



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

Los efectos teratogénicos del valproato en caso de exposición materna son conocidos y existen medidas preventivas para evitar la exposición materna durante el embarazo. En los últimos años han surgido evidencias experimentales que sugieren un aumento del riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños cuyos padres fueron tratados con valproato, en los tres meses previos a la concepción, en comparación con otras alternativas (lamotrigina o levetiracetam).

Tras el análisis en profundidad de los datos publicados con el estudio observacional escandinavo que dio origen a la Nota de Seguridad VALPROATO: EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN PATERNA Y RIESGO DE ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO EN NIÑOS la AEMPS [Comunicado COF 067/2023], El Comité de Farmacovigilancia de la Unión Europea [PRAC], ha emitido nuevas recomendaciones para evitar este potencial riesgo, que deberán ser ratificadas por instancias superiores, y posteriormente incorporadas a las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos.

A continuación, Nota de Seguridad completa de la AEMPS, con los detalles y recomendaciones del PRAC a profesionales sanitarios y pacientes a tratamiento con valproato.

Oviedo, 15 de enero de 2024

Recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para evitar el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos tras la exposición paterna

Fecha de publicación: 15 de enero de 2024

Categoría: medicamentos de uso humano, seguridad

Referencia: MUH(FV), 01/2024

- **Los resultados de un estudio observacional retrospectivo realizado en varios registros de los países escandinavos, sugieren un aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres habían recibido valproato en los tres meses previos a la concepción, comparado con niños y niñas cuyos padres habían recibido lamotrigina o levetiracetam en monoterapia**
- **Se establecen nuevas recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para prevenir este riesgo potencial en sus hijos**

El pasado mes de agosto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una [nota informativa](#) comunicando los resultados preliminares de un estudio observacional retrospectivo realizado en varios registros de los países escandinavos (Dinamarca, Noruega y Suecia) [EUPAS34201](#). Los datos sugerían un aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres fueron tratados con valproato¹ 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 previos 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).

¹ Medicamentos comercializados en España que contienen valproato, sus derivados y sus formulaciones inyectables: Depakine, Depakine Crono, Ácido Valproico Aurovitas y Valproato Altan

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 el embarazo. Se estima que entre 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 ratificadas por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte las agencias de medicamentos de la UE y, en último término, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Esta información será incluida próximamente en las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos con valproato y se elaborarán y distribuirán materiales informativos sobre prevención de riesgos que ayuden a los profesionales sanitarios y a los pacientes varones a conocer y manejar este riesgo. Esta información podrá consultarse en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS ([CIMA](#)).



Información para profesionales sanitarios

- 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 sanitarios:
 - 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 interrumpirlo, y consideren si el valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado.
 - Valoren con los pacientes varones la necesidad de implementar medidas anticonceptivas, incluso para su pareja, mientras usan valproato y durante al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
 - Informen a los pacientes varones sobre la necesidad de revisiones periódicas por parte de su médico 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.
 - Aconsejen a los pacientes varones que no donen espermatozoides durante el tratamiento con valproato ni durante al menos 3 meses después de la interrupción del mismo.
 - Proporcionen a los varones en tratamiento con valproato la guía y les adviertan sobre la tarjeta para el paciente que estará junto al envase de su medicamento.



Información para pacientes

Si es usted un hombre o adolescente varón y está en tratamiento con valproato es importante que conozca 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.
- Su médico le informará de este riesgo potencial para los niños nacidos de padres que toman valproato.
- Su médico podrá revisar periódicamente su tratamiento con valproato para considerar si sigue siendo el tratamiento más adecuado para usted y sopesar otras alternativas terapéuticas.
- Su médico valorará con usted la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces para usted y para su pareja durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a su finalización.
- No done semen mientras esté tomando valproato y durante 3 meses después de suspenderlo.
- Comunique a su médico si está en tratamiento con valproato y está planificando tener un hijo.
- Si su pareja se queda embarazada y usted estuvo usando valproato en los 3 meses previos a la concepción, contacte con su médico.
- No interrumpa su tratamiento sin consultar a su médico. Si interrumpe el tratamiento, sus síntomas pueden empeorar.
- Su médico le dará una guía para el paciente para que la lea. También recibirá una tarjeta para el paciente junto con el envase de su medicamento que le recordará los riesgos potenciales del uso de valproato.



Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano al [Centro Autonómico de Farmacovigilancia](#) correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en www.notificaRAM.es