

GUÍA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Riesgos del uso de ▼ valproato 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.

Lea esta guía junto con la Ficha técnica del medicamento disponible en el centro de Información online de medicamentos (CIMA) <https://cima.aemps.es>.

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) junio 2022

Disponible en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

CONTENIDO

Objetivo de esta guía	4
Resumen de las medidas a adoptar	5
1. Información sobre las malformaciones congénitas y los trastornos del desarrollo	6
2. Condiciones necesarias para la prescripción de valproato: Programa de Prevención de Embarazos	8
3. Tratamiento con valproato a mujeres. Acciones de los distintos profesionales de la salud	10
3.1. Especialista en Neurología o Psiquiatría	10
3.2. Médico de Atención Primaria o Pediatría	14
3.3. Especialista en Ginecología	15
3.4. Farmacéutico.....	15
4. Interrupción del tratamiento con valproato y/o cambio a otro tratamiento.....	16
• Pacientes con trastorno bipolar	16
• Pacientes con epilepsia	16

OBJETIVO DE ESTA GUÍA

El objetivo de esta guía es proporcionar información sobre las acciones incluidas en el Programa de Prevención de Embarazos de valproato con intención de reducir al mínimo la exposición durante el embarazo y garantizar que las pacientes poseen un nivel de comprensión adecuado sobre los graves efectos teratogénicos y del desarrollo neurológico que valproato puede ocasionar en el niño.

Esta guía está dirigida tanto a los médicos especialistas implicados en el tratamiento de la epilepsia o del trastorno bipolar, como a médicos de atención primaria, ginecólogos y farmacéuticos.

El Programa de Prevención de Embarazos se complementa con los documentos siguientes:

- **Formulario anual de conocimiento del riesgo:** documento que ayuda al médico a verificar que 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.
- **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.
- **Tarjeta de información para la paciente** (incluida en el envase del medicamento): recordatorio de los riesgos del tratamiento durante el embarazo.

Podrá encontrar esta guía y toda la documentación arriba mencionada en la web de la AEMPS (<https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html?multiple=valproato>).

También puede solicitar ejemplares de estos documentos a Sanofi (ES-FARMACOVIGILANCIA@sanofi.com o al teléfono 934859649) y a Aurovitas Spain (Pharmacovigilance.Spain@aurobindo.com o al teléfono 91.630.86.45).

RESUMEN DE LAS MEDIDAS A ADOPTAR

NEURÓLOGOS/PSIQUIATRAS:

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

1. Vuelva a evaluar en cada visita si este tratamiento sigue siendo la opción más adecuada para su paciente.
2. No inicie el tratamiento con valproato sin obtener antes un resultado negativo en la prueba de embarazo.
3. Explique y recuerde a la paciente en cada visita los riesgos de valproato cuando se toma durante el embarazo.
4. Explique y recuerde a la paciente en cada visita que es obligatorio el uso de un método anticonceptivo eficaz de forma continua durante todo el tratamiento.
5. Indique y 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.
6. Revise el tratamiento de forma periódica, como mínimo una vez al año.
7. Complete junto con la paciente el **Formulario anual de conocimiento del riesgo** al inicio del tratamiento, en cada visita anual y cuando una mujer planea quedarse embarazada o ya lo esté.
8. Entregue a la paciente la **Guía de la Paciente**.
9. **Seguimiento en mujeres que planean un embarazo:**
 - Interrumpa el tratamiento con valproato y cambie a otro tratamiento siempre que sea posible (véase la Sección 4 de esta guía).
 - Explique a la paciente que solo debe interrumpir el método anticonceptivo tras haber finalizado completamente el tratamiento con valproato.
10. **Seguimiento en mujeres con un embarazo no planeado:**
 - Programe una consulta urgente con su paciente.
 - Explíquelo por qué debe continuar con el tratamiento hasta la fecha de la consulta.
 - Asegúrese de que la paciente ha entendido los riesgos de valproato si se utiliza durante el embarazo y dévelos a un especialista para que puedan obtener asesoramiento adicional.
 - Interrumpa el tratamiento con valproato y cambie a otro tratamiento siempre que sea posible (véase la Sección 4 de esta guía).

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

Valproato tiene efectos teratogénicos que pueden causar malformaciones congénitas y también puede ocasionar trastornos graves del neurodesarrollo en los hijos expuestos durante el embarazo. Estos riesgos son los mismos con independencia de la indicación para la cual se haya prescrito.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Un meta-análisis mostró que alrededor del 11%¹ de los niños de madres epilépticas expuestas a valproato en monoterapia durante el embarazo presentaron malformaciones congénitas mayores. Este riesgo es más alto que el de la población general, para la cual el riesgo es del 2-3%. El riesgo de malformaciones congénitas mayores en los niños después de la exposición en el útero a politerapia antiepiléptica que incluye valproato es mayor que el de la politerapia con medicamentos antiepilépticos que no incluyen valproato. Este riesgo es dosis dependiente en monoterapia con valproato, y los datos disponibles sugieren que es dosis dependiente en politerapia con valproato. Sin embargo, no se ha podido establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe 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 exposición a valproato en el útero también puede dar lugar a:

- discapacidad auditiva unilateral o bilateral o sordera, que pueden ser irreversibles².
- malformaciones oculares (incluyendo colobomas, microftalmos) que se han notificado junto con otras malformaciones congénitas. Estas malformaciones oculares pueden afectar a la visión.

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

TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

La exposición al valproato en el útero puede provocar trastornos en el desarrollo neurológico de los niños expuestos. El riesgo incluyendo el del autismo parece ser dosis dependiente cuando valproato se utiliza en monoterapia pero, en base a los datos disponibles no se puede establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo. Cuando valproato se administra en politerapia, los riesgos de trastornos del neurodesarrollo en los descendientes también aumentaron significativamente en comparación con los de los niños de la población general o los nacidos de madres epilépticas no tratadas.

El periodo gestacional de mayor riesgo para estos efectos no está claro y no se puede excluir la posibilidad de riesgo durante todo el embarazo.

Los estudios³⁻⁶ realizados con niños en edad preescolar expuestos a valproato en monoterapia durante su gestación muestran que hasta el 30-40% 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 de que el riesgo de padecer deficiencias intelectuales en los niños expuestos a valproato es independiente del CI de la madre.

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

Datos disponibles de un estudio de base poblacional muestran que niños con antecedentes de exposición a valproato en el útero tienen un mayor riesgo de padecer trastornos del espectro autista (aproximadamente 3 veces más) y autismo infantil (aproximadamente 5 veces más) que la población no expuesta del estudio⁸.

Datos disponibles de otro estudio de base poblacional muestran que niños con antecedentes de exposición a valproato en el útero tienen mayor riesgo de desarrollar trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)⁸ (aproximadamente 1,5 veces más) en comparación con la población no expuesta del estudio⁹.

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.

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).

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.

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 neurodesarrollo 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 plasma 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

Se recomienda a los neurólogos y a los psiquiatras su participación en el registro europeo EURAP (*European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*, <https://eurapinternational.org/eurap-registry-organisation/>). Ello permitirá obtener un mejor conocimiento de los riesgos asociados con antiepilépticos cuando se utilizan durante el embarazo.

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:

1. Confirmar que el tratamiento con valproato es adecuado para su paciente, y que otros tratamientos son ineficaces o no se toleran.
2. **Descartar un embarazo** mediante la obtención de un resultado negativo en la prueba de embarazo en plasma y durante el tratamiento, si fuera necesario.
3. **Explicar los riesgos** asociados a su enfermedad y los específicos relacionados con la toma de valproato durante el embarazo.
4. **Advertir a la paciente sobre la necesidad de usar un método anticonceptivo** eficaz de forma continua durante todo el tratamiento con valproato para evitar un embarazo.
5. **Informar a su paciente acerca de la necesidad de realizar una revisión periódica del tratamiento (como mínimo una vez al año).**
6. Complimentar y firmar el **Formulario anual de conocimiento del riesgo** junto con la paciente o persona a su cargo. Conserve una copia del formulario firmado en la historia clínica si es posible una copia electrónica) y facilite una copia a la paciente o persona que está a su cargo.
7. Proporcionar a la paciente o persona a su cargo la **Guía de la Paciente**.
8. **Recomendaciones específicas para 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 neurodesarrollo 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 menarquía.
- 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 menarquía.

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. Recuerde a la paciente la necesidad de continuar con un método anticonceptivo adecuado.**
- 2. Asegúrese de que su paciente ha recibido 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. 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

- 1. Recuerde a la paciente los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo y asegúrese de que los entienda.**
 - 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.**

D. Mujeres con un embarazo no planeado

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:

asegúrese de que la paciente tiene un seguimiento adecuado del embarazo, que incluya la detección de posibles defectos del tubo neural y de otras malformaciones.

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 o persona que esté a su cargo.

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:

- Derive a su paciente al especialista que inició el tratamiento con valproato en cuanto tenga la menarquía para que valore la necesidad de continuar el tratamiento
- Asegúrese de que el tratamiento se sigue debidamente.
- 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 entiende la importancia de evitar el embarazo mientras se encuentre en tratamiento con valproato y aconséjele sobre los métodos anticonceptivos eficaces.
- Proporciónese información completa sobre los riesgos asociados al uso de valproato durante el embarazo y asegúrese de que la entiende.
- 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.
- 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.
- 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. Recuérdele la necesidad de utilizarlos hasta que consulte con el médico que inició el tratamiento si está planeando un embarazo.
2. Proporciónale 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 paciente tenga su menarquía para que valore la necesidad de continuar el tratamiento.
4. En caso de mujeres que están planeando un embarazo, el suplemento con folatos 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 a un especialista con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

3.4. FARMACÉUTICO

1. Asegúrese de que la paciente entiende el contenido de la **Tarjeta de paciente** incluida en la caja del medicamento. Dígale que la conserve. Recuérdele la importancia de leer detenidamente el prospecto y de acudir a su médico en caso de que le surjan dudas.
2. Asegúrese de que su paciente ha recibido la **Guía de la paciente** y recuérdale que también la puede encontrar en la página web de la AEMPS, en CIMA.
3. 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.
4. 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.

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

No se dispone de guías 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.

Si una mujer está planeando quedarse embarazada, el neurólogo debe 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 emitidas por grupo de trabajo de la Comisión de Asuntos Europeos de la Liga Internacional contra la Epilepsia (*Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy*, CEA-ILAE) y la Academia Europea de Neurología (*European Academy of Neurology*, EAN). 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 deben ser remitidas a un especialista con experiencia en teratología.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Bibliografía

1. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, *et al.* Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224
2. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, *et al.* In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Oct;113: 192-7.
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. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1):e186606
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>)

