

GUÍA PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

que atienden a niñas y mujeres en edad fértil y con capacidad reproductiva, y pacientes masculinos en edad reproductiva tratados con valproato*

Incluye información sobre el uso de valproato de acuerdo con las medidas de prevención de embarazo

Debe leer esta guía detenidamente previo a cualquier prescripción de valproato a niñas (de cualquier edad), mujeres en edad fértil y con capacidad reproductiva, y pacientes masculinos en edad reproductiva.

* Valproato es un término genérico que incluye medicamentos que contienen ácido valproico o derivados.

Si tiene conocimiento o experimenta una sospecha de reacción adversa a su medicamento puede comunicarlos directamente a través del Sistema Regional de Reporte en Línea de Sospecha de Reacciones Adversas a medicamentos y vacunas de uso humano en el siguiente enlace: notifacedra.comisca.org

Si tiene conocimiento o experimenta una sospecha de falla terapéutica se notificarán a través de la plataforma FADDI en el siguiente enlace: faddi-minsa.panamadigital.gob.pa

CONTENIDO

Propósito de esta guía para profesionales de la salud 3

NIÑAS Y MUJERES EN EDAD FÉRTIL Y CON CAPACIDAD REPRODUCTIVA

1. ¿Qué debe saber/hacer acerca de las condiciones de prescripción de valproato en pacientes mujeres, niñas y adolescentes?..... 4

2. ¿Cuál es su rol a la hora de atender, tratar o cuidar?..... 5

○ Niñas/Mujeres en edad fértil (MEF) y con capacidad reproductiva con epilepsia, si eres:

- Especialista..... 6
- Médico General..... 8

○ MEF y con capacidad reproductiva con trastorno bipolar (TBP) o profilaxis de migraña, si eres:

- Especialista..... 10
- Médico general 12

3. ¿Cuáles son los riesgos del valproato si se toma durante el embarazo? 13

- Malformaciones congénitas
- Trastornos del neurodesarrollo
- Menor peso al nacer para la edad gestacional

PACIENTES MASCULINOS EN EDAD REPRODUCTIVA

I. ¿Qué debe saber sobre el riesgo potencial para los niños de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción?..... 15

II. ¿Cuál es su rol a la hora de atender, tratar o cuidar pacientes masculinos en edad reproductiva con epilepsia o trastorno bipolar o profilaxis de migraña? si usted es:

- Especialista..... 15
- Médico general 15

PROPÓSITO DE ESTA GUÍA PARA PROFESIONALES DE LA SALUD (HCP)

El uso de valproato durante el embarazo es perjudicial para el feto. Los niños expuestos en el útero al valproato tienen un mayor riesgo de:

- **malformaciones congénitas,**
- **trastornos del neurodesarrollo (TND)**
- **menor peso al nacer para la edad gestacional**

Existe un riesgo potencial de trastornos del neurodesarrollo en niños nacidos de hombres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción.

Se han desarrollado herramientas educativas sobre valproato específicamente para HCPs y pacientes masculinos y femeninos. Estos incluyen:

- Esta guía para HCP
- 2 Guías de pacientes (pacientes femeninos y masculinos)

El objetivo de esta guía para HCP es proporcionar a todos los HCPs involucrados en el recorrido del paciente, información sobre:

- Las condiciones de prescripción en niñas, MEF y con capacidad reproductiva, y pacientes masculinos en edad reproductiva,
- Los riesgos de teratogenicidad, trastornos del neurodesarrollo y de menor peso al nacer para la edad gestacional, asociados con el uso de valproato durante el embarazo,
- El potencial riesgo para el neurodesarrollo asociado con el uso de valproato en los 3 meses previos a la concepción en pacientes masculinos en edad reproductiva,
- Las acciones necesarias para minimizar los riesgos.

Los HCPs a los que se dirige esta guía incluyen:


- especialistas implicados en el tratamiento de la epilepsia, manía o profilaxis de la migraña,
- médicos generales.

Para pacientes menores de edad o sin capacidad para tomar una decisión informada, proporcione la información a sus padres/representante legal/cuidador y asegúrese de que la comprendan claramente.

Lea la versión más actualizada de la Información del Producto antes de prescribir valproato.

1. ¿Qué debe saber/hacer acerca de las condiciones de prescripción de valproato en pacientes mujeres, niñas y adolescentes?

- El Valproato debe ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, trastorno bipolar (TBP), profilaxis de migraña.
- No debe usarse en niñas/adolescentes ni en MEF y con capacidad reproductiva a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no se toleren.
- Debe prescribirse y dispensarse de acuerdo con las condiciones de las Medidas de Prevención de Embarazo de valproato.

		ELLA PADECE DE		
		Epilepsia	Trastorno Bipolar	Migraña
ELLA ESTÁ EN EDAD FÉRTIL Y CON CAPACIDAD REPRODUCTIVA I. EPILEPSIA: DE LA MENARCA A LA MENOPAUSIA II. TBP O PROFILAXIS DE MIGRAÑA: MUJERES ADULTAS		NO debe prescribir valproato <u>a menos que</u> se cumplan las condiciones de las Medidas de Prevención de Embarazo.		
	ELLA ESTÁ EMBARAZADA	NO debe prescribir valproato <u>a menos que</u> no exista un tratamiento alternativo adecuado	 NO debe prescribir valproato	

Descripción general de las Medidas de Prevención de Embarazo (para más detalles lea la Información del producto)

- Evaluar a las pacientes para determinar si pueden quedar embarazadas,
- Explicar los riesgos de malformaciones congénitas, trastornos del neurodesarrollo y menor peso al nacer para la edad gestacional,
- Realizar una prueba de embarazo antes del inicio y durante el tratamiento, según sea necesario,
- Asesorar sobre la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento,
- Explicar la necesidad de planificar el embarazo,
- Explicar la necesidad de consultar urgentemente al médico en caso de embarazo,
- Revisar periódicamente el tratamiento por parte del especialista,
- Proporcionar la Guía del Paciente.
- Completar la tarjeta de consentimiento informado y la lista de verificación con la paciente.

Estas condiciones también afectan a las mujeres que actualmente no son sexualmente activas a menos que el prescriptor considere que existen razones de peso para indicar que no existe riesgo de embarazo.

¿Qué debe hacer si está atendiendo una niña/adolescente tratada con valproato?

- Explicar a ella o sus padres/cuidadores (según la edad) los riesgos de malformaciones congénitas, trastornos del neurodesarrollo y menor peso al nacer para la edad gestacional.
- Explíquelo a ella o sus padres/cuidadores la importancia de contactar al especialista una vez que tenga la menarca.
- Reevaluar la necesidad de la terapia con valproato al menos una vez al año y considerar opciones de tratamiento alternativas tan pronto como tenga la menarca.
- Hacer esfuerzos para cambiarla a un tratamiento alternativo antes de que llegue a la edad adulta.

2. ¿Cuál es su rol?

Especialista - Epilepsia

Médico General - Epilepsia

Especialista – Trastorno bipolar o Migraña

Médico General – Trastorno bipolar o Migraña

ESPECIALISTAS que prescriben valproato a niñas y mujeres en edad fértil y con capacidad reproductiva que padecen de EPILEPSIA

PARA TODAS LAS PACIENTES: proveer y discutir la **Guía para Pacientes**.

Prescripción INICIAL de valproato	RENOVACIÓN de prescripción de valproato en mujeres
SOLO SI: <ul style="list-style-type: none">• otros tratamientos son ineficaces o no se toleran• la prueba de embarazo es negativa (para MEF y con capacidad reproductiva)	NO PLANIFICANDO QUEDAR embarazada
	Reevaluar el tratamiento al menos una vez al año

➔ Explicar/recordar y garantizar que la paciente comprenda

- I. Los riesgos de malformaciones congénitas, trastornos del neurodesarrollo y menor peso al nacer para la edad gestacional para los niños expuestos *in utero*
- II. El uso obligatorio de **métodos anticonceptivos eficaces** (preferiblemente dispositivo intrauterino o implante, o dos formas complementarias, incluido un método de barrera)
 - incluso si la paciente tiene amenorrea
 - sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con valproato
 - independientemente de la actividad sexual
 - referir a servicios de planificación según sea necesario

III. La necesidad de:

- someterse a pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento
- **planificar** el embarazo
- **reevaluar** el tratamiento de la epilepsia con usted **anualmente**

➔ En cada visita anual Proveer la Guía para Pacientes->

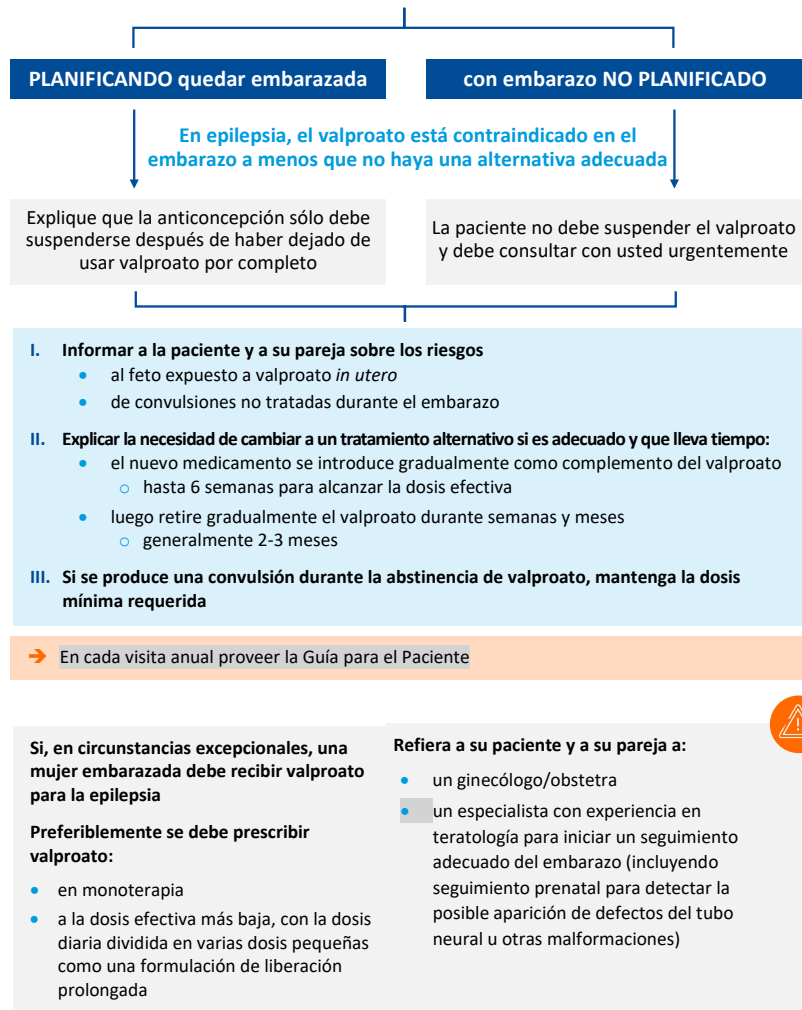
➔ Específicamente para niñas

- I. Explicar los riesgos de malformaciones congénitas, trastornos del neurodesarrollo y menor peso al nacer para la edad gestacional a los padres/cuidadores (y a las niñas según su edad)
- II. Explicar a los padres/cuidadores (y a las niñas dependiendo de su edad) la importancia de contactar al especialista una vez que una niña que usa valproato experimenta la menarca
- III. Valorar el momento más adecuado para dar consejos sobre anticoncepción
- IV. Reevaluar la necesidad de tratamiento con valproato al menos una vez al año
- V. Hacer esfuerzos para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que lleguen a la edad adulta.



Explicar que si ella piensa que está embarazada o queda embarazada, **no debe dejar de tomar valproato y debe comunicarse con usted de inmediato.**

Renovación de prescripción de valproato en mujeres



¿Cuál es su rol? -> Médico general - Epilepsia

MÉDICOS GENERALES que atienden niñas y mujeres en edad fértil y con capacidad reproductiva que padecen de EPILEPSIA y están tomando valproato

PARA TODAS LAS PACIENTES: proveer y discutir la **Guía para Pacientes**.

A: Si ella NO ESTÁ PLANIFICANDO quedar embarazada: en cada visita

→ Explicar/recordar y garantizar que la paciente comprenda

- I. Los riesgos de **malformaciones congénitas, trastornos del neurodesarrollo y menor peso al nacer para la edad gestacional para los niños expuestos *in utero***
- II. El uso obligatorio de **métodos anticonceptivos eficaces** (preferiblemente dispositivo intrauterino o implante, o dos formas complementarias, incluido un método de barrera)
 - incluso si la paciente tiene amenorrea
 - sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con valproato
 - independientemente de la actividad sexual
- III. **La necesidad de:**
 - someterse a pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento
 - **planificar** el embarazo
 - reevaluar el tratamiento de la epilepsia con **su especialista anualmente**

→ Proveer la Guía para Pacientes

→ Específicamente para niñas

- I. Explicar los riesgos de **malformaciones congénitas, trastornos del neurodesarrollo y menor peso al nacer para la edad gestacional** a los padres/cuidadores (y a las niñas según su edad)
- II. Explicar a los padres/cuidadores (y a las niñas dependiendo de su edad) la importancia de contactar al especialista una vez que una niña que usa valproato experimenta la menarca para considerar tratamiento alternativo
- III. Valorar el momento más adecuado para dar consejos sobre anticoncepción



Explicar que si ella piensa que está embarazada o queda embarazada, **no debe dejar de tomar valproato y debe comunicarse con su especialista de inmediato.**

B: Si ella está PLANIFICANDO quedar embarazada

En epilepsia, el valproato está contraindicado durante el embarazo a menos que no exista una alternativa adecuada.

Explicar que la anticoncepción sólo debe suspenderse después de haber dejado de usar valproato por completo.

- I. Informar a la paciente y a su pareja sobre los riesgos**
 - al feto expuesto a valproato *in utero*
 - de convulsiones no tratadas durante el embarazo
- II. Remitir rápidamente a la paciente a su especialista** para cambiar a un tratamiento alternativo si es adecuado
- III. Dígle a su paciente que continúe con valproato hasta la fecha de la cita con su especialista**

→ Proveer la Guía para Pacientes

C: Si ella tiene un embarazo NO PLANIFICADO

En epilepsia, el valproato está contraindicado durante el embarazo a menos que no exista una alternativa adecuada

La paciente no debe suspender el valproato y debe consultar urgentemente a su especialista.

- I. Informar a la paciente y a su pareja sobre los riesgos**
 - al feto expuesto a valproato *in utero*
 - de convulsiones no tratadas durante el embarazo
- II. Remitir rápidamente a la paciente a su especialista** para cambiar a un tratamiento alternativo si es adecuado

- III. Dígle a su paciente que continúe con valproato hasta la fecha de la cita con su especialista**

→ Proveer la Guía para Pacientes

Refiera a su paciente y a su pareja a:

- un ginecólogo/obstetra
- un especialista con experiencia en teratología para evaluación y asesoramiento adicional

¿Cuál es su rol? -> Especialista – Trastorno bipolar o Migraña

ESPECIALISTAS que prescriben valproato a mujeres en edad fértil y con capacidad reproductiva que padecen de TRASTORNO BIPOLAR o MIGRAÑA

PARA TODAS LAS PACIENTES: proveer y discutir la **Guía para Pacientes**

Prescripción INICIAL de valproato	RENOVACIÓN de prescripción de valproato en mujeres
SOLO SI: <ul style="list-style-type: none">• otros tratamientos son ineficaces o no se toleran• la prueba de embarazo es negativa (para MEF y con capacidad reproductiva)	NO PLANIFICANDO QUEDAR embarazada
	Reevaluar el tratamiento al menos una vez al año

➔ Explicar/recordar y garantizar que la paciente comprenda

- I. Los riesgos de malformaciones congénitas, trastornos del neurodesarrollo y menor peso al nacer para la edad gestacional para los niños expuestos *in utero*
- II. El uso obligatorio de **métodos anticonceptivos eficaces** (preferiblemente dispositivo intrauterino o implante, o dos formas complementarias, incluido un método de barrera)
 - incluso si la paciente tiene amenorrea
 - sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con valproato
 - independientemente de la actividad sexual
 - referir a servicios de planificación según sea necesario

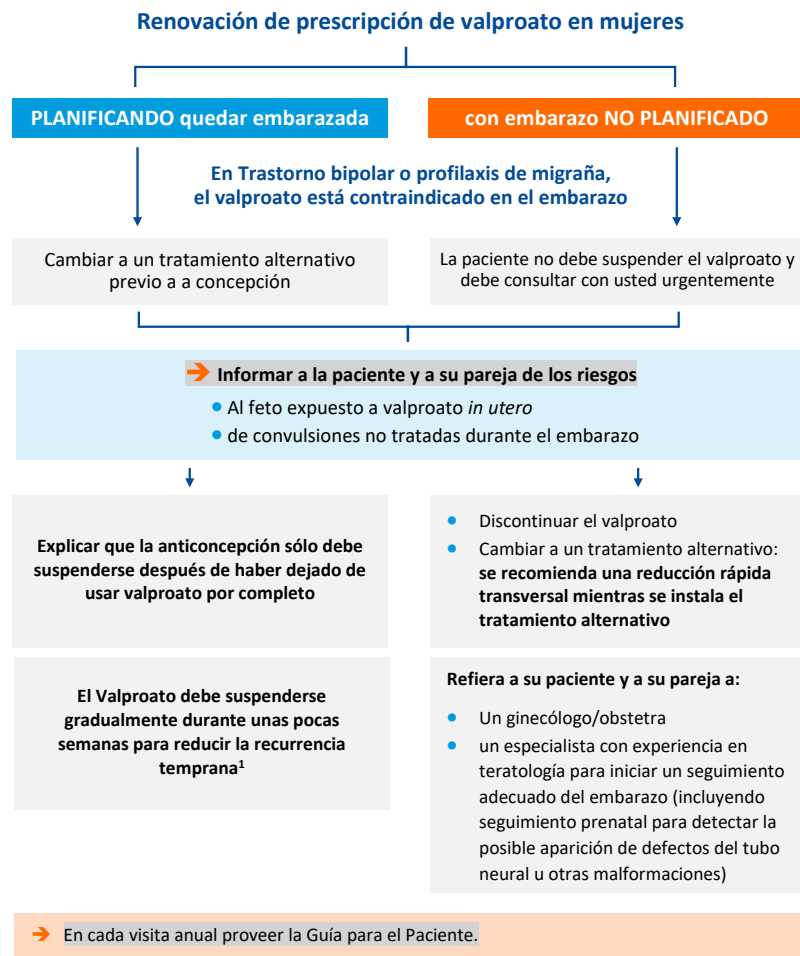
III. La necesidad de:

- someterse a pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento
- **planificar** el embarazo
- **reevaluar** el tratamiento de la epilepsia con usted **anualmente**

➔ En cada visita anual Proveer la Guía para Pacientes.



Explicar que si ella piensa que está embarazada o queda embarazada, **no debe dejar de tomar valproato y debe comunicarse con usted de inmediato.**



¿Cuál es su rol? -> Médico general – Trastorno bipolar o Migraña

MÉDICOS GENERALES que atienden mujeres en edad fértil y con capacidad reproductiva que padecen de TRASTORNO BIPOLAR o MIGRAÑA y están tomando valproato

PARA TODAS LAS PACIENTES: proveer y discutir la **Guía para Pacientes**

A: Si ella NO ESTÁ PLANIFICANDO quedar embarazada: en cada visita

→ Explicar/recordar y garantizar que la paciente comprenda

- I. Los riesgos de malformaciones congénitas, trastornos del neurodesarrollo y menor peso al nacer para la edad gestacional para los niños expuestos *in utero*
- II. El uso obligatorio de **métodos anticonceptivos eficaces** (preferiblemente dispositivo intrauterino o implante, o dos formas complementarias, incluido un método de barrera)
 - incluso si la paciente tiene amenorrea
 - sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con valproato
 - independientemente de la actividad sexual
- III. La necesidad de:
 - someterse a pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento
 - **planificar** el embarazo
 - **reevaluar** el tratamiento bipolar o de profilaxis de migraña con su **especialista anualmente**

→ Proveer la Guía para Pacientes



Explicar que si ella piensa que está embarazada o queda embarazada, **no debe dejar de tomar valproato y debe comunicarse con usted de inmediato**

Versión 3.0 fecha mayo 2026.

B: Si ella está PLANIFICANDO quedar embarazada

En trastorno bipolar o profilaxis de migraña, el valproato está **contraindicado durante el embarazo.**

Explicar que la anticoncepción sólo debe suspenderse después de haber dejado de usar valproato por completo.

- I. **Informar a la paciente y a su pareja sobre los riesgos**
 - al feto expuesto a valproato *in utero*
 - del trastorno bipolar o migraña no tratada durante el embarazo
- II. **Remitir rápidamente a la paciente a su especialista para cambiar a un tratamiento alternativo si es adecuado**

→ Proveer la Guía para Pacientes

C: Si ella tiene un embarazo NO PLANIFICADO

En trastorno bipolar o profilaxis de migraña, el valproato está **contraindicado durante el embarazo.**

La paciente no debe suspender el valproato y debe consultar urgentemente a su especialista.

- I. **Informar a la paciente y a su pareja sobre los riesgos**
 - al feto expuesto a valproato *in utero*
 - del trastorno bipolar o migraña no tratada durante el embarazo
- II. **Referir rápidamente a la paciente a su especialista para cambiar a un tratamiento alternativo si es adecuado**

→ Proveer la Guía para Pacientes

Refiera a su paciente y a su pareja a:

- un ginecólogo/obstetra
- un especialista con experiencia en teratología para evaluación y asesoramiento adicional

3. ¿Cuáles son los riesgos del valproato si se toma durante el embarazo?

El uso de valproato durante el embarazo es perjudicial para el feto. Los niños expuestos *in utero* al valproato tienen un alto riesgo de:

- Malformaciones congénitas,
- Trastornos del neurodesarrollo.

Los riesgos están relacionados con la dosis. No existe una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo. Cualquier dosis de valproato durante el embarazo puede ser perjudicial para el feto.

La naturaleza de los riesgos para los niños expuestos al valproato durante el embarazo es la misma independientemente de la indicación para la que se haya prescrito valproato.

Tanto la monoterapia como la politerapia con valproato, incluidos otros antiepilépticos, se asocian frecuentemente con resultados adversos en el embarazo.

- Menor peso al nacer para la edad gestacional

1. Malformaciones congénitas

Alrededor del 11%³ de los hijos de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con valproato durante el embarazo tuvieron malformaciones congénitas importantes.

Este riesgo es mayor que en la población general (alrededor del 2-3%).

Los datos disponibles muestran una mayor incidencia de malformaciones menores o mayores.

Los tipos de malformaciones más comunes incluyen:

- defectos del tubo neural
- dismorfismo facial
- labio y paladar hendido
- craneostenosis
- defectos cardíacos, renales y urogenitales

- defectos de las extremidades (incluyendo aplasia bilateral de radio)
- múltiples anomalías que involucran varios sistemas corporales.

La exposición *in utero* a valproato puede resultar en:

- discapacidad auditiva unilateral o bilateral o sordera, que puede no ser reversible⁴
- malformaciones oculares (incluidos colobomas, microftalmos) que se han notificado junto con otras malformaciones congénitas. Estas malformaciones oculares pueden afectar la visión.

La evidencia disponible no muestra que la suplementación con folato prevenga los defectos de nacimiento debidos a la exposición al valproato⁵.



2. Trastornos del neurodesarrollo

La exposición al valproato en el útero puede tener efectos adversos en el desarrollo físico y mental de los niños expuestos.

El período gestacional exacto de riesgo de estos efectos es incierto y **no se puede excluir la posibilidad de un riesgo a lo largo de todo el embarazo.**

Hasta el 30-40% de los niños en edad preescolar expuestos *in utero* pueden experimentar retrasos en su desarrollo temprano, tales como ⁶⁻⁹

- hablar y caminar más tarde
- capacidades intelectuales más bajas
- habilidades lingüísticas deficientes (habla y comprensión)
- problemas de memoria.

El cociente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición a valproato *in utero* fue en promedio 7–10 puntos menos que los niños expuestos a otros fármacos antiepilépticos¹⁰.

Hay datos limitados sobre los resultados a largo plazo.

Un riesgo mayor en niños con antecedentes de exposición a valproato *in útero* en comparación con la población no expuesta:

- trastorno por déficit de atención/hiperactividad¹¹ aproximadamente 1,5 veces
- trastorno del espectro autista¹²: aproximadamente 3 veces,
- autismo infantil¹²: aproximadamente 5-veces.

Los riesgos aumentan en niños expuestos a valproato *in utero*

Retrasos en el desarrollo temprano



Hasta 30-40%
de niños preescolares

Cociente de inteligencia



-7 a -10 puntos
En comparación con niños expuestos a otros fármacos antiepilépticos

Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad



aprox. x1.5

Comparado con la población no expuesta

Trastorno del espectro autista



aprox. x3

Comparado con la población no expuesta

Autismo infantil



aprox. x5

Comparado con la población no expuesta

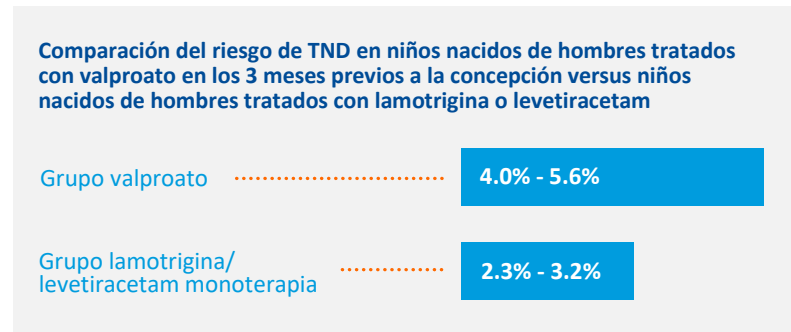
3. Menor peso al nacer para la edad gestacional

Estudios epidemiológicos¹⁴⁻¹⁷ han reportado una disminución en el peso promedio al nacer y un mayor riesgo de nacer con bajo peso (<2500 gramos) o pequeño para la edad gestacional (definido como un peso al nacer por debajo del percentil 10 corregido para su edad gestacional, estratificado por género) para niños expuestos a valproato *in utero* en comparación con niños no expuestos o expuestos a lamotrigina.

Tratando pacientes masculinos

1. ¿Qué debe saber sobre el riesgo para los niños de padres tratados con valproato en los 3 meses previo a la concepción?

Un estudio observacional retrospectivo sobre registros médicos electrónicos en 3 países nórdicos europeos indica un mayor riesgo de TND en niños (de 0 a 11 años) nacidos de hombres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción en comparación con los tratados con lamotrigina o levetiracetam.



El índice de riesgo ajustado combinado para TND en general obtenido del metaanálisis de los conjuntos de datos fue de 1.50 (intervalo de confianza del 95%: 1.09, 2.07).

Debido a las limitaciones del estudio, no es posible determinar cuál de los subtipos de TND estudiados (trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual, trastorno de la comunicación, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastornos del movimiento) contribuye al mayor riesgo general de TND.

No se conoce el riesgo para los niños nacidos de hombres que suspendieron el tratamiento con valproato al menos 3 meses antes de la concepción (es decir, que permitieron una nueva espermatogénesis sin exposición al valproato).¹³

2. ¿Cuál es su rol a la hora de atender, tratar o cuidar pacientes masculinos en edad reproductiva con epilepsia o trastorno bipolar o profilaxis de migraña?

ESPECIALISTA y MÉDICOS GENERALES

→ Explicar/recordar y garantizar que el paciente comprenda:

- I. El riesgo potencial de trastornos del neurodesarrollo en niños nacidos de hombres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción
- II. No hay datos sobre este potencial riesgo en niños concebidos más de 3 meses después de suspender el tratamiento con valproato (es decir, permitir una nueva espermatogénesis sin exposición al valproato)
- III. Como medida de precaución, comente con el paciente periódicamente la necesidad de:
 - **anticoncepción eficaz**, incluso para la pareja femenina, mientras se usa valproato y durante 3 meses después de suspender el tratamiento
 - **no donar esperma** durante el tratamiento y por lo menos 3 meses después de suspender el tratamiento
 - consultar a su médico para discutir **opciones de tratamiento alternativas**, tan pronto como planee engendrar un hijo y antes de suspender la anticoncepción
 - que él y su pareja femenina se comuniquen con su médico para recibir asesoramiento **en caso de embarazo** si usó valproato dentro de los 3 meses previos a la concepción

→ Proveer la Guía para Pacientes

REFERENCIAS

1. Malhi GS, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Australian and New Zealand J. Psychiatry 2015, Vol. 49(12) 1–185.
2. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on valproate – EMA/679681/2017.
3. Weston J, Bromley R, Jackson CF, 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.
4. 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
5. 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 Aug;19(8):803-7.
6. Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. Epilepsia 2010 October;51(10):2058–65.
7. Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. Arch Dis Child 2011;96:643–647.
8. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. NEJM 2009;360(16):1597–1605.
9. Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. Epilepsy and Behaviour 2008 (13):229–236.
10. Meador KJ, et al. 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):244–252.
11. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalgaard 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.
12. Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA 2013;309(16):1696–1703.
13. CMDh endorsed precautionary measures recommended by EMA's safety committee (PRAC) for the treatment of male patients with valproate medicines: [Precautionary measures to address potential risk of neurodevelopmental disorders in children born to men treated with valproate medicines | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#). Published on 26-Jan-2024.
14. Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs--a population-based study. Epilepsia. 2014 Nov;55(11):1714-21.
15. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. Ann Neurol. 2017 Sep;82(3):457-65.
16. Margulis AV, Hernandez-Diaz S, McElrath T, Rothman KJ, Plana E, Almqvist C et al. Relation of in-utero exposure to antiepileptic drugs to pregnancy duration and size at birth. PLoS One. 2019 Aug 5;14(8):1-21.
17. Diav-Citrin O, Shechtman S, Bar-Oz B, Cantrell D, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate : evidence of dose relationship in teratogenic effect. CNS Drugs. 2008;22(4):325-34.

NOTAS

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Effective

RDPHVigTwo006884/4

Signature Page

VALP aRMM HCP Guide v 3.0 Panama

Approver

Meaning

Date (UTC)

Sandoval Lourdes

Content Approval

08-JUN-2026 15:02:48

Approver II

Meaning

Date (UTC)

Arellano Arturo

Content Approval

08-JUN-2026 15:07:17