

12 de marzo del 2018.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

L. M. Tristan de Brea

De: **MAGISTRA LISBETH TRISTAN DE BREA**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

NUEVAS MEDIDAS PARA EVITAR LA EXPOSICIÓN DE ACIDO VALPROICO DURANTE EL EMBARAZO

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

En el año 2014 se llevó a cabo una revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen ácido valproico, motivada por los resultados de estudios publicados que mostraban un riesgo de trastornos en el neurodesarrollo a largo plazo en niños nacidos de mujeres tratadas con ácido valproico (hasta en el 40% de los casos), así como por su conocido riesgo de malformaciones congénitas (en aproximadamente el 10% de los casos).

Puntos claves:

Tras la evaluación de los datos de utilización de los medicamentos que contienen ácido valproico, se recomiendan nuevas restricciones de uso y la introducción de un plan de prevención de embarazos para mujeres con capacidad de gestación:

- ❖ En niñas y en mujeres con capacidad de gestación, no se debe utilizar ácido valproico, excepto que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica y se cumplan las condiciones del plan de prevención de embarazos.
- ❖ En mujeres embarazadas no se debe utilizar ácido valproico en el trastorno bipolar. En caso de epilepsia solamente se podrá utilizar si no es posible otra alternativa terapéutica.
- ❖ El plan de prevención de embarazos incluye la evaluación de la posibilidad de embarazo en todas las mujeres, y el entendimiento y aceptación por parte de la paciente de las condiciones del tratamiento (que incluyen el uso de métodos anticonceptivos, pruebas de embarazo regulares y consulta con el médico en el caso de planificar un embarazo o existencia del mismo). El tratamiento deberá revisarse al menos anualmente.

Tras esta revisión, se restringió su uso y se establecieron recomendaciones para niñas, adolescentes y mujeres con capacidad de gestación, elaborándose materiales informativos para profesionales de la salud y pacientes con objeto de difundir esta información de seguridad. Adicionalmente se requirieron estudios en los que se analizase la utilización de estos medicamentos en la práctica clínica con objeto de valorar si estas medidas eran efectivas para minimizar los riesgos.

Los resultados de estos estudios indican que las medidas adoptadas no fueron suficientemente efectivas, concluyéndose que es necesario intensificar las restricciones de uso establecidas anteriormente e introducir nuevas medidas para mejorar la información y el asesoramiento de las mujeres.

El PRAC ha recomendado modificar las condiciones de autorización con nuevas contraindicaciones de uso y la puesta en marcha de un plan de prevención de embarazos. Las recomendaciones del PRAC han sido las siguientes:

- ❖ En relación con las modificaciones de las condiciones de uso autorizadas:

- En el tratamiento de epilepsia: no debe utilizarse ácido valproico en mujeres con capacidad de gestación, a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica. Estas mujeres deberán cumplir las condiciones del plan de prevención de embarazo. Su uso en el embarazo está contraindicado salvo que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica.
 - En el tratamiento de episodios maníacos del trastorno bipolar: No debe utilizarse en mujeres con capacidad de gestación salvo que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica y además se cumplan las condiciones del plan de prevención de embarazos. Su uso en el embarazo está contraindicado.
- ❖ El plan de prevención de embarazos incluye las siguientes condiciones:
- Evaluar capacidad de embarazo en todas las mujeres.
 - Informar y asesorar a la mujer sobre los riesgos del uso de ácido valproico durante el embarazo, según su edad y sus circunstancias personales. Las mujeres con capacidad de gestación o sus cuidadores deben entender los riesgos y estar de acuerdo con las condiciones del tratamiento que incluyen:
 - Realización de la prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el mismo.
 - Uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento.
 - Revisión del tratamiento, al menos anualmente. En dicha visita la paciente firmará el formulario anual de conocimiento del riesgo con el fin de asegurar que está correctamente informada sobre los riesgos del tratamiento.
 - Consulta con el médico y valoración de otras posibles alternativas terapéuticas en el caso de que se planifique un embarazo.
 - Consulta inmediata con el médico en el caso de embarazo.
 - Con objeto de facilitar al médico la labor informativa y aportar información y asesoramiento adecuado a la paciente, así como su aceptación de las condiciones del tratamiento, se actualizarán los materiales informativos, consistentes en guías para profesionales sanitarios y pacientes, así como una tarjeta de información para las pacientes.
 - Adicionalmente, se incluirá una advertencia y la tarjeta de información para las pacientes en los envases de los medicamentos que contienen ácido valproico.

Estas recomendaciones deberán ser ratificadas por el **Grupo Europeo de Coordinación (CMDh)**, del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la Unión Europea.

Situación en Panamá:

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

Mantendremos un seguimiento al anuncio de seguridad realizado por Agencia Española de Medicamentos y cuando exista mayor información disponible se comunicará.

Acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha publicado varias notas informativas relacionadas a la seguridad del uso de Ácido Valproico, las cuales se encuentran publicadas en la página web del Ministerio de Salud en el link de "Notas de Seguridad de Medicamentos" http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas_y_comunicados

Entre estas notas de seguridad están las siguientes:

- Resolución No. 763 de 28 de diciembre de 2017 en la cual se establecen nuevas disposiciones para la comercialización de los productos que contienen el principio activo Acido Valproico.
- Comunicado 0024/CNFV/DNFD 14 de febrero del 2018 titulada: "Lista de verificación para la prescripción de Ácido Valproico y sus sales".
- Nota 0483/CNFV/DNFD del 30 de abril del 2014, titulada "Interacción entre Lamotrigina y ácido valpróico puede potenciar el desarrollo de reacciones adversas cutáneas graves (Síndrome de Stevens- Johnson)".
- Nota 1450/CNFV/DNFD del 11 de diciembre del 2014, titulada "Ácido Valproico: Nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación".
- Nota 0141/CNFV/DNFD del 1 de diciembre del 2015, titulada "Nota Aclaratoria sobre el uso del formulario de consentimiento informado de los principios activos: Talidomida, Isotretinoína, Micofenolato de Mofetilo, Ácido Micofenólico, Lenalidomida, Leflunomida, Ácido Valproico o sus sales."
- Nota 1717/CNFV/DNFD del 23 de diciembre del 2014, titulada "Una revisión de los informes de seguridad de casos individuales serios en población pediátrica en VigiBase".

Ante las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y falla terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa). Teléfono 512-9404; e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa.

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

Se exhorta a los Profesionales de Salud y a los pacientes a tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad.

P.D.: El objetivo de esta nota de seguridad es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales de Medicamentos. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Por cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

Fuentes Bibliográficas:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), España < https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI-MUH_FV_3-acido-valproico.pdf
2. Agencia Europea de Medicamentos; Europa [en línea] < http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/02/news_detail_0_02903.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
3. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacias Y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 12/03/18.]

SL -----última línea-----

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

APARTADO POSTAL 2048; PANAMÁ 1, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 212-9404/9162 y Facsímile: 212-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa