

014-25/CNFV/DFV/DNFD
Panamá, 18 de febrero de 2025

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD Y POBLACIÓN GENERAL

De:  MGTER. URIEL B. PÉREZ M.
Director Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

LA AGENCIA REGULADORA DE MEDICAMENTOS DE REINO UNIDO RECOMENDÓ PARA PACIENTES NUEVOS LA REVISIÓN POR DOS ESPECIALISTAS ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON VALPROATO PARA PACIENTES MENORES DE 55 AÑOS (MASCULINOS Y FEMENINOS), ESTO APLICA CON EL FIN DE DETERMINAR QUE NO EXISTE OTRA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA PARA ESTOS PACIENTES

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 REGULATORIAS INTERNACIONALES DE REFERENCIA EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA, CONSIDERA PERTINETE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

El valproato (ácido valproico y sus sales) está autorizado para el tratamiento de la epilepsia y el trastorno bipolar.

Se sabe que el valproato tiene riesgos potenciales de malformaciones congénitas importantes o trastornos del desarrollo neurológico en los niños cuando las madres toman valproato durante el embarazo. Más recientemente, se ha descrito el riesgo de una serie de trastornos del desarrollo neurológico en los niños nacidos de padres que toman valproato en comparación con otros medicamentos anticonvulsivantes.

Los estudios han demostrado que el uso de valproato durante el embarazo está asociado con riesgos de defectos físicos, en aproximadamente 1 de cada 9 bebés expuestos, y trastornos del desarrollo neurológico, en aproximadamente 3-4 de cada 10 bebés cuando las madres usan valproato durante el embarazo.

Existe un riesgo potencial mucho menor de trastornos del desarrollo neurológico, en aproximadamente 5 de cada 100 bebés cuando los padres toman valproato en los 3 meses anteriores a la concepción. Los riesgos reproductivos adicionales del valproato en pacientes masculinos incluyen infertilidad en humanos y evidencia de toxicidad testicular en animales.

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés), publicó en su sitio web que sigue vigente la revisión por parte de dos especialistas antes de iniciar el tratamiento con valproato (ácido valproico y sus sales) para todos los pacientes menores de 55 años (hombres y mujeres), pero el Comité de Medicamentos de uso Humano (CHM) ha informado de que no será necesaria para los hombres que actualmente toman valproato.

Dadas las recientes recomendaciones publicadas en el boletín “Drug Safety Update” de septiembre de 2024 (<https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-use-in-men-as-a-precaution-men-and-their-partners-should-use-effective-contraception>), el CHM ha informado de que ya se han implementado medidas de minimización de riesgos suficientes para este grupo de pacientes, pero que esta situación debe seguir siendo revisada.

La MHRA ha recomendado a los profesionales de la salud previo a la prescripción de valproato, lo siguiente:

- ❖ **Pacientes menores de 55 años (hombre y mujeres) que inician tratamiento con valproato**
 - No se debe iniciar el tratamiento con valproato en pacientes nuevos (hombres o mujeres) menores de 55 años, a menos que dos especialistas consideren y documenten de forma independiente que no existe otro tratamiento eficaz o tolerado, o que existan razones convincentes para considerar que no existen riesgos reproductivos. Para muchos pacientes, existen otras opciones de tratamiento eficaces para tratar el trastorno bipolar o epilepsia.

❖ **Mujeres y niñas en edad fértil que actualmente toman valproato**

- En la próxima revisión anual, el especialista realizará una revisión del tratamiento con ácido valproico en las mujeres y niñas en edad fértil mediante un formato anual de reconocimiento de riesgos.

En esta revisión, si la paciente nunca ha sido evaluada por dos especialistas, ya sea al inicio o en la revisión anual, se necesitará la firma de un segundo especialista en caso de que la paciente vaya a seguir siendo tratada con valproato. Una vez que la paciente se le ha realizado una revisión del tratamiento por parte de dos especialistas, las revisiones anuales posteriores solo requieren un especialista.

❖ **Hombres que actualmente toman valproato**

- Como medida de precaución, se recomienda a los pacientes masculinos y sus parejas sexuales femeninas utilicen un método anticonceptivo eficaz (condones, además de un método anticonceptivo eficaz utilizado por la pareja sexual femenina) durante todo el periodo del tratamiento con valproato y hasta 3 meses después de suspender el tratamiento con valproato, para permitir que haya un ciclo completo de espermatozoides no expuestos a valproato.
- En la próxima revisión regular del tratamiento, discuta con los hombres que reciben tratamiento con valproato oral si planean tener un hijo el próximo año y, si es así, remítalos a un especialista para analizar las opciones de tratamiento más adecuadas.
- Se recomienda a los hombres no donar esperma durante el tratamiento con valproato y durante los 3 meses posteriores a la interrupción del tratamiento con valproato.
- Si una mujer informa que está embarazada o planea un embarazo con un hombre que toma valproato, remítala a asesoramiento prenatal.

La MHRA ha recomendado a los pacientes, lo siguiente:

- ❖ No deje de tomar valproato sin consultar a un especialista, ya que la epilepsia o el trastorno bipolar pueden empeorar sin tratamiento.
- ❖ Si está tomando valproato, acuda a todas las citas que le ofrezcan para discutir sobre su tratamiento y consulte a su médico si tiene alguna duda o inquietud.
- ❖ Si desea consultar sobre planificación familiar, comuníquese con su médico.

Situación en Panamá:

De acuerdo con la base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, en Panamá se encuentran registrados diferentes productos farmacéuticos que contienen valproato en su formulación (Tabla N°1).

Tabla N°1
Productos registrados en Panamá que contienen valproato (ácido valproico y sus sales)

Nombre del producto	Principio activo	Laboratorio fabricante	Registro Sanitario
Epival ER 250 mg tabletas de liberación prolongada	Ácido valproico (Divalproato sódico)	Abbott Laboratorios Do Brasil LTDA.	98737
Epival ER 500 mg tabletas de liberación prolongada	Ácido valproico (Divalproato sódico)	Abbott Laboratorios Do Brasil LTDA.	99686
Atemperator 100 mg Tabletas Masticables Sabor Canela	Valproato de Magnesio	Armstrong Laboratorios de México S.A. de C.V.	203599
Valipesia 250mg/5ml Jarabe	Ácido Valproico	Laboratorios Aarsal, S.A. DE C.V.	68466
Atemperator S Suspensión Oral	Valproato de Magnesio	Armstrong Laboratorios de México S.A. de C.V.	42593
Valprilexia 250 mg/5 mL Solución Oral	Ácido Valproico	Laboratorios Palm S.A.	204515
Depakene 250 mg/5 mL Jarabe	Ácido Valproico (Valproato de sodio)	Abbott Laboratorios de México, S. A. de C.V.	51467
Depacon 500 mg / 5 mL Solución Inyectable para Infusión I.V.	Ácido Valproico (Valproato de sodio)	Hospira Inc.	50352
Atemperator LP 300 mg Tabletas de Liberación Prolongada	Valproato de Magnesio	Abbott Laboratorios de México, S. A. de C.V.	107473

Epival 250 mg Tabletas con Capa Entérica	Ácido valproico (Divalproato sódico)	Abbot Laboratories de México, S.A. de C.V.	52070
Epival 500 mg Tabletas con Capa Entérica	Ácido valproico (Divalproato sódico)	Abbot Laboratories	52069
Epival ER 1000 mg Tabletas de Liberación Prolongada	Ácido valproico (Divalproato sódico)	Abbott Laboratorios Do Brasil LTDA.	114678
Atemperator 400 mg Tabletas Masticables Sabor Canela	Valproato de Magnesio	Armstrong Laboratorios de México S.A. de C.V.	115269

Fuente: Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 18 de febrero de 2025.

A la fecha, el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a valproato. Sin embargo, no están relacionadas a malformaciones congénitas, ni trastornos del neurodesarrollo.

Como medida de minimización de riesgos, la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas actualizó mediante la Resolución N° 336 de 5 de agosto de 2024, el uso de la tarjeta de consentimiento informado en pacientes masculinos y en mujeres en edad fértil y con capacidad reproductiva que sean tratadas con productos que contengan ácido valproico y sus sales. Importante destacar que la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas desde el año 2010 ha estado realizando actividades de minimización de riesgos para la molécula valproato (ácido valproico y sus sales).

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas con la finalidad de salvaguardar la salud de la población recomienda lo siguiente:

A pacientes femeninas:

- ❖ Se ha documentado que los niños expuestos en el útero al ácido valproico y sus sales tienen mayor riesgo de sufrir defectos de nacimiento, tales como: malformaciones de los huesos de la columna, defectos en la cara, cráneo, corazón, riñones, ojos, brazos y piernas, órganos sexuales, tracto urinario y problemas de audición.
- ❖ También se han descrito que los niños expuestos en el útero al ácido valproico y sus sales tienen mayor riesgo de sufrir trastornos del desarrollo mental y/o motor, tales como: tardar en aprender a caminar y hablar, menor inteligencia que otros niños de su misma edad, pobres habilidades del habla y del lenguaje, problemas de memoria, entre otros. Los niños tienen mayor probabilidad de tener autismo o problemas del espectro autista y trastorno por déficit de la atención e hiperactividad.
- ❖ El uso de ácido valproico y sus sales está contraindicado:
 - Durante el embarazo en el tratamiento de la epilepsia, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado.
 - Durante el embarazo en la profilaxis de la migraña y el trastorno bipolar
 - En mujeres en edad fértil y con capacidad reproductiva, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos.
- ❖ No deje de utilizar los anticonceptivos prescritos por su médico en ningún momento durante el tratamiento con ácido valproico y sus sales.
- ❖ Si ocurre el embarazo o se sospecha, infórmelo inmediatamente a su médico.
- ❖ Consulte a su médico, si está planeando tener un hijo y se encuentra en tratamiento con ácido valproico o sus sales.
- ❖ No suspenda el uso de ácido valproico o sus sales, sin informarle a su médico.
- ❖ El tratamiento con valproato debe ser revisado regularmente.

A pacientes masculinos:

- ❖ Se ha documentado el potencial riesgo de efectos adversos sobre el desarrollo mental y/o motor (trastornos del neurodesarrollo) como trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual, trastornos de la comunicación, trastornos por déficit de atención con hiperactividad y trastornos del movimiento) en niños y niñas nacidas de hombres tratados con ácido valproico o sus sales tres meses antes de la concepción.

- ❖ Se recomienda a los pacientes masculinos y sus parejas sexuales femeninas utilicen un método anticonceptivo eficaz (condones, además de un método anticonceptivo eficaz utilizado por la pareja sexual femenina) durante todo el periodo del tratamiento con valproato y al menos hasta 3 meses después de suspender el tratamiento con valproato, aunque no este planeando embarazar a su pareja.
- ❖ Si ocurre el embarazo o se sospecha, infórmelo inmediatamente a su médico.
- ❖ Consulte a su médico, si está planeando tener un hijo y se encuentra en tratamiento con ácido valproico.
- ❖ No suspenda el uso de ácido valproico o sus sales, sin informarle a su médico, ya que la epilepsia o el trastorno bipolar pueden empeorar sin tratamiento.
- ❖ No done semen durante el tratamiento con ácido valproico o sus sales, ni durante al menos 3 meses después de la interrupción de este.
- ❖ El tratamiento con valproato debe ser revisado regularmente.

A los Profesionales de la Salud:

- ❖ Discuta con las pacientes femeninas:
 - El potencial riesgo de malformaciones congénitas y los trastornos del neurodesarrollo en niños expuestos en el útero a ácido valproico o sus sales.
 - La necesidad de anticoncepción durante el tratamiento con ácido valproico y sus sales.
 - La necesidad de una revisión periódica del tratamiento.
 - La necesidad de una revisión obligatoria si la paciente está planeando tener un hijo.
 - La necesidad de acudir a la atención médica si sospecha de embarazo.
 - La importancia de la tarjeta de consentimiento informado.
- ❖ Discuta con los pacientes masculinos:
 - El potencial riesgo de desarrollar trastornos del neurodesarrollo en niños nacidos de padres tratados con ácido valproico y sus sales tres meses previos a la concepción.
 - La necesidad de anticoncepción para él y su pareja durante el tratamiento.
 - La necesidad de una revisión periódica del tratamiento.
 - La necesidad de una revisión obligatoria si el paciente está planeando tener un hijo.
 - La necesidad de acudir a la atención médica si sospecha de embarazo.
 - La importancia la tarjeta de consentimiento informado.
- ❖ Consulte en la sección de alertas y comunicados de la página web del Ministerio de Salud (<https://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>), las siguientes notas de seguridad de medicamentos:
 - Nota informativa de enero de 2010, titulada “Riesgo de defectos congénitos del tubo neural después de la exposición prenatal al valproato”.
 - Nota Informativa N° 0148/CNFV/DNFD de 13 de febrero de 2014, titulada “Aspectos de seguridad que reiterar con valproato de sodio”.
 - Nota Informativa N° 1450/CNFV/DFV/DNFD de 15 de abril de 2015, titulada “Ácido Valproico: Nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación”.
 - Nota Informativa de Seguridad N° 0049/CNFV/DNFD de 11 de noviembre de 2014, titulada “Valproato: Exposición fetal y deterioro cognitivo”.
 - Nota de seguridad de medicamentos N° 0141/CNFV/DFV/DNFD de 24 de octubre de 2017, titulada “Valproato y trastornos del desarrollo”.
 - Nota de seguridad de medicamentos N° 013/CNFV/DFV/DNFD de 12 de marzo de 2018, titulada “Nuevas medidas para evitar la exposición de ácido valproico durante el embarazo”.
 - Nota de seguridad de medicamentos N° 047/CNFV/DFV/DNFD de 6 de julio de 2018, titulada “Aprobación de nuevas medidas para evitar la exposición al valproato durante el embarazo”.

- Nota de seguridad de medicamentos N° 036-23/CNFV/DFV/DNFD de 10 de agosto de 2023, titulada "Valproato: Evaluación de la Exposición Paterna y Riesgo de Alteraciones del Neurodesarrollo en Niños".
- Nota de Seguridad de Medicamentos N° 014-24 de 27 de marzo de 2024, titulada. "Valproato en varones, recomendaciones para evitar trastornos del neurodesarrollo en sus hijos".

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y fallas terapéuticas, les recomendamos notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSa), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Si desea recibir información sobre farmacovigilancia puede suscribirse a nuestra base de contactos del Centro Nacional de Farmacovigilancia en el siguiente enlace: <https://uat2-minsa.panamadigital.gob.pa:8082/registro>

Para finalizar, le solicitamos tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad de medicamentos y hágala extensiva a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). En línea < <https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-belvo-convulex-depakote-dyzantil-epilim-epilim-chrono-or-chronosphere-episenta-epival-and-syonellv-review-by-two-specialists-is-required-for-initiating-valproate-but-not-for-male-patients-already-taking-valproate>>Consultado: 18/02/2025.
2. Resolución N° 336 de 5 de agosto de 2024, "Que establece nuevas disposiciones sobre el uso de productos que contienen ácido valproico y sus sales en pacientes masculinos y en mujeres en edad fértil y con capacidad reproductiva". Gaceta Oficial No. 30109-A.

El objetivo de esta nota de seguridad de medicamentos es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras de Medicamentos de referencia en materia de Farmacovigilancia. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá la información contenida en el texto en su idioma de origen.

-----Última línea----- ED/MD