

## Comunicación dirigida a los profesionales sanitarios

### Medicamentos que contienen valproato: recomendaciones dirigidas a prevenir el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción

19 febrero 2024

Estimado profesional sanitario:

Los titulares de la autorización de comercialización de los medicamentos que contienen valproato, de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desean informarle de lo siguiente:

#### **Resumen**

- Un estudio observacional retrospectivo realizado en 3 países nórdicos sugiere un aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas (de 0 a 11 años de edad) cuyos padres habían recibido valproato en monoterapia en los 3 meses previos a la concepción, comparado con niños y niñas cuyos padres habían recibido lamotrigina o levetiracetam en monoterapia. Debido a las limitaciones del estudio, este posible riesgo no está confirmado.

#### **Nuevas medidas para el uso de valproato en varones**

- Se recomienda que el tratamiento con valproato en varones lo inicie y supervise un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar.
- Los profesionales sanitarios deben informar a los pacientes varones sobre el riesgo potencial de trastornos del neurodesarrollo y valorar con ellos la necesidad de implementar medidas anticonceptivas, incluso para su pareja, mientras estén usando valproato y durante al menos 3 meses después de interrumpir el tratamiento;
- El tratamiento con valproato en pacientes varones debe ser revisado periódicamente para evaluar si valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado para el paciente.
- En el caso de los pacientes varones que planeen concebir un hijo, deben considerarse y comentarse con el paciente las alternativas terapéuticas disponibles evaluando las circunstancias individuales de cada paciente.
- Es importante indicar a los pacientes varones que no donen esperma durante el tratamiento con valproato ni durante al menos 3 meses después de la interrupción del mismo.
- Debe proporcionarse una guía del paciente a los pacientes varones.

#### **Antecedentes sobre el problema de seguridad**

El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC por sus siglas en inglés) de la EMA ha evaluado los datos de un estudio ([EUPAS34201](#)) impuesto a las compañías farmacéuticas de medicamentos que contienen valproato tras una revisión [previa del uso de valproato durante el embarazo en la UE](#). El objetivo principal del estudio consistía en investigar el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños cuyos padres habían recibido valproato en monoterapia, en comparación con lamotrigina o

levetiracetam (en monoterapia), en los 3 meses previos a la concepción. Este estudio observacional retrospectivo se realizó utilizando varias bases de datos de registros en Dinamarca, Suecia y Noruega. El criterio de valoración principal de interés fue los trastornos del neurodesarrollo (criterio compuesto que incluía trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual, trastornos de la comunicación, trastornos por déficit de atención/hiperactividad, trastornos del movimiento) en la descendencia hasta 11 años de edad. La media del tiempo de seguimiento de los niños del grupo de valproato osciló entre 5,0 y 9,2 años en comparación con 4,8 y 6,6 años para los niños del grupo de lamotrigina/levetiracetam.

- En el metaanálisis de los datos de los 3 países se obtuvo un Hazard ratio (HR) conjunto ajustado de 1,50 (IC del 95 %: 1,09-2,07) para trastornos del neurodesarrollo en niños cuyos padres tomaron valproato en monoterapia en los 3 meses anteriores a la concepción en comparación con el grupo compuesto de lamotrigina/levetiracetam en monoterapia.
- El riesgo acumulado ajustado de trastornos del neurodesarrollo osciló entre el 4,0 % y el 5,6 % en el grupo de valproato en monoterapia frente a entre el 2,3 % y el 3,2 % en el grupo de lamotrigina/levetiracetam en monoterapia.

El tamaño muestral del estudio no fue lo suficientemente grande como para investigar las asociaciones con subtipos específicos de trastornos del neurodesarrollo. Debido a las limitaciones del estudio, que incluyeron la posible confusión por indicación y las diferencias en la duración del seguimiento de los pacientes entre los grupos comparados, el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños cuyos padres tomaron valproato en los 3 meses anteriores a la concepción se considera un riesgo potencial y su asociación causal con valproato no está confirmada.

El estudio no evaluó el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños cuyos padres dejaron de usar valproato más de 3 meses antes de la concepción (es decir, permitiendo una nueva espermatogénesis sin exposición a valproato).

El riesgo potencial observado de trastornos del neurodesarrollo después de la exposición paterna en los 3 meses previos a la concepción es menor que el riesgo conocido de trastornos del neurodesarrollo después de la exposición materna durante el embarazo. Se estima que entre 30% y 40% de niños y niñas en edad preescolar cuyas madres tomaron valproato en monoterapia durante el embarazo pueden presentar retrasos en el desarrollo temprano, como hablar y caminar más tarde, menor capacidad intelectual, habilidades lingüísticas deficientes (habla y comprensión) y problemas de memoria.

En base a los datos disponibles, se han introducido nuevas medidas para el uso de valproato en hombres según se especifica en la exposición anterior. La información del producto de todos los medicamentos que contienen valproato se está actualizando para informar a los profesionales sanitarios y a los pacientes del riesgo potencial de trastornos del neurodesarrollo en niños cuyos padres tomaron valproato y para proporcionar orientación sobre el uso de valproato en hombres. Además, habrá materiales informativos sobre prevención de riesgos disponibles para los profesionales sanitarios y los pacientes varones. Estos incluyen:

- Una guía actualizada dirigida a los profesionales sanitarios con una sección específica sobre el uso de valproato en pacientes varones;
- Una nueva guía de la paciente dirigida a hombres, que debe proporcionarse a los pacientes varones que toman valproato;
- Una actualización de la tarjeta de información para el paciente existente con la información para pacientes varones, incluida o adherida al embalaje exterior, de forma que se facilitará en la farmacia al paciente cada vez que se dispense el medicamento.

### **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>

Adicionalmente también se pueden notificar al Departamento de Farmacovigilancia de los laboratorios titulares en los datos de contacto indicados en el anexo a esta comunicación.

### **Datos de contacto de las compañías farmacéuticas**

Compañía Titular (TAC) / Medicamento	Persona de contacto
Sanofi Depakine 100 mg/ml polvo y disolvente solución inyectable Depakine 200 mg comprimidos gastrorresistentes Depakine 200 mg/ml solución oral Depakine 500 mg comprimidos gastrorresistentes Depakine Crono 300 mg comprimidos de liberación prolongada Depakine Crono 500 mg comprimidos de liberación prolongada	Xavier Marfà Persona de contacto de Farmacovigilancia en España Carrer de Rosselló i Porcel, 21, 08016 Barcelona, España TELF.: 934859400 EMAIL: <a href="mailto:ES-FARMACOVIGILANCIA@sanofi.com">ES-FARMACOVIGILANCIA@sanofi.com</a>
Aurovitas Spain, S.A.U. Ácido Valproico Aurovitas 300 mg comprimidos de liberación prolongada EFG Ácido Valproico Aurovitas 500 mg comprimidos de liberación prolongada EFG Valproato sódico Aurovitas 200 mg/ml solución oral EFG	Beatriz Hernández Persona de contacto de Farmacovigilancia en España Avda. de Burgos, 16 D 5ª planta - Edificio Euromor 28036 Madrid Tel: +34 91 630 86 45 Email: <a href="mailto:pharmacovigilance.spain@aurobindo.com">pharmacovigilance.spain@aurobindo.com</a>
Altan Pharmaceuticals S.A. Ácido Valproico Altan 400 mg polvo para solución inyectable EFG	Roberto Juan Sánchez Milá Persona de Contacto Local de Farmacovigilancia en España C/ Cólquide, 6. Portal 2, 1ºF-Edificio Prisma 28230. Las Rozas (Madrid). Tel: +34 91 710 40 07 24/7: +34 682 780 469 Email: <a href="mailto:altan.farmacovigilancia@ethypharm.com">altan.farmacovigilancia@ethypharm.com</a>