pruebas clínicas y analíticas de los efectos del medicamento. Durante la revisión, el PRAC también hizo consultas muy amplias a los profesionales sanitarios y a los pacientes, entre ellos, mujeres —y sus hijos— que resultaron afectadas por el uso de valproato durante el embarazo, mediante presentaciones por escrito, reuniones de expertos, reuniones con partes interesadas (como profesionales de la salud, organizaciones de pacientes, pacientes y sus familias) y a través de una sesión pública.

Más información sobre el procedimiento

La revisión de los medicamentos que contienen valproato se inició el 9 de marzo de 2017 a instancias de la autoridad reguladora de medicamentos francesa (ANSM) conforme al **artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE**.

La revisión la realizó en primer lugar el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), que es el responsable de evaluar los problemas de seguridad en los medicamentos de uso humano, el cual hizo una serie de recomendaciones. Las recomendaciones del PRAC se enviaron al Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos Humanos (CMDh), el cual adoptó un dictamen. El CMDh es un órgano en el que están representados los Estados miembros de la UE, así como Islandia, Liechtenstein y Noruega. Es responsable de garantizar unas normas de seguridad armonizadas para los medicamentos autorizados mediante procedimientos nacionales en la UE.

Dado que el dictamen del CMDh se aprobó con el voto de la mayoría, se remitió a la Comisión Europea, que adoptó una decisión legalmente vinculante en el ámbito de la UE el 31 de mayo de 2018.

Situación en Panamá:

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados productos comerciales que contienen Valproatos.

En el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) a la fecha se han recibido cuatro (4) reportes de sospecha de reacciones adversas asociadas al principio activo Ácido Valproico, en donde las reacciones adversas notificadas fueron vómito, pancitopenia y alteraciones en resultados hematológicos.

En el Centro Nacional de Farmacovigilancia se ha emitido las siguientes notas de seguridad:

PRINCIPIO ACTIVO	AÑO	NOTA DE SEGURIDAD
Valproato	2017	Nota 0141/CNFV/DFV/DNFD del 24/10/2017 "Valproato y Trastornos del Desarrollo"
	2015	Nota 0049/CNFV/DFV/DNFD del 15/04/2015 "Valproato: Exposición Fetal y Deterioro Cognitivo"
	2014	Nota 0148/CNFV/DFV/DNFD del 13/02/2014 "Aspectos de Seguridad que reiteran con Valproato de Sodio"
	2010	Enero 2010 "Información para los Profesionales de la Salud: El Riesgo de Defectos Congénitos del Tubo Neural después de la Exposición Prenatal al Valproato "

Ácido Valproico	2018	Nota 013/CNFV/DFV/DNFD del 12/03/2018 "Nuevas Medidas para Evitar la Exposición de Ácido Valproico durante el Embarazo"
		Nota 0024/CNFV/DFV/DNFD del 14/02/2018 "Lista de Verificación para la Prescripción de Ácido Valproico y sus Sales"
	2015	Nota 141/CNFV/DFV/DNFD del 01/12/2015 "Comunicado: Nota Aclaratoria sobre el Uso del Formulario de Consentimiento Informado de los Principios Activos: Talidomida, Isotretinoína, Micofenolato de Mofetilo, Lenalidomida, Leflunomida, Ácido Valproico o sus sales"
	2014	Nota 1717/CNFV/DFV/DNFD del 23/12/2014 "Estudio : Ácido Valproico – Una revisión de los Informes de Seguridad de Casos Individuales serios en Población Pediátrica en VigiBase"
Nota 1450/CNFV/DFV/DNFD del 11/11/2014 "ácido Valproico: Nuevas Recomendaciones de Uso en Niñas y Mujeres con Capacidad de Gestación"		
Nota 0483/CNFV/DFV/DNFD del 30/04/2014 "Interacción entre Lamotrigina y Ácido Valproico puede Potenciar el Desarrollo de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (Síndrome de Stevens – Johnson)"		

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas ha emitido las siguientes resoluciones en donde se establecen nuevas disposiciones para la comercialización de los productos que contienen como principio activo ácido valproico y sus sales:

- Resolución No. 584 de 02 de octubre de 2014
- Resolución No. 008 de 23 de enero de 2015
- Resolución No. 763 de 28 de diciembre de 2017

En Panamá, se adoptaron las siguientes medidas para la prescripción de Ácido Valproico y sus sales:

- El uso de Tarjeta de Consentimiento Informado para Ácido Valproico y sus sales.
- Lista de Verificación para los prescriptores del tratamiento de Ácido Valproico y sus sales, la cual reposará en el expediente clínico.

Acciones a ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas:

- Comunicar esta información a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud <http://www.minsa.gob.pa/información-salud/alertas-y-comunicados>

Les recordamos reportar sus sospechas de Reacciones Adversas, Fallas Farmacéuticas y Fallas Terapéuticas a Medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono 512-9404, e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa.

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales de la salud.

Nota: El objetivo de esta nota de seguridad es difundir la información sobre la seguridad de los medicamentos, basados en los comunicados de las agencias reguladoras internacionales de medicamentos. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incongruencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

Fuente:

- Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Europa [en línea] <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/03/news_detail_002929.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1>
- Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas [consultada 05/07/2018]
- Base de Datos de Notificaciones de sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá [consultada 05/07/2018]

MFD -----última línea-----

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

APARTADO POSTAL 2048; PANAMÁ 1, PANAMÁ