

# Informe de seguridad

## Medicamentos y Productos Biológicos

Informe de Seguridad No. 355-2024

Bogotá, 18 noviembre 2024

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) comunica la siguiente información de seguridad:

**Asunto:** Actualización de riesgos congénitos derivados del consumo de valproato y sus sales, si los consumen hombres en edad fértil y mujeres gestantes.

**Principio Activo:** valproato y sus sales

**No. identificación interna del Informe de Seguridad:** 3000-1022-2024

**Enlace Relacionado**

### Descripción del caso

El pasado mes de agosto de 2023, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS, emitió una nota de seguridad, la cual informa a la comunidad sobre los resultados de un estudio de seguridad efectuado al principio activo valproato, dicha nota de seguridad indica que, “los resultados de un estudio sugieren un aumento del riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños cuyos padres fueron tratados con valproato, en comparación con otras alternativas, en los tres meses previos a la concepción”.

En su momento, aclararon que el estudio tenía ciertas limitaciones, por lo que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) solicitó a los titulares de registro sanitario de su territorio más información para emitir recomendaciones al respecto.

En enero de 2024, el comité de seguridad de la EMA emitió recomendaciones definitivas respecto al riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños cuyos padres (pacientes varones) consumieron ácido valproico hasta tres meses antes de la concepción.

Estos nuevos datos, sumado al ya conocido riesgo de teratogenicidad en niños cuyas madres consumen ácido valproico (y del cual la AEMPS emitió una guía de manejo para profesionales en

julio de 2024) fundamentan la realización del presente informe.

## **Antecedentes**

El ácido valproico y sus sales (valproato de sodio, divalproato sódico y valproato de magnesio) son un grupo de fármacos que se usan en el manejo de crisis epilépticas de diversa etiología y complejidades en pacientes mayores a 2 años; así mismo, está indicado en tratamiento de la cefalea tipo migraña en adultos y en el manejo del trastorno bipolar.

Desde su desarrollo preclínico (estudios en animales antes de la comercialización) es conocido el potencial teratogénico del ácido valproico, por lo cual, su uso en mujeres embarazadas está contraindicado. Se han documentado malformaciones congénitas como defectos del tubo neural, labio leporino y paladar hendido, defectos cardiacos o dimorfismo facial; además de trastornos de los neonatos como síndrome hemorrágico, hipotiroidismo o síndrome de retirada.

Adicionalmente, se han documentado trastornos del neurodesarrollo en niños preescolares cuyas madres han consumido ácido valproico durante el embarazo y, recientemente, en niños cuyos padres consumieron el fármaco hasta tres meses antes de la concepción. Se han detectado casos de retraso en el desarrollo temprano de los niños como hablar y caminar más tarde, menos capacidad intelectual, pobre habilidad en el lenguaje y problemas de memoria.

La AEMPS recientemente emitió un documento orientado a profesionales donde se tratan consejos respecto del uso de valproato asociado con la protección del embarazo. Se establecen las siguientes recomendaciones para pacientes mujeres en edad fértil:

- Explicar los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.
- Realizar una prueba de embarazo antes del inicio y periódicamente 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 al médico urgentemente en caso de embarazo

Por otra parte, con base en un estudio retrospectivo, y la recopilación de diversa información de seguridad de medicamentos con principio activo valproato y sus respectivas sales, el comité de seguridad de la EMA recomendó medidas de precaución para el tratamiento de pacientes masculinos con medicamentos que contengan valproato. Estas medidas están enfocadas en mitigar el riesgo de un posible aumento de trastornos del neurodesarrollo en los niños nacidos de hombres tratados con valproato durante los 3 meses anteriores a la concepción. Es importante aclarar que los trastornos del neurodesarrollo son problemas del desarrollo que comienzan en la primera infancia, como los trastornos del espectro autista, la discapacidad intelectual, trastornos de la comunicación, trastornos por déficit de atención con hiperactividad y los trastornos del movimiento.

Con base en la nueva información disponible, para los hombres en edad fértil se recomienda lo siguiente:

- Utilizar métodos anticonceptivos eficaces, incluso para la pareja femenina, mientras se utiliza

valproato y durante 3 meses después de interrumpir el tratamiento.

- Consultar a un especialista para valorar las alternativas de tratamiento cuando tiene previsto concebir un hijo y antes de suspender los métodos anticonceptivos.
- Los pacientes varones no deben donar esperma en el transcurso del tratamiento ni durante, al menos, 3 meses después de la suspensión de este.
- Los profesionales en salud deben informar a los pacientes masculinos que están tomando valproato sobre los riesgos descritos

## Productos aprobados en Colombia

En el país se encuentran aprobados para comercialización un total de 16 productos cuyo principio activo es ácido valproico, valproato de sodio o divalproato sódico; esto, en las modalidades de Fabricar y Vender e Importar y Vender. Actualmente no hay productos aprobados con el principio activo valproato de magnesio.

## Análisis y conclusiones

De la revisión realizada por el Grupo de Farmacovigilancia, se concluye que:

- En general el ácido valproico es una alternativa segura y eficaz de tratamiento para las indicaciones aprobadas
- Se deben tomar medidas para evitar el consumo de valproato y sus sales en mujeres en edad fértil si no hacen parte de un programa de anticoncepción, y para limitar el consumo de valproato en mujeres embarazadas.
- Es importante informar a los hombres en edad fértil los riesgos a nivel de trastornos neurodesarrollo asociados al uso de valproato y sus sales si ocurre la concepción; para que se instauren alternativas que se enfoquen en mitigar estos riesgos.

## Información para pacientes y cuidadores

- Si usted está en tratamiento con ácido valproico o valproato y es un hombre o mujer en capacidad de tener o engendrar hijos, consulte a su médico para que le explique los riesgos de generar un embarazo o de quedar en embarazo y lo que debe hacer para evitarlo
- Por ningún motivo suspenda su tratamiento con ácido valproico o sus derivados, a menos que su médico se lo indique.
- Hable con su médico de la necesidad de implementar medidas anticonceptivas eficaces.
- Si hay sospechas de embarazo, pide citar inmediatamente con su servicio médico para recibir la orientación necesaria.

## Información para profesionales de la salud:

- El tratamiento con valproato debe ser prescrito por un especialista en manejo de la epilepsia o del trastorno bipolar y debe ser evaluada su pertinencia de manera periódica
- Se recomienda realizar un consentimiento informado a hombres y mujeres en edad fértil que vayan a iniciar tratamiento con valproato, explicando los riesgos de un posible embarazo y la necesidad de tomar todas las medidas preventivas
- Se aconseja trabajar en conjunto con los programas de planificación familiar a fin de que el paciente tenga la orientación adecuada respecto del riesgo de un embarazo o de la concepción de un hijo.
- Advierta especialmente a los pacientes varones que el riesgo de trastornos de neurodesarrollo es latente en niños concebidos hasta tres meses después de una hipotética suspensión del tratamiento con valproato.

- Advierta e informe a mujeres en edad fértil que se encuentran en tratamiento con valproato y sus respectivas sales sobre los riesgos congénitos que conlleva el consumo del medicamento.

## Referencias Bibliográficas

1. European Medicine Agency – EMA. “Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI Addendum III – Pregnancy prevention programme and other pregnancy-specific risk minimisation measures”. Realizado 2023. Consultado 26 de julio de 2024. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-xvi-addendum-iii-pregnancy-prevention-programme-and-other-pregnancy-specific-risk-minimisation-measures\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-xvi-addendum-iii-pregnancy-prevention-programme-and-other-pregnancy-specific-risk-minimisation-measures_en.pdf)
2. European Medicine Agency – EMA. “Potential risk of neurodevelopmental disorders in children born to men treated with valproate medicines: PRAC recommends precautionary measures”. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/potential-risk-neurodevelopmental-disorders-children-born-men-treated-valproate-medicines-prac-recommends-precautionary-measures>. Consultado 26 de julio de 2024.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. “Recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para evitar el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos tras la exposición paterna”. Publicado 15 de enero de 2024. Consultado 26 de julio de 2024.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. “Guía de valproato para profesionales sanitarios que atiendan a niñas y mujeres con capacidad para concebir y a pacientes varones tratados con valproato”. Publicado Julio de 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2023/NI-MUH-FV-08-2023-Valproato.pdf>. Consultado 26 de julio de 2024
5. Wolters Kluwer. Up To Date ® Lexidrug™. Base de datos de acceso restringido. Consultada 26 de julio de 2024. Disponible en: <https://online.lexi.com/lco/action/login>
6. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Registros Sanitarios Vigentes. Consultado 29 de julio 2024. Disponible en: [https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)

En los siguientes enlaces podrá acceder directamente a la información de su interés en la página web del Invima.

### Realizar peticiones, quejas, reclamos, denuncias o sugerencias:

<https://bit.ly/3yRYhF2>

### Consultar registros sanitarios:

<https://bit.ly/3kXpmyk>

### Reporte eventos adversos:

Reportar eventos adversos

### Farmacovigilancia:

<https://primaryreporting.who-umc.org/CO>