

008-21/CNFV/DFV/DNFD
19 de marzo de 2021.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **LICENCIADA ELVIA C. LAU R.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

FARMACOS ANTIEPILÉPTICOS EN EL EMBARAZO (LAMOTRIGINA Y LEVETIRACETAM): ASESORAMIENTO ACTUALIZADO TRAS UNA REVISIÓN EXHAUSTIVA DE SEGURIDAD.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR LAS AUTORIDADES REGULADORAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Agencia Reguladora de Medicamentos y productos para la salud del Reino Unido (MHRA), publicó una actualización de seguridad para fármacos antiepilépticos utilizados durante el embarazo.

La epilepsia es un trastorno del sistema nervioso central (neurológico) en el que la actividad cerebral se vuelve anormal. Lo que provoca convulsiones o períodos de comportamientos o sensaciones inusuales y a veces, pérdida de la conciencia.

Una revisión de los riesgos de malformaciones congénitas importantes y de los resultados adversos del desarrollo neurológico de los medicamentos antiepilépticos por la Comisión de Medicamentos Humanos, ha confirmado que lamotrigina y levetiracetam son los medicamentos más seguros durante el embarazo. Esta revisión se inició en el contexto de los daños conocidos por el uso del valproato en el embarazo, que solo se puede recetar a mujeres en edad fértil si existe un programa de prevención del embarazo. Los médicos deben utilizar esta información cuando analicen las opciones de tratamiento con las mujeres con epilepsia al inicio y en las revisiones anuales recomendadas de rutina y con las mujeres que planean quedar embarazadas.

Los medicamentos antiepilépticos son cruciales para controlar las convulsiones y otros síntomas de la epilepsia, y la epilepsia no tratada puede causar daño tanto a la madre como al feto. Sin embargo, el uso de estos fármacos antiepilépticos durante el embarazo se ha asociado con una variedad de efectos nocivos para el bebé.

Resumen de las principales conclusiones de la revisión

- Lamotrigina: los estudios que involucran más de 12,000 embarazos expuestos a lamotrigina en monoterapia muestran consistentemente que la lamotrigina en dosis de mantenimiento, no está asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas mayores.
- Levetiracetam: los estudios que involucraron más de 1.800 embarazos expuestos al levetiracetam no sugieren un mayor riesgo de malformaciones congénitas importantes.

- Tanto para lamotrigina como para levetiracetam, los datos sobre los resultados del desarrollo neurológico son más limitados que los de las malformaciones congénitas. Los estudios disponibles no sugieren un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico o retraso asociado con la exposición en el útero a la lamotrigina o levetiracetam. Sin embargo, los datos son inadecuados para descartar definitivamente la posibilidad de un mayor riesgo.

Para los otros fármacos antiepilépticos clave, los datos muestran:

- un mayor riesgo de malformaciones congénitas importantes asociadas con el uso de carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y topiramato durante el embarazo.
- la posibilidad de efectos adversos sobre el desarrollo neurológico de los niños expuestos en el útero al fenobarbital y la fenitoína
- un mayor riesgo de restricción del crecimiento fetal asociado con el uso de fenobarbital, topiramato y zonisamida durante el embarazo.

Valproato: recordatorio de los riesgos y requisitos conocidos

En particular, el valproato es altamente teratogénico y la evidencia respalda una tasa de malformaciones congénitas del 10% en bebés cuyas madres tomaron valproato durante el embarazo y trastornos del desarrollo neurológico en aproximadamente 30% a 40% de los niños. Por esta razón, el valproato no debe usarse en niñas y mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no se toleren, a juicio de un especialista experimentado.

El valproato está contraindicado en mujeres en edad fértil a menos que exista un programa de prevención del embarazo.

Todos los profesionales de la salud deben continuar identificando y revisando a todas las pacientes que toman valproato, incluso cuando se usa fuera de las indicaciones autorizadas, y proporcionarles los materiales de información para el paciente cada vez que asistan a sus citas o reciban sus medicamentos.

Revisión nacional de datos de seguridad

En el contexto de los daños conocidos con el valproato, la Comisión de Medicamentos Humanos (CHM) ha revisado los datos de seguridad disponibles relacionados con el uso de otros fármacos antiepilépticos clave en el embarazo para el riesgo de malformaciones congénitas importantes, trastornos del desarrollo neurológico y retraso, y otros efectos. en el bebé. Los fármacos antiepilépticos clave se seleccionaron para la revisión en función de su lugar en la práctica clínica del Reino Unido. Sobre esta base, se revisaron los datos sobre el uso de carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, topiramato y zonisamida durante el embarazo.

Cómo utilizar los resultados de la revisión

Estamos comunicando las conclusiones de esta revisión para ayudar a respaldar las decisiones de los prescriptores y las mujeres que están comenzando o en la actualidad están en tratamiento con medicamentos antiepilépticos. Esta información también debe tenerse en cuenta al seleccionar un medicamento para niñas con epilepsia que pueden necesitar tratamiento en la edad adulta y, en particular, para mujeres que planean un embarazo.

Al inicio y como parte de la revisión anual recomendada para pacientes con epilepsia, los especialistas deben discutir con las mujeres los riesgos asociados con los fármacos antiepilépticos y con la epilepsia no tratada durante el embarazo, y revisar su tratamiento de acuerdo con su condición y circunstancias clínicas.

Cuando se haya identificado nueva información o cuando se considere que la información del producto podría ser más informativa, también se actualizará para reflejar la información más reciente.

Algunos medicamentos incluidos en la revisión también están autorizados para afecciones médicas distintas de la epilepsia (por ejemplo, dolor y ansiedad). Gran parte de la base de pruebas se relaciona con la epilepsia y, como tal, nuestra revisión se centró en los riesgos y las decisiones para el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, los consejos en la información del producto deben considerarse relevantes para cualquier indicación de estos medicamentos cuando sea necesario.

Hallazgos clave de la revisión

Malformaciones congénitas mayores

Nuestra revisión del riesgo de malformaciones congénitas importantes evaluó datos de metanálisis de estudios epidemiológicos y otros estudios epidemiológicos importantes. Los estudios revisados incluyen comparaciones de los resultados del embarazo entre mujeres que recibieron monoterapia con fármacos antiepilépticos y mujeres sin epilepsia o mujeres con epilepsia que no recibieron tratamiento con fármacos antiepilépticos.

Los resultados de estos metanálisis y otros estudios muestran que:

- Existe una gran cantidad de datos para lamotrigina (más de 12.000 embarazos expuestos) y levetiracetam (más de 1.800 embarazos expuestos) y estos datos no sugieren un aumento del riesgo de malformaciones congénitas graves cuando estos fármacos antiepilépticos se utilizan en las dosis de mantenimiento habituales.
- Para lamotrigina, los estudios que investigan el efecto de la dosis han mostrado resultados contradictorios. Un estudio que utilizó datos de EURAP (Registro Internacional de Antiepilépticos y embarazo) mostró un aumento estadísticamente significativo en la tasa de malformaciones congénitas importantes cuando se compararon dosis de lamotrigina superiores a 325 mg por día con dosis de lamotrigina de 325 mg por día o inferiores.

Otros estudios no sugieren un efecto dosis-respuesta sobre el riesgo de malformaciones congénitas importantes:

- Los datos de carbamazepina (alrededor de 9.000 embarazos expuestos), fenobarbital (alrededor de 1.800 embarazos expuestos), fenitoína (alrededor de 2.000 embarazos expuestos) y topiramato (alrededor de 1.000 embarazos expuestos) demuestran que están asociados con un mayor riesgo de malformaciones congénitas importantes en comparación que lo visto en la población general y en mujeres con epilepsia que no toman un fármaco antiepiléptico.
- El riesgo de malformaciones congénitas importantes con carbamazepina, fenobarbital y topiramato depende de la dosis.
- Los datos disponibles para la pregabalina sugieren que puede estar asociada con un riesgo ligeramente mayor de malformaciones congénitas importantes, pero estos datos incluyen hallazgos emergentes que se encuentran actualmente en revisión y se necesitan más evaluaciones para llegar a conclusiones definitivas.
- Debido a las limitaciones de los datos para gabapentina, oxcarbazepina y zonisamida, el riesgo sigue siendo incierto; la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones congénitas importantes no puede confirmarse ni descartarse.

Trastornos del neurodesarrollo y retraso

La revisión también consideró metanálisis y estudios epidemiológicos que investigaron el riesgo de efectos adversos sobre los resultados del desarrollo neurológico, incluidas las medidas de inteligencia, los resultados del desarrollo y los síntomas o diagnósticos de trastornos del espectro autista en niños expuestos en el útero a fármacos antiepilépticos.

Estos datos apoyan las siguientes conclusiones:

- para carbamazepina, lamotrigina y levetiracetam, los datos no sugieren un aumento del riesgo de trastornos del desarrollo neurológico o retraso; sin embargo, debido a las limitaciones de estos datos, no se puede descartar definitivamente la posibilidad de un aumento del riesgo.
- para el fenobarbital y la fenitoína, aunque los estudios clínicos informan hallazgos inconsistentes, la totalidad de los datos muestran la posibilidad de efectos adversos sobre el desarrollo neurológico.
- algunos datos recientes plantean preocupaciones de que el uso de topiramato durante el embarazo pueda estar asociado con peores resultados de desarrollo; sin embargo, los números en los estudios disponibles siguen siendo limitados y se necesitan más datos para llegar a conclusiones firmes.
- para gabapentina, oxcarbazepina, pregabalina y zonisamida, los datos son escasos, extremadamente limitados o tienen limitaciones, y los riesgos siguen siendo inciertos.

Otros efectos durante el embarazo

Los metanálisis y los estudios epidemiológicos disponibles también proporcionan datos sobre el riesgo de pérdida fetal, restricción del crecimiento prenatal y parto prematuro asociados con el uso de fármacos antiepilépticos durante el embarazo. Estos estudios apoyan que:

- el uso de lamotrigina o levetiracetam durante el embarazo no se asocia con un mayor riesgo de pérdida fetal, restricción del crecimiento prenatal o parto prematuro
- el uso de fenobarbital, topiramato y zonisamida durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino (pequeño para la edad gestacional)
- para la carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina y pregabalina, los riesgos asociados con el uso durante el embarazo siguen siendo inciertos

Se continuará revisando la información de estos riesgos a medida que esté disponible y se alienta a todos los profesionales de la salud, pacientes y cuidadores a que informen de cualquier efecto sospechoso asociado con los medicamentos que se toman durante el embarazo, incluido el desarrollo neurológico del niño.

Recomendaciones para profesionales sanitarios

Acciones para prescriptores

Al inicio y como parte de la revisión anual recomendada para pacientes con epilepsia, los especialistas deben discutir con las mujeres los riesgos asociados con los medicamentos antiepilépticos y con la epilepsia no tratada durante el embarazo y revisar su tratamiento de acuerdo con su condición clínica y circunstancias.

- Derivar urgentemente a las mujeres que planean quedarse embarazadas para recibir asesoramiento especializado sobre su tratamiento antiepiléptico.
- Todas las mujeres que usan medicamentos antiepilépticos que planean quedar embarazadas deben recibir 5 mg por día de ácido fólico antes de cualquier posibilidad de embarazo.

- Para lamotrigina, levetiracetam o cualquier fármaco antiepiléptico que pueda usarse durante el embarazo, se recomienda:
 - usar monoterapia siempre que sea posible.
 - utilice la dosis eficaz más baja (consulte a continuación los consejos clave para el control de la dosis, incluidos los de lamotrigina y levetiracetam).
 - Informar cualquier sospecha de efectos adversos experimentados por la madre o el bebé a la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas.

Recordatorio de consejos para mujeres con epilepsia

- No deje de tomar medicamentos antiepilépticos sin consultarlo con su médico.
- Si está tomando un medicamento antiepiléptico y cree que puede estar embarazada, busque atención médica urgente, incluida la derivación urgente a su especialista.
- Lea los folletos de información para el paciente que acompañan a sus medicamentos y otra información proporcionada por su profesional de la salud.

Consejos de seguimiento y dosificación durante el embarazo

Para cualquier medicamento antiepiléptico que se use durante el embarazo, se recomienda usar un tratamiento en monoterapia y la dosis efectiva más baja, cuando sea posible. Los cambios fisiológicos durante el embarazo (y el posparto) pueden afectar las concentraciones de los medicamentos antiepilépticos, en particular de lamotrigina y fenitoína.

Los problemas clave se describen a continuación. Sin embargo, los prescriptores deben consultar los consejos de la ficha técnica y las guías clínicas pertinentes para las recomendaciones de dosificación y seguimiento de cualquier fármaco antiepiléptico durante el embarazo.

Lamotrigina

Se han notificado casos de disminución de los niveles plasmáticos de lamotrigina durante el embarazo con un riesgo potencial de pérdida del control de las convulsiones. Después del nacimiento, los niveles de lamotrigina pueden aumentar rápidamente con riesgo de eventos adversos relacionados con la dosis.

Por lo tanto, se deben controlar las concentraciones séricas de lamotrigina en la mujer antes, durante y después del embarazo, incluso poco después del nacimiento. Si es necesario, la dosis debe adaptarse para mantener la concentración sérica de lamotrigina al mismo nivel que antes del embarazo o adaptarse según la respuesta clínica. Además, las reacciones adversas relacionadas con la dosis deben controlarse después del nacimiento.

Levetiracetam

Se ha observado una disminución de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta en un 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Debe garantizarse un manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas tratadas con levetiracetam.

Oxcarbazepina

Los datos de un número limitado de mujeres indican que los niveles plasmáticos del metabolito activo de oxcarbazepina, el derivado 10-monohidroxi (MHD), pueden disminuir gradualmente durante el embarazo. Se recomienda que la respuesta clínica se controle cuidadosamente en mujeres que reciben oxcarbazepina durante el embarazo para asegurar que se mantenga un control

adecuado de las convulsiones. Se debe considerar la medición de las concentraciones plasmáticas de MHD. Si se han aumentado las dosis durante el embarazo, también se puede considerar la monitorización de los niveles plasmáticos de MHD posparto.

Fenitoína

Puede producirse un aumento en la frecuencia de las convulsiones durante el embarazo debido a la alteración de la farmacocinética de la fenitoína. La medición periódica de las concentraciones plasmáticas de fenitoína puede ser valiosa en el tratamiento de mujeres embarazadas como guía para el ajuste apropiado de la dosis.

Informar reacciones adversas a medicamentos durante el embarazo

Informe de cualquier sospecha de reacciones adversas a medicamentos en la madre o el niño después del uso de un medicamento durante el embarazo, incluidos los resultados adversos del embarazo, como malformaciones congénitas o resultados adversos del desarrollo neurológico.

Al notificar las RAM relacionadas con los medicamentos utilizados durante el embarazo, la siguiente información es particularmente valiosa para nuestra evaluación del informe:

- Momentos en los que se tomó el medicamento durante el embarazo
- El resultado del embarazo (cuando se conozca).
- Detalles de cualquier antecedente familiar relevante, incluido cualquier antecedente obstétrico.
- Para informes sobre malformaciones congénitas, una descripción clínica detallada de cualquier anomalía congénita y los resultados de cualquier imagen (por ejemplo, exploraciones) o pruebas de laboratorio.
- Para informes sobre resultados adversos del desarrollo, si el niño ha alcanzado sus hitos clave del desarrollo y si ha tenido más problemas de salud.
- Incluya cualquier otra información relevante; incluidos otros medicamentos o sustancias que se toman durante el embarazo, así como la ingesta de ácido fólico.

Situación en Panamá

- A la fecha en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados fármacos antiepilépticos como lamotrigina y levetiracetam.
- En el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han presentado notificaciones de sospecha de reacciones adversas, de productos antiepilépticos como lamotrigina y levetiracetam, no relacionadas con esta alerta.
- **Recomendación del Centro Nacional de Farmacovigilancia:**

Se exhorta a los profesionales de la salud tomar en consideración la información de seguridad comunicada sobre carbamazepina, lamotrigina y levetiracetam, fenobarbital, la fenitoína, topiramato, gabapentina, oxcarbazepina, pregabalina y zonisamida.

A los padres de los pacientes se les recomienda consultar al profesional de la salud por cualquier duda o inquietud sobre su terapia.

Solicitar a los Laboratorios fabricantes de los productos carbamazepina, lamotrigina y levetiracetam, fenobarbital, la fenitoína, topiramato, gabapentina,



oxcarbazepina, pregabalina y zonisamida incluir esta información de seguridad en la monografía e inserto de sus productos.

Ante las sospechas de reacciones adversas, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSAL), a través de los formularios correspondientes. Se les recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Fuentes Bibliográficas:

- Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido MHRA [en línea] < <https://www.gov.uk/drug-safety-update/antiepileptic-drugs-in-pregnancy-updated-advice-following-comprehensive-safety-review> > < [Consultada: 19/03/2021] >.
- Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. < [Consultada: 19/03/2021] >.
- Clínica Mayo <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases/conditions/epilepsy/symptoms-causes/syc-20350093>

PD.: El objetivo de esta alerta es difundir la información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. En esta alerta se incluye traducción no oficial del texto original. Por lo que sólo es de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá la información contenida en el texto en su idioma original.

-----Última Línea-----

aqv

