Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

Ref.: UCD135/16
JRS/MAG/MRG/mms

MODIFICA ROTULADO Y FOLLETOS DE INFORMACION AL PROFESIONAL Y AL PACIENTE DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE CONTIENEN ACIDO VALPROICO, ARMONIZANDO INFORMACION DE SEGURIDAD RELATIVA A LA EXPOSICION AL FÁRMACO DURANTE EL EMBARAZO

RESOLUCION EXENTA N° _____/

SANTIAGO,

2667 29.06.2016

VISTO ESTOS ANTECEDENTES:

1. La información dada a conocer por la inspección General de Asuntos Sociales de Francia (IGAS) en febrero de 2016, la cual tuvo amplio eco en los medios de comunicación, relativa a un elevado número de casos de malformaciones congénitas producto del uso de ácido valproico durante el embarazo, en población francesa;

2. La nota informativa publicada por el Subdepartamento de Farmacovigilancia, en Mayo de 2012, relativa a riesgos asociados al uso de diferentes medicamentos durante el embarazo, entre los cuales se cuenta ácido valproico;

3. El comunicado publicado por la Agencia de Medicamentos y productos Sanitarios de España, en octubre de 2014 entregando nuevas recomendaciones de uso para ácido valproico en niñas y mujeres con capacidad de gestación;

4. La necesidad de dar uniformidad de contenidos a rótulos y folletos de información al profesional y al paciente en los respectivos registros sanitarios que contienen ácido valproico , valproato o divalproato, vigentes en Chile;

5. El contenido de las fichas técnicas y prospectos a pacientes aprobados por la Agencia de Medicamentos y productos Sanitarios de España;

6.- La información para la prescripción aprobada por la Agencia de medicamentos de los Estados Unidos, Food and Drug Administration, para los medicamentos que contienen ácido valproico;

7. Las guías clínicas GES para el tratamiento de la epilepsia en niños y en adultos;

Av. Marathon 1.000, Ñuñoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central: (56) 22575 51 01
Informaciones: (56) 22575 52 01
www.ispch.cl

CONSIDERANDO

1. Que el ácido valproico, ya sea denominado como tal o en sus acepciones valproato o divalproato, es un medicamento indicado en el tratamiento de epilepsias tónico-clónicas, como también, solo o asociado, en el tratamiento de las convulsiones de ausencia simples y en las crisis de ausencia complejas; así también, algunas de sus presentaciones cuentan con autorización para su uso en trastornos bipolares y/o en la profilaxis de la migraña;

2. Que se trata de un medicamento de primera necesidad, incluido tanto en el listado de medicamentos esenciales de OMS como también en nuestro formulario nacional, y que se encuentra considerado en las guías clínicas oficiales para el tratamiento de la epilepsia en Chile, tanto en adultos como en niños;

3. Que, los efectos teratogénicos de ácido valproico ya están ampliamente documentados y que, dichos efectos teratogénicos, afectan al niño en gestación generando problemas de salud y pudiendo provocar discapacidades de por vida, por lo cual se los considera efectos adversos serios;

4. Que, la epilepsia es una enfermedad de difícil manejo, pudiendo, en algunos pacientes, no contarse con alternativas farmacológicas efectivas y seguras;

5. Que, en una mujer embarazada, la epilepsia no tratada o tratada inadecuadamente puede a su vez generar consecuencias negativas serias para el niño en gestación;

6. Que los rótulos, los folletos de información al profesional y los folletos de información al paciente aprobados en nuestro país, son heterogéneos y en muchos casos no abordan de forma adecuada la información que, respecto de los potenciales efectos teratógenos de ácido valproico, deben entregar; y

TENIENDO PRESENTE

Los artículos 96 y 97 de la ley Nº 20.724, que modifica el Código Sanitario en materia de regulación de farmacias y medicamentos; los artículos 63 y 64º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de uso Humano, aprobado por Decreto Supremo Nº 03 de 2010 del Ministerio de Salud; los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

1.- INSTRÚYESE que los rótulos de los productos farmacéuticos que contienen ÁCIDO VALPROICO en cualquiera de sus sales, deberán modificarse para añadir o reemplazar la acepción actual referida al uso durante el embarazo, según corresponda, por la siguiente advertencia: "No administrar durante el embarazo o cuando se sospeche de él, a menos que el médico lo indique expresamente".

2.- DETERMÍNASE que los folletos de información al profesional y al paciente de los productos farmacéuticos que contienen ÁCIDO VALPROICO en cualquiera de sus sales, deberán actualizarse de modo que, en lo referido al uso durante el embarazo, deberán contener, al menos, la información que a continuación se indica:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Posología

Ante la necesidad de usar el medicamento en mujeres embarazadas o que deseen quedar embarazadas, se debe usar la menor dosis diaria total posible, la que se recomienda repartir en al menos 3 tomas al día.

Advertencias y Precauciones

Embarazo:

Este producto no debe utilizarse en niñas, mujeres adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas, a menos que los tratamientos alternativos no sean eficaces o no se toleren, porque el potencial teratogénico y el riesgo de desarrollar trastornos del desarrollo en niños expuestos a ácido valproico en el útero son altos. El beneficio y riesgo del tratamiento se deben reconsiderar cuidadosamente con regularidad, en la pubertad y durante la vida fértil de la mujer; así también, debe replantearse la necesidad del medicamento cuando una mujer en tratamiento con ácido valproico planee un embarazo o si se queda embarazada.

Riesgo de exposición a ácido valproico durante el embarazo:
Tanto la monoterapia con ácido valproico como la politerapia que lo incluye, están asociadas a un desenlace anormal del embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiepiléptica que incluya ácido valproico está asociada con un riesgo mayor de malformaciones congénitas que la monoterapia con ácido valproico.

Malformaciones congénitas:
Los datos derivados de un meta-análisis (que incluye registros y estudios cohorte) han mostrado que el 10,73% de los niños de madres epilépticas expuestas a ácido valproico en monoterapia durante el embarazo sufrieron malformaciones congénitas (95% CI: 8,16 -13,29). Este riesgo de malformaciones es más elevado que el que presenta la población sana, para la que el riesgo es del 2-3%. El riesgo es dosis dependiente, pero no se ha podido establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe un incremento en el riesgo.

Los datos disponibles muestran un aumento de la incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos de malformación más frecuentes incluyen defectos del tubo neural, dismorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneoestenosis, defectos cardiacos, defectos urogenitales y renales, defectos en las extremidades (que incluye aplasia bilateral del radio), y anormalidades múltiples que implican a varios sistemas del organismo.

Trastornos del desarrollo:
Los datos han mostrado que la exposición al ácido valproico en el útero puede tener efectos adversos sobre el desarrollo físico y mental de los niños expuestos. El riesgo parece ser dosis dependiente pero, en base a los datos disponibles, no se puede establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo. El periodo gestacional exacto de riesgo para estos efectos no está claro y no se puede excluir la posibilidad de riesgo durante todo el embarazo.

Los estudios en niños en edad preescolar expuestos a ácido valproico en el útero muestran que hasta el 30-40% de ellos experimentan retrasos en el desarrollo temprano como hablar y caminar más tarde, menor capacidad intelectual, pobre habilidad en el lenguaje (expresivo y comprensivo) y problemas de memoria.

El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición a ácido valproico en el útero fue una media de 7-10 puntos menor que los niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir la influencia de factores de confusión, existe evidencia en niños expuestos a ácido valproico de que el riesgo de insuficiencia intelectual podría ser independiente del CI materno.

Los datos disponibles muestran que los niños expuestos a ácido valproico en el útero tienen un riesgo mayor de trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces) y autismo infantil (aproximadamente cinco veces) comparados con la población general estudiada.

Datos limitados sugieren que los niños expuestos a ácido valproico en el útero pueden tener más posibilidades de desarrollar síntomas de déficit de atención/trastornos de hiperactividad (TDAH).

Niñas, mujeres adolescentes y mujeres en edad fértil:

El prescriptor se debe asegurar de que la paciente entiende:

- La naturaleza y magnitud de los riesgos de la exposición al ácido valproico durante el embarazo, en particular los riesgos teratogénicos y los riesgos de trastornos del desarrollo.
- La necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz.
- La necesidad de una revisión regular del tratamiento.
- La necesidad de consultar precozmente a su médico si está pensando quedarse embarazada o si existe la posibilidad de embarazo.
- Nunca suspender el medicamento por decisión unilateral, aun cuando se entere de que ha quedado embarazada; lo que debe hacer es acudir a su médico e informarle.
- Para prevenir crisis mayores, ácido valproico no debe ser discontinuado abruptamente, ya que esto puede precipitar un estado epiléptico que resulte en hipoxia que amenace la vida de la madre y del feto.

En mujeres que planean quedarse embarazadas, se deben hacer todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción, si fuera posible. El tratamiento con ácido valproico únicamente se debe continuar después de una reevaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento para la paciente por un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia o el trastorno bipolar, según sea el motivo de indicación. No debe considerarse como una opción de tratamiento para condiciones que no estén asociadas con daño permanente o muerte (ej. Migraña).

Si una mujer quiere planear un embarazo:

- Durante el embarazo, las convulsiones tónico clónicas maternas y el status epilepticus con hipoxia pueden dar lugar a un riesgo concreto de muerte para la madre y el feto.
- En mujeres que planean quedarse embarazadas o que están embarazadas, se debe reevaluar el tratamiento con ácido valproico.
- En mujeres que planean quedarse embarazadas se deben realizar todos los esfuerzos para pasar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción, si fuera posible.
- No se debe interrumpir el tratamiento con ácido valproico sin una reevaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con ácido valproico para la paciente por un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia o el trastorno bipolar. Si en base a una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios, se continúa el tratamiento con ácido valproico durante el embarazo, se recomienda:

- Utilizar la mínima dosis eficaz de ácido valproico y dividir la dosis diaria en varias dosis pequeñas para tomarlas a lo largo del día. El uso de formulaciones de liberación prolongada es preferible a otras formulaciones para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas. Suplementos de ácido fólico antes del embarazo pueden disminuir el riesgo de defectos del tubo neural comunes a todos los embarazos, sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que prevenga los defectos al nacimiento o las malformaciones debidas a la exposición a ácido valproico. No se conoce si el riesgo de los defectos en el tubo neural o la disminución en el coeficiente intelectual de los hijos de mujeres que reciben ácido valproico se reduce por la administración de suplementación con ácido fólico, sin embargo, la suplementación dietaria con ácido fólico antes de la concepción y durante el embarazo debe ser recomendada rutinariamente a las pacientes que deban utilizar ácido valproico.
- Es necesario establecer una monitorización prenatal especializada para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.

Riesgo en el neonato:

- Se han notificado casos muy raros de síndrome hemorrágico en neonatos de madres que han tomado ácido valproico durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de coagulación. También se ha notificado afibrinogenemia, que puede ser mortal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir del descenso de los factores dependientes de vitamina K inducidos por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por lo tanto, en neonatos, se debe analizar el recuento de plaquetas, el nivel de fibrinógeno en plasma, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación.
- Se han notificado casos de hipoglucemia en neonatos de madres que han tomado ácido valproico durante el tercer trimestre del embarazo.
- Se han notificado casos de hipotiroidismo en neonatos de madres que han tomado ácido valproico durante el embarazo.
- Puede aparecer un síndrome de retirada (como agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hipercinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) en neonatos cuyas madres han tomado ácido valproico durante el último trimestre del embarazo.

Reacciones adversas

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia no conocida: trastornos del espectro autista, malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo.
El uso de ácido valproico durante el embarazo puede causar en el feto defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadia, malformaciones de las extremidades). La tasa de malformaciones congénitas en los bebés nacidos de madres que usan ácido valproico es aproximadamente cuatro veces más alta que la tasa entre los bebés nacidos de madres epilépticas que utilizan otros anticonvulsivantes en monoterapia.

Trastornos del desarrollo: Los datos han mostrado que la exposición al ácido valproico en el útero puede tener efectos adversos sobre el desarrollo físico y mental de los niños expuestos. El riesgo parece ser dosis dependiente pero, en base a los datos disponibles, no se puede establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo. El periodo gestacional exacto de riesgo para estos efectos no está claro y no se puede excluir la posibilidad de riesgo durante todo el embarazo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Advertencias y Precauciones

Información importante para las mujeres:

- Si es mujer, usted debe informar a su médico si está embarazada, queda embarazada o está considerando embarazarse. El uso de este medicamento durante el embarazo puede provocar problemas, algunos de ellos graves, en el niño que está por nacer.
- El ácido valproico conlleva un riesgo para el feto cuando se toma durante el embarazo. Con una dosis más alta, el riesgo es mayor, pero todas las dosis tienen un riesgo.
- Este medicamento puede causar defectos graves de nacimiento y puede afectar la forma en la que el niño se desarrolla y crece. Los defectos de nacimiento que se han notificado incluyen espina bífida (donde los huesos de la espina dorsal no se desarrollan adecuadamente); malformaciones del cráneo y de la cara, del corazón, del riñón, del aparato urinario, de los órganos sexuales y defectos de las extremidades. Se estima que hasta el 30-40% de los niños en edad preescolar cuyas madres tomaron ácido valproico durante el embarazo, pueden tener problemas de desarrollo en la infancia. Es posible que los niños afectados hablen y caminen con lentitud, sean intelectualmente menos capacitados que otros niños y tengan dificultades del lenguaje y la memoria.
- En los niños expuestos a ácido valproico se diagnostica con mayor frecuencia trastornos del espectro autista y existen algunas evidencias de que estos niños podrían desarrollar síntomas de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH).

- Si es usted una mujer en edad fértil, su médico ha de tener buenas razones para recetarle ácido valproico; por ejemplo, si no funciona o no tolera ningún otro tratamiento. La decisión de utilizar este medicamento debe tomarse con suficiente información, después de una exhaustiva entrevista con su médico, tratando todos los aspectos relevantes del embarazo y una evaluación de los mismos, y siempre que los beneficios superen el riesgo de malformaciones en el feto. Además, debe emplear algún método anticonceptivo mientras dure el tratamiento con este producto.

- Antes de recetarle este medicamento, su médico le habrá explicado qué le puede ocurrir a su bebé si usted se queda embarazada mientras está en tratamiento. Si decide más tarde que quiere embarazarse, no debe dejar de tomar su medicamento hasta que lo hable con su médico y acuerden un plan para cambiar a otro medicamento, si fuera posible. Consulte a su médico sobre la conveniencia de tomar ácido fólico mientras intenta quedar embarazada. El ácido fólico puede disminuir el riesgo de espina bífida y de abortos tempranos que existen durante todos los embarazos. Sin embargo, es poco probable que reduzca el riesgo de defectos del nacimiento asociados con el uso de ácido valproico.

- También pueden producirse problemas de coagulación en recién nacidos de madres que han recibido ácido valproico durante el embarazo, por falta parcial o total de alguna de las sustancias necesarias para la coagulación de la sangre. En este último caso, el problema puede ser fatal, por lo que en el recién nacido se deben efectuar pruebas de coagulación.

- También puede producirse hipoglucemia en recién nacidos de madres que han tomado este medicamento durante el embarazo.

- Se han notificado casos de hipotiroidismo en recién nacidos de madres que han tomado ácido valproico durante el embarazo.

- Puede aparecer un síndrome de retirada (como agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hipercinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) en recién nacidos cuyas madres han tomado ácido valproico durante el último trimestre del embarazo.

Reacciones adversas

El uso de este medicamento durante el embarazo puede provocar efectos perjudiciales para el niño que está por nacer; entre ellos, trastornos del espectro autista, malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo.

3.- ACLÁRASE que las medidas establecidas en la presente Resolución son aplicables a todas las formas de ÁCIDO VALPROICO de uso sistémico, incluyendo las que se presentan bajo la denominación de VALPROATO o DIVALPROATO.

Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

4.- ESTABLÉCESE un plazo de tres meses contados desde la fecha de la publicación de la presente Resolución en el Diario Oficial, para que los titulares de los registros sanitarios de los productos que contienen ÁCIDO VALPROICO en cualquiera de sus sales realicen las modificaciones dispuestas en esta resolución a los folletos al profesional y al paciente de estos productos, sin que sea necesario someter estos cambios a la aprobación de este Instituto, pero debiendo enviar la nueva versión de ambos folletos como notificación de incorporación de los cambios instruidos, a los Subdepartamentos Farmacovigilancia y Registro y Autorizaciones Sanitarias.

ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE EN EL DIARIO OFICIAL Y EN LA PÁGINA WEB DEL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:

- Subsecretaría de Salud Pública
- Subsecretaría de Redes Asistenciales
- Unidad de Farmacia del Ministerio de Salud
- Secretarías Regionales Ministeriales de Salud
- Servicios de Salud
- Colegio Médico de Chile A.G.
- Colegio de Químicos Farmacéuticos y Bioquímicos A.G.
- Cámara de la Industria Farmacéutica
- ASILFA
- CANALAB
- Jefatura ANAMED
- Subdepartamento de Registro y Autorizaciones Sanitarias
- Subdepartamento de Inspecciones
- Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control
- Subdepartamento Control de Comercio Exterior, Estupefacientes y Psicotrópicos
- Subdepartamento de Farmacovigilancia
- Gestión de clientes
- GICONA
- Comunicaciones

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA CHILE
MINISTRO DE FE

Transcrito Fielmente
Ministro de Fe.

Av. Marathon 1.000, Ñuñoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central: (56) 22575 51 01
Informaciones: (56) 22575 52 01
www.ispch.cl