

014-24/CNFV/DFV/DNFD

27 de marzo de 2024

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD Y POBLACIÓN EN GENERAL**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU R.**

Directora Nacional de Farmacia y Drogas

## **NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS**

### **USO DE VALPROATO EN VARONES – RECOMENDACIONES PARA EVITAR EL POSIBLE RIESGO DE TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO EN SUS HIJOS TRAS LA EXPOSICIÓN PATERNA.**

---

**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 AUTORIDADES DE REFERENCIA EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA, CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN**

La Agencia Española de Medicamentos (AEMPS), ha publicado una nota de seguridad relacionado a resultados de un estudio observacional retrospectivo realizado en varios registros de los países escandinavos, en donde se sugieren un aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres habrían recibido valproato en los tres meses previos a la concepción, así como el establecimiento de nuevas recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para prevenir este riesgo potencial en sus hijos.

En agosto de 2023, la AEMPS publicó un comunicado los resultados preliminares de un estudio observacional retrospectivo realizado en varios registros de los países escandinavos (Dinamarca, Noruega y Suecia). Los datos sugerían un aumento del riesgo de trastornos de neurodesarrollo en niños cuyos padres fueron tratados con valproato en comparación con otros antiepilépticos (lamotrigina o levetiracetam en monoterapia), en los tres meses previos a la concepción. No obstante, el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) identificó ciertas limitaciones en el estudio y solicitó a las compañías farmacéuticas información adicional para evaluar la solidez de los datos y un análisis de los datos corregidos.

La evaluación de estos datos sugiere una posible asociación entre la exposición paterna al valproato en los tres meses previas al momento de la concepción y la aparición de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos.

Los resultados finales mostraron que la proporción de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres tomaron valproato en los 3 meses previos a la concepción era en torno a un 5% en el grupo de valproato respecto a un 3% en el grupo compuesto por lamotrigina o levetiracetam en monoterapia. En el metaanálisis de los datos procedentes de los 3 países se obtuvo un HR (Hazard ratio) ajustado de 1.50 (IC:95%; 1.09-2.07).

Sin embargo, el PRAC ha identificado limitaciones en los datos del estudio. Entre ellas, una posible confusión por indicación, diferencias en la duración del seguimiento de los pacientes entre los grupos comparados y adicionalmente el estudio no evaluó el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres dejaron de usar valproato más de 3 meses antes de la concepción.

El riesgo potencial en niños y niñas nacidas de varones tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción es menor que el riesgo previamente confirmado en niños y

niñas nacidas de mujeres tratadas con valproato durante en el embarazo. Se estima que entre el 30% y 40% de niños cuyas madres tomaron valproato en monoterapia durante el embarazo pueden presentar retrasos en el desarrollo temprano.

El PRAC, para minimizar o evitar este potencial riesgo, ha introducido nuevas recomendaciones para el uso de valproato en varones que deberán ser ratificados por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte las agencias de medicamentos de la Unión Europea (UE) y, en último término, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

#### Información para profesionales de la salud.

Se recomienda que el tratamiento con valproato en varones lo inicie y supervise un especialista en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar.

Es importante que los profesionales de la salud:

- Informen a los varones que actualmente reciben tratamiento con valproato del riesgo potencial de trastornos del desarrollo neurológico en sus hijos concebidos durante el tratamiento o hasta tres meses después de interrumpido, y consideren si el valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado.
- Valorar con los pacientes varones la necesidad sobre la necesidad de implementar medidas anticonceptivas, incluso para su pareja, mientras usan valproato y durante al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- Informar a los paciente varones sobre la necesidad de realizar revisiones periódicas para evaluar si el valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado y discutir alternativas de tratamiento. Esto es importante si el paciente planea concebir y, en este caso, antes de suspender la anticoncepción.
- Aconsejar a los paciente varones de no donar esperma durante el tratamiento con valproato ni durante al menos 3 meses después de la interrupción de este.

#### Información para pacientes.

Si es hombre o adolescente varón y está en tratamiento con valproato es importante conocer la siguiente información:

- Un estudio reciente sugiere un posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo (problemas con el desarrollo neurológico temprano) en niños nacidos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción.
- El médico tratante debe informarle de este riesgo potencial para los niños nacidos de padres que toman valproato.
- El médico tratante podrá revisar periódicamente su tratamiento con valproato para considerar si sigue siendo el tratamiento más adecuado para usted y sopesar otras alternativas terapéuticas.
- El médico tratante valorará la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces para usted y su pareja durante el tratamiento y durante los meses posteriores a su finalización.
- No donar semen mientras está tomando valproato y durante 3 meses después de suspenderlo.
- Comunicar a su médico tratante si está en tratamiento con valproato y si está planificando tener hijos.

- Si su pareja queda embarazada y usted estuvo usando valproato en los meses previos a la concepción, contactar a su médico tratante.
- No interrumpa su tratamiento sin consultar a su médico tratante. Si interrumpe el tratamiento, sus síntomas pueden empeorar.

**Situación en Panamá:**

En la actualidad La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas tiene registrado diferentes productos que dentro de su formulación tienen como uno de sus principios activos valproato descritos a continuaciones:

No. Registro	Producto	Fabricante
98737	Epival ER 250mg tabletas de liberación prolongada	Abbott Laboratorios Do Brasil LTDA.
99686	Epival ER 500mg tabletas de liberación prolongada	Abbott Laboratorios Do Brasil LTDA
114678	EPIVAL ER 1000 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.
52069	EPIVAL 500 MG TABLETAS CON CAPA ENTERICA	ABBOT LABORATORIES
52070	EPIVAL 250 MG TABLETAS CON CAPA ENTERICA.	ABBOT LABORATORIES DE MÉXICO, S.A. DE C.V.
68466	VALIPESIA 250MG/5ML JARABE	Laboratorios Aarsal, S.A. DE C.V.
115269	ATEMPERATOR 400 MG TABLETAS MASTICABLES SABOR CANELA	ARMSTRONG LABORATORIOS DE MEXICO S.A. DE C.V.
107473	ATEMPERATOR LP 300MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	ARMSTRONG LABORATORIOS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.
51467	DEPAKENE 250 MG / 5 ML JARABE	ABBOTT LABORATORIES DE MÉXICO, S.A. DE C.V.
39495	ATEMPERATOR 500 MG TABLETAS CON CAPA ENTERICA.	ARMSTRONG LABORATORIOS DE MEXICO, S.A. DE C.V.

Fuente: Base de datos de registro sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas.

El Ministerio de Salud a través del Decreto Ejecutivo No. 679 de 21 de junio de 2011, estableció la regulación de la comercialización y dispensación de medicamentos que contengan pseudoefedrina o efedrina en cualquiera de sus concentraciones y formas farmacéuticas, estando estos productos sujetos a presentación de receta médica para su dispensación y control de en el libro de recetas corrientes.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) tiene registrado reportes de sospecha de reacción adversa relacionada a productos que dentro de su fórmula contiene como uno de su principio activo **valproato**, mas no se tiene registro de reportes de trastornos del neurodesarrollo tras exposición paterna; de igual forma se ha elaborado notas de seguridad de medicamentos relacionada a este principio activo, publicadas en la página web del Ministerio de Salud descritas a continuación:

- Nota enero 2010. Titulada: **“Información para los Profesionales de la Salud: El riesgo de defectos congénitos del tubo neural después de la exposición prenatal al Valproato”**
- Nota 0148/CNFV/DFV/DNFD, Titulada: **“Aspectos de Seguridad que reiterar con Valproato de Sodio”** (del 13 de febrero de 2014).
- Nota 0483/CNFV/DFV/DNFD, Titulada: **“Interacción entre Lamotrigina y Ácido Valproico puede Potenciar el Desarrollo de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (Síndrome de Stevens-Johnson)”** (30 de abril de 2014).
- Nota 1450/CNFV/DFV/DNFD, Titulada: **“Ácido Valproico Nuevas Recomendaciones en el Uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación”** (11 de noviembre de 2014).

- Nota 1717/CNFV/DFV/DNFD, Titulada: **“ESTUDIO: Ácido Valproico – Una revisión de los Informes de Seguridad de Casos Individuales Serios en población pediátrica en VigiBase”** (23 de diciembre del 2014).
- Nota 0049/CNFV/DFV/DNFD, Titulada: **“Valproato Exposición Fetal y Deterioro Cognitivo”** (15 de abril del 2015).
- Nota 141/CNFV/DFV/DNFD, Titulada: **“Nota Aclaratoria sobre el uso del Formulario de Consentimiento Informado de los principios activos: Talidomida, Isotretinoína, Micofenolato de Mofetilo, Lenalidomida, Leflunomida, Ácido Valproico o sus sales”** (01 de diciembre de 2015).
- Nota 0141/CNFV/DFV/DNFD, Titulada: **“Valproato y Trastornos del desarrollo”** (24 de octubre del 2017).
- Nota 0024/CNFV/DFV/DNFD, Titulada: **“Lista de Verificación para la prescripción de Ácido Valproico y sus Sales”** (14 de febrero del 2018).
- Nota 013/CNFV/DFV/DNFD, Titulada: **“Nuevas medidas para evitar la exposición al ácido Valproico durante el embarazo”** (12 de marzo del 2018).
- Nota 047/CNFV/DFV/DNFD, Titulada: **“Aprobación de nuevas medidas para evitar la exposición al Valproato durante el embarazo”** (06 de julio de 2018).
- **Nota Titulada: “Guía para Pacientes que usan Ácido Valproico”** (08 de abril del 2019).
- Nota 036-23, Titulada, titulada: **“Valproato: Evaluación de la Exposición Paterna y Riesgo de Alteraciones del Neurodesarrollo en Niños”** (10 de agosto de 2023).

#### **Recomendaciones para los Profesionales de la Salud:**

- Mantener la vigilancia de los pacientes varones que estén bajo tratamiento con valproato por el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos tras la exposición paterna.
- Tomar en cuenta las recomendaciones emitidas en la nota de seguridad tanto para profesionales de la salud y pacientes.
- Ante las sospechas de reacciones adversas y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSA). Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (<https://www.notificacentroamerica.net>).

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios y pacientes.

#### **Fuentes Bibliográficas:**

1. Agencia Española de Medicamentos (AEMPS). Nota de seguridad. Recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para evitar el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos tras la exposición paterna. [en línea] < [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2024/NI-MUH\\_FV-01-2024.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2024/NI-MUH_FV-01-2024.pdf) > [consulta: 19/01/2024].
2. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas del Ministerio de Salud. [Consultada: 19/01/2024].
3. Base de Datos de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos del Centro Nacional de Farmacovigilancia [consultada: 19/01/2024].

-----última línea-----FN/ED