

GUÍA DIRIGIDA A PROFESIONALES SANITARIOS

Esta guía incluye medidas sobre el uso de valproato en niñas y mujeres con capacidad para concebir y en varones, de acuerdo con el programa de prevención del embarazo.

**LEA ESTA GUÍA DETENIDAMENTE ANTES DE
PRESCRIBIR VALPROATO A NIÑAS (DE CUALQUIER EDAD), MUJERES CON
CAPACIDAD PARA CONCEBIR Y PACIENTES VARONES**

Lea esta guía junto con la Ficha técnica del medicamento disponible en el centro de Información online de medicamentos (CIMA) <https://cima.aemps.es>

Se recomienda a los neurólogos y a los psiquiatras su participación en el registro europeo EURAP (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy, <https://eurapinternational.org/eurap-registry-organisation/>). Ello permitirá obtener un mejor conocimiento de los riesgos asociados con antiepilépticos cuando se utilizan durante el embarazo.

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Abril-2026

Disponible en la web de la AEMPS <https://www.aemps.gob.es/>

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es importante comunicar los efectos adversos que pudiera usted tener. Puede consultar la forma de hacerlo en el prospecto del medicamento.

CONTENIDO

Objeto de esta guía para profesionales sanitarios

NIÑAS Y MUJERES CON CAPACIDAD PARA CONCEBIR (MCC)

- ▶ **1** ¿Qué debe saber/hacer en relación con la prescripción de valproato en mujeres, niñas y adolescentes? 4-6
- ▶ **2** ¿Cuál es su función como profesional sanitario (PS)? 7-19
 - Niñas/MCC con epilepsia, si usted:
 - Especialista 8-9
 - Médico de atención primaria 10-11
 - MCC con trastorno bipolar, si usted es:
 - Especialista 12-13
 - Médico de atención primaria 14-15
 - Niñas/MCC, si usted es:
 - Ginecólogo/obstetra 16-17
 - Farmacéutico 18-19
- ▶ **3** ¿Cuáles son los riesgos del valproato si se toma durante el embarazo? 20-23
 - Malformaciones congénitas
 - Trastornos del neurodesarrollo
 - Pequeño para la edad gestacional

PACIENTES VARONES

- ▶ **1** Lo que debe saber sobre el riesgo para los hijos de padres tratados con valproato en los 3 meses anteriores a la concepción 24
- ▶ **2** ¿Cuál es su función, al gestionar, tratar o cuidar de pacientes como PS?:
 - Especialista 25
 - Médico de atención primaria 25
 - Farmacéutico 25

Objetivo de esta guía para profesionales sanitarios

El uso de valproato durante el embarazo es perjudicial para el feto. Los niños expuestos en el útero a valproato tienen un mayor riesgo de:

- Malformaciones congénitas,
- Trastornos del neurodesarrollo.

Existe un riesgo potencial de trastornos del neurodesarrollo en hijos de varones tratados con valproato en los 3 meses anteriores a la concepción.

Se han desarrollado herramientas educativas sobre el uso de valproato dirigidas específicamente a profesionales sanitarios y para pacientes de sexo femenino y masculino. Estas incluyen:

- Esta guía para PS
- Un Formulario anual de conocimiento del riesgo (niñas/MCC)
- Dos guías diferentes para pacientes (niñas/MCC y pacientes varones)
- Una tarjeta para el paciente (niñas/MCC y pacientes varones)

El objetivo de esta guía es proporcionar a todos los PS involucrados en el tratamiento de estos pacientes información sobre:

- Las condiciones de prescripción en niñas, MCC y pacientes varones
- Los riesgos teratogénicos y de trastornos del neurodesarrollo asociados al uso de valproato durante el embarazo,
- El riesgo potencial del neurodesarrollo, asociado al uso de valproato en los 3 meses previos a la concepción en pacientes varones,
- Las medidas necesarias para minimizar los riesgos.

Los PS a los que se dirige esta guía incluyen:

- Especialistas,
- Médicos de atención primaria
- Ginecólogos/obstetras,
- Farmacéuticos


En el caso de las pacientes menores de edad o que no estén capacitadas para tomar una decisión informada, debe proporcionar la información a sus padres/representante legal/cuidador y asegurarse de que la entiendan claramente.

Lea la versión más actualizada de la ficha técnica antes de prescribir valproato.

1

¿Qué debe saber/hacer en relación con la prescripción de valproato en mujeres, niñas y adolescentes?

- El valproato debe ser prescrito y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar.
- No se debe utilizar en niñas/adolescentes ni en MCC a menos que los otros tratamientos no sean eficaces o no se toleren.
- Debe prescribirse y dispensarse de acuerdo con las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo con valproato.

Patología de la paciente	
	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="background-color: #0072bc; color: white; border-radius: 15px; padding: 5px; text-align: center;">Epilepsia</div> <div style="background-color: #4caf50; color: white; border-radius: 15px; padding: 5px; text-align: center;">Trastorno bipolar</div> </div>
<p>Es una mujer con capacidad para concebir</p> <p>Epilepsia: desde la menarquia hasta la menopausia</p> <p>TB: mujeres adultas</p>	<p>NO debe prescribir valproato <u>a menos que</u> se cumplan las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo</p>
<p>Está embarazada</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <p>NO debe prescribir valproato <u>a menos que</u> no haya un tratamiento alternativo adecuado</p> </div> <div style="background-color: #cccccc; padding: 10px; border: 1px solid #ccc;"> <p> NO debe prescribir valproato</p> </div> </div>

Resumen de las Condiciones del Programa de Prevención del Embarazo (para obtener más información, lea la ficha técnica)

- Evaluar la posibilidad de embarazo de las pacientes
- Explicar los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo
- Realizar una prueba de embarazo antes del inicio y 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
- Revisar regularmente (al menos una vez al año) el tratamiento por parte del especialista
- Proporcionar la Guía del paciente
- Cumplimentar el Formulario anual de conocimiento del riesgo con la paciente al inicio y en cada revisión anual

Estas condiciones también son aplicables a mujeres que actualmente no son sexualmente activas, a menos que el médico considere que hay razones de peso para justificar que no hay riesgo de embarazo.

2 ¿Cuál es su función?

Qué debe hacer si está atendiendo a una niña/adolescente tratada con valproato

- Explicar a sus padres/cuidadores (dependiendo de la edad) los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.
- Explicar a sus padres/cuidadores la importancia de ponerse en contacto con el especialista una vez que experimente la menarquia.
- Evaluar la necesidad de tratamiento con valproato como mínimo una vez al año y considerar otras opciones de tratamiento en cuanto experimente la menarquia.
- Hacer todo lo posible para cambiar de tratamiento antes de que llegue a la edad adulta.

Especialista - Epilepsia

Médico de atención primaria
- Epilepsia

Especialista – Trastorno Bipolar

Médico de atención primaria
- Trastorno Bipolar

Ginecólogo/obstetra

Farmacéutico

ESPECIALISTAS que prescriban valproato a niñas y mujeres con capacidad para concebir que padecen EPILEPSIA

Prescripción INICIAL de

Solo si:

- los otros tratamientos no son eficaces o no se toleran
- la prueba de embarazo es negativa

RENOVACIÓN de valproato

NO PLANEA un embarazo

Volver a evaluar el tratamiento al menos una vez al año

Explicar/recordar y asegurarse de que la paciente entienda

- I. Riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo para los niños expuestos en el útero
- II. El uso obligatorio de **métodos anticonceptivos eficaces** (preferiblemente un dispositivo intrauterino, un implante, o 2 métodos complementarios, incluido un método de barrera)
 - incluso si la paciente tiene amenorrea
 - sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato
 - independientemente de la actividad sexual
 - derivar a un especialista en anticoncepción según sea necesario
- III. La necesidad de:
 - someterse a pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento
 - **planificar** el embarazo
 - **volver a evaluar** el tratamiento de la epilepsia con usted **anualmente**

Cumplimentar y firmar el Formulario anual de conocimiento del riesgo al inicio y en cada visita anual. Proporcionar la Guía de la paciente

Específicamente para niñas

- I. Explicar los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo a sus padres/cuidadores (y a las niñas dependiendo de su edad).
- II. Explique a sus padres/cuidadores (y a las niñas en función de su edad) la importancia de ponerse en contacto con un especialista tan pronto como la niña en tratamiento con valproato experimente la menarquía.
- III. Evaluar el momento más apropiado para asesorar a la paciente sobre métodos anticonceptivos
- IV. Volver a evaluar la necesidad de tratamiento con valproato al menos una vez al año.
- V. Hacer todo lo posible para cambiar a las niñas a otro tratamiento antes de que lleguen a la madurez.

Explique que si cree que está embarazada o si se queda embarazada, **no debe dejar de tomar valproato y ponerse en contacto con usted inmediatamente.**

PARA TODAS LAS PACIENTES: cumplimentar y firmar el **Formulario Anual de Conocimiento del Riesgo** (en 2 ejemplares) al inicio y anualmente; proporcionar y comentar la **guía de la paciente**

Prescripción en mujeres

PLANIFICACIÓN DEL embarazo

EMBARAZO NO planificado

En la epilepsia, el valproato está contraindicado durante el embarazo a menos que no exista otra alternativa

Explicar que solo debe interrumpir método anticonceptivo tras haber finalizado el tratamiento con valproato.

La paciente no deberá interrumpir el tratamiento con valproato y deberá hablar con usted urgentemente.

- I. Informar a la paciente y a su pareja sobre los riesgos
 - para el niño expuesto al valproato en el útero
 - de convulsiones no tratadas durante el embarazo
- II. Explicar la necesidad de cambiar a un tratamiento alternativo si es adecuado y que eso lleva tiempo:
 - el nuevo medicamento se introduce gradualmente como complemento al valproato (hasta 6 semanas en alcanzar la dosis eficaz)
 - posteriormente, retirar de forma gradual el valproato a lo largo de semanas y meses (normalmente 2-3 meses)
- III. Si se produce una convulsión durante la retirada de valproato, mantener la dosis mínima necesaria

Cumplimentar y firmar el Formulario Anual de Conocimiento del Riesgo al inicio y en cada visita anual. Proporcionar la Guía de la paciente

Si, en circunstancias excepcionales, una mujer embarazada debe recibir valproato para la epilepsia

Preferiblemente, se debe recetar valproato:

- en monoterapia
- a la dosis eficaz más baja, con la dosis diaria dividida en varias dosis pequeñas
- como formulación de liberación prolongada

Derivar a su paciente y a su pareja a:

- un ginecólogo
- un especialista con experiencia en teratología para iniciar una monitorización adecuada del embarazo (incluida la monitorización prenatal para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones)

MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA que traten a niñas y mujeres con capacidad para concebir que padezcan EPILEPSIA y están tomando valproato

Si la paciente...

NO ESTÁ PLANEANDO
un embarazo

En cada visita...

▶ Explicar/recordar y asegurarse de que la paciente entienda

- I. Los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo para niños expuestos en el útero en niños expuestos durante el embarazo
- II. El uso obligatorio de **métodos anticonceptivos eficaces** (preferiblemente un dispositivo intrauterino, un implante o 2 métodos complementarios, incluido un método de barrera)
 - incluso si la paciente tiene amenorrea
 - sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato
 - independientemente de la actividad sexual
- III. La necesidad de:
 - someterse a pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento
 - **planificar** el embarazo
 - **volver a evaluar** el tratamiento para la epilepsia con su

▶ Proporcionar la Guía de la paciente

▶ Específicamente para niñas

- I. Explicar los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo a sus padres/cuidadores (y a las niñas en función de su edad).
- II. Explicar a sus padres/cuidadores (y a las niñas, en función de su edad) la importancia de ponerse en contacto con un especialista tan pronto como la niña en tratamiento con valproato experimente la menarquía para considerar un tratamiento alternativo.
- III. Evaluar el momento más apropiado para asesorar a la paciente sobre métodos anticonceptivos.

Explique que si cree que está embarazada o si se queda embarazada, **no debe dejar de tomar valproato y debe ponerse en contacto con su especialista inmediatamente.**

PARA TODAS LAS PACIENTES: proporcionar y comentar la **guía de la paciente**

Si la paciente...

ESTÁ PLANEANDO UN
embarazo

Si tiene...

UN EMBARAZO NO
planificado

En la epilepsia, el valproato está contraindicado durante el embarazo, a menos que no exista otra alternativa adecuada

Explicar que solo debe interrumpir el método anticonceptivo tras haber finalizado el tratamiento con valproato

La paciente no deberá interrumpir valproato y deberá hablar con su especialista urgentemente

- ▶ I. **Informar a la paciente y a su pareja sobre los riesgos**
 - para el niño expuesto al valproato en el útero
 - de convulsiones no tratadas durante el embarazo
- II. **Derivar inmediatamente a la paciente a su especialista** para que le cambie a un tratamiento alternativo, si es adecuado
- III. **Decirle a la paciente que continúe tomando valproato hasta la fecha de la cita con su especialista**

▶ Proporcionar la Guía de la paciente

Derivar a su paciente y a su pareja a:

- un ginecólogo
- especialista en teratología para su evaluación y asesoramiento adicional

ESPECIALISTAS que prescriban valproato a mujeres con capacidad para concebir que padezcan TRASTORNO BIPOLAR

Prescripción INICIAL de valproato

- Solo si:
- otros tratamientos no son eficaces o no se toleran
 - **prueba de embarazo es negativa**

RENOVACIÓN de valproato

NO ESTÁ PLANEANDO
un embarazo

Volver a evaluar el tratamiento
al menos una vez al año

▶ Explicar/recordar y asegurarse de que la paciente entiende:

- I. **Riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo en niños expuestos durante el embarazo**
- II. El uso obligatorio de **métodos anticonceptivos eficaces** (preferiblemente un dispositivo intrauterino, un implante, o 2 métodos complementarios, incluido un método de barrera)
 - incluso si la paciente tiene amenorrea
 - sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato
 - independientemente de la actividad sexual
 - derivar a un especialista en anticoncepción según sea necesario
- III. **La necesidad de:**
 - someterse a pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento
 - **planificar** el embarazo
 - **volver a evaluar** el tratamiento del trastorno bipolar con usted **anualmente**

▶ Cumplimentar y firmar el Formulario Anual de Conocimiento del Riesgo al inicio y en cada visita anual. Proporcionar la Guía de la paciente

Explique que si cree que está embarazada o si se queda embarazada,
**no debe dejar de tomar valproato y debe ponerse en contacto con
usted inmediatamente.**

PARA TODAS LAS PACIENTES: cumplimentar y firmar el
Formulario anual de Conocimiento del Riesgo (2 copias)
al inicio y anualmente; proporcionar y comentar la **guía de la
paciente**

Prescripción en mujeres

PLANEANDO UN
embarazo

**En el trastorno bipolar, el valproato está contraindicado durante el
embarazo**

Cambiar a un tratamiento alternativo
antes de la concepción

EMBARAZO NO
planificado

La paciente no deberá interrumpir el
tratamiento con valproato y deberá
hablar con usted urgentemente

▶ Informar a la paciente y a su pareja sobre los riesgos

- para el niño expuesto al valproato en el útero
- del trastorno bipolar no tratado durante el embarazo

- Explicar que solo debe interrumpir el método anticonceptivo tras haber finalizado el tratamiento con valproato
- Se debe retirar el valproato de forma gradual durante unas semanas para disminuir el riesgo de una recaída temprana ¹

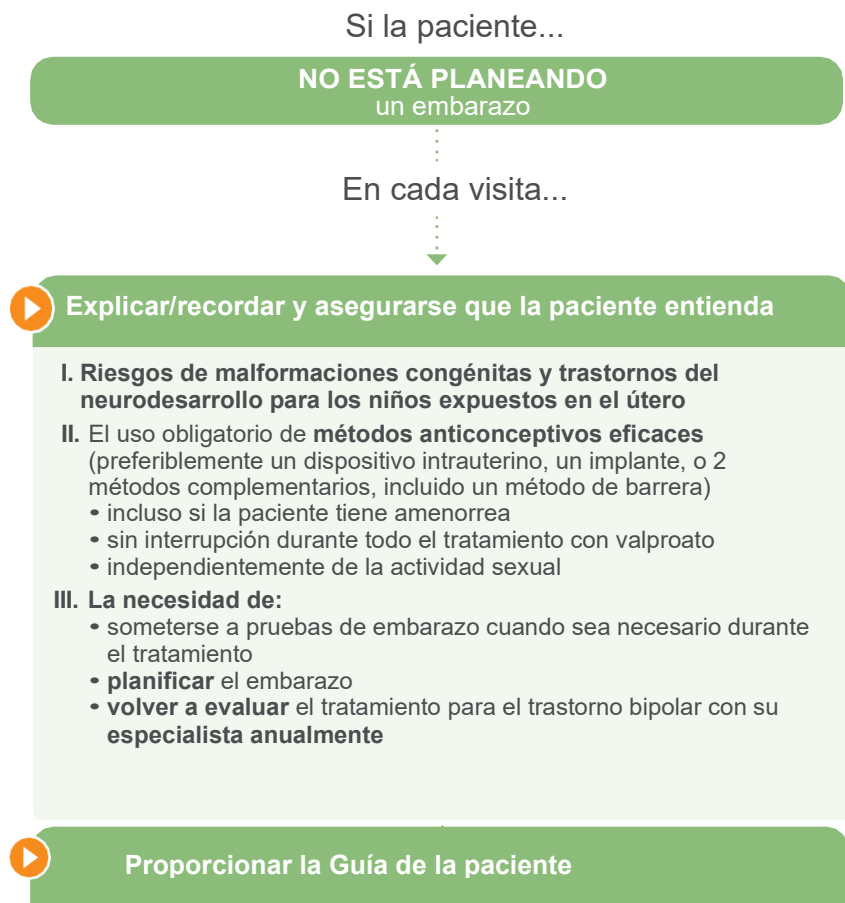
- **Suspender el valproato**
- Cambiar a un tratamiento alternativo: se recomienda una rápida **disminución escalonada de la dosis** al mismo tiempo que se inicia el tratamiento alternativo ²

Derivar a su paciente y a su pareja a:

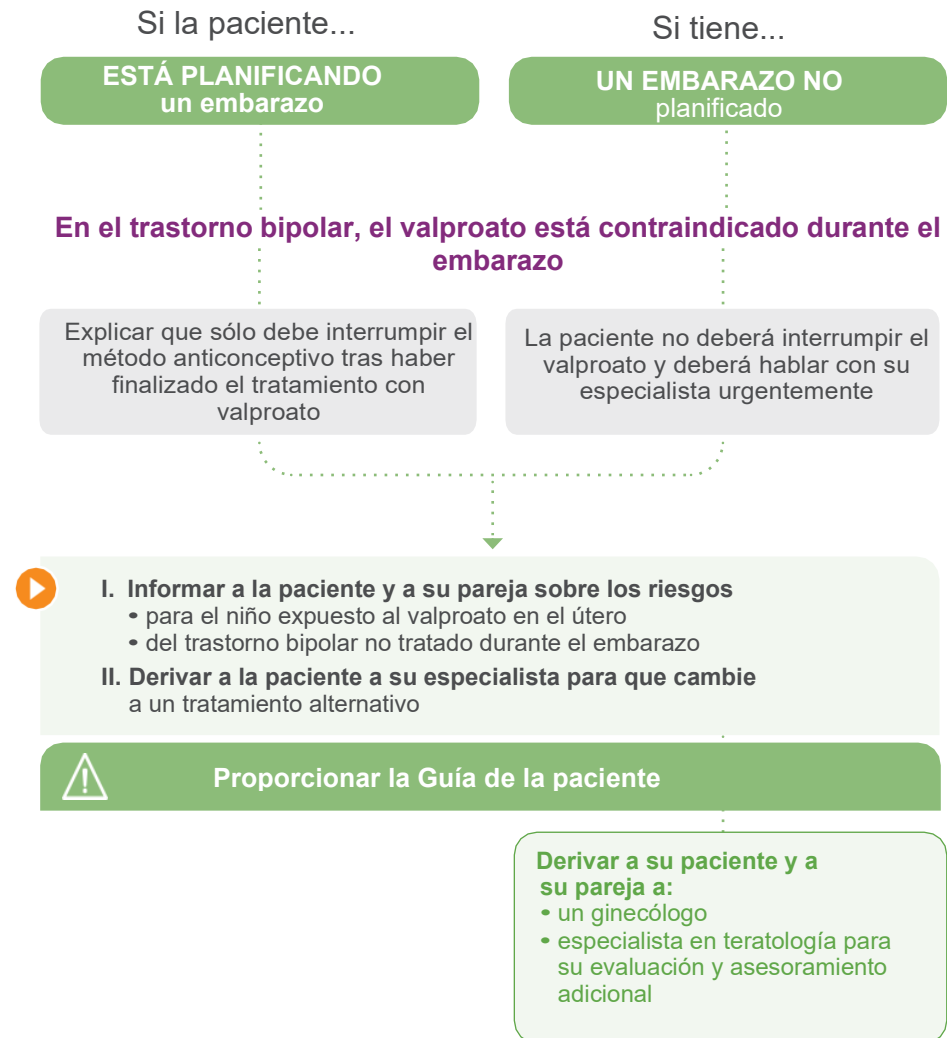
- un ginecólogo
- un especialista con experiencia en teratología para iniciar una monitorización adecuada del embarazo (incluida la monitorización prenatal para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones)

▶ Cumplimentar y firmar el Formulario anual de Conocimiento del Riesgo al inicio y en cada visita anual. Proporcionar la Guía de la paciente

MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA que traten a mujeres con capacidad para concebir que padezcan **TRASTORNO BIPOLAR** y estén tomando valproato



PARA TODAS LAS PACIENTES: proporcionar y comentar la **guía de la paciente**



Explicar que si cree que está embarazada o si se queda embarazada, **no debe dejar de tomar valproato y debe ponerse en contacto con su especialista inmediatamente.**

GINECÓLOGOS/OBSTETRAS, que atiendan a niñas y mujeres con capacidad de concebir que tomen valproato

NIÑAS Y MUJERES NO EMBARAZADAS
que toman valproato

▶ Explicar/recordar y asegurarse de que la paciente entiende:

- I. **Riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo para niños expuestos en el útero**
- II. El uso obligatorio de **métodos anticonceptivos eficaces** (preferiblemente un dispositivo intrauterino, un implante o 2 métodos complementarios, incluido un método de barrera)
 - incluso si la paciente tiene amenorrea
 - sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato
 - independientemente de la actividad sexual
- III. **La necesidad de:**
 - someterse a pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento
 - **planificar** el embarazo
 - volver a evaluar el tratamiento con su **especialista anualmente**

▶ Proporcionar la Guía de la paciente



Explicar que si cree que está embarazada o si se queda embarazada, **no debe dejar de tomar valproato y debe ponerse en contacto con su especialista inmediatamente.**

PARA TODAS LAS PACIENTES: proporcionar y comentar la guía de la paciente

En la epilepsia, el valproato está contraindicado durante el embarazo, a menos que no exista otra alternativa adecuada.

En el trastorno bipolar, el valproato está contraindicado durante el embarazo.

Cuando una mujer le consulte sobre un **EMBARAZO EXPUESTO: DERIVARLA A 2 ESPECIALISTAS**

▶ Especialista n.º 1

Médico especialista de la enfermedad para la que se prescribió valproato para valoración y asesoramiento sobre el cambio a otro tratamiento y la suspensión, si es adecuada para la paciente

▶ Especialista n.º 2

Un especialista en teratología para iniciar una monitorización adecuada del embarazo (incluida la monitorización prenatal para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones) para su evaluación y asesoramiento

▶ Proporcionar la Guía de la paciente

FARMACÉUTICOS que asesoren a niñas y mujeres con capacidad para concebir que estén tomando valproato

▶ Explicar/recordar y asegurarse de que la paciente entiende

- I. **Riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo para los niños expuestos en el útero**
- II. El uso obligatorio de **métodos anticonceptivos eficaces** (preferiblemente un dispositivo intrauterino, un implante, o 2 métodos complementarios, incluido un método de barrera)
 - incluso si la paciente tiene amenorrea
 - sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato
 - independientemente de la actividad sexual
- III. **La necesidad de:**
 - someterse a pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento
 - **planear** el embarazo
 - volver a evaluar el tratamiento con su **especialista anualmente**



Explicar que si cree que está embarazada o si se queda embarazada, **no debe dejar de tomar valproato y debe ponerse en contacto con su especialista inmediatamente.**

PARA TODAS LAS PACIENTES: asegúrese de que disponen de la tarjeta del paciente y de que han recibido la Guía de la paciente

En la epilepsia, el valproato está contraindicado durante el embarazo, a menos que no exista otra alternativa adecuada.

En el trastorno bipolar, el valproato está contraindicado durante el embarazo.

▶ Acerca de los materiales educativos

TARJETA DEL PACIENTE

- Asegurarse de proporcionarla a las pacientes
- Hablar sobre ella cada vez que se dispense valproato
- Aconsejar a la paciente que la lleve siempre con ella

GUÍA DE LA PACIENTE

- Asegúrese de que la paciente la haya recibido

INFORMACIÓN ONLINE

- Recordar a la paciente que también puede encontrar información online escaneando el **código QR (en el prospecto/ en el envase)**

3 ¿Cuáles son los riesgos del valproato si se toma durante el embarazo?

El uso de valproato durante el embarazo es perjudicial para el feto. Los niños expuestos en el útero a valproato tienen un alto riesgo de:

- Malformaciones congénitas,
- Trastornos del neurodesarrollo.

Los riesgos están relacionados con la dosis. No hay una dosis umbral por debajo de la cual no exista ningún riesgo. Cualquier dosis de valproato tomada durante el embarazo puede ser perjudicial para el niño.

La naturaleza de los riesgos para los niños expuestos al valproato durante el embarazo es la misma independientemente de la indicación para la que se haya prescrito el medicamento.

Los niños expuestos al valproato en el útero también tienen un mayor riesgo de nacer con un tamaño pequeño para su edad gestacional.

Tanto la monoterapia con valproato como la politerapia con valproato, incluidos otros antiepilépticos, se asocian con frecuencia a desenlaces anómalos del embarazo.

1. Malformaciones congénitas

Alrededor del 11 % de los niños de mujeres epilépticas expuestas a valproato en monoterapia durante el embarazo presentaron malformaciones congénitas importantes.

Este riesgo es mayor que en la población general (para la cual el riesgo es de un 2-3 % aproximadamente).

Los datos disponibles muestran una mayor incidencia de malformaciones menores o mayores. Los tipos más frecuentes de malformaciones incluyeron:

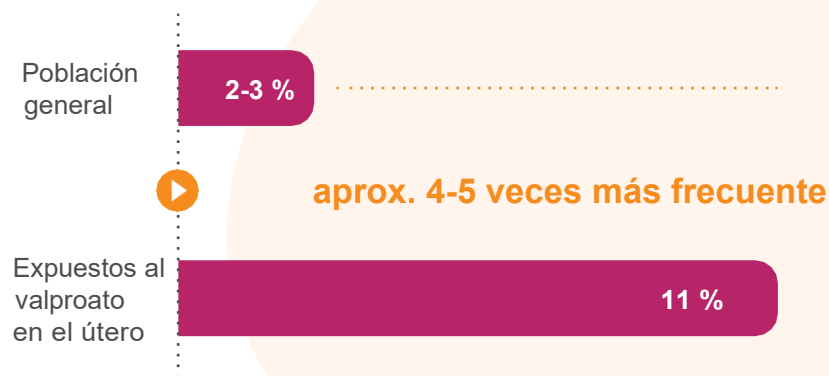
- Defectos del tubo neural
- Dismorfismo facial
- Labio leporino y paladar hendido
- Craneosinostosis
- Defectos cardíacos, renales y urogenitales
- Defectos de las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio)
- Anomalías múltiples que afectan a diversos sistemas corporales.

La exposición en el útero al valproato también puede dar lugar a:

- discapacidad auditiva unilateral o bilateral o sordera, que pueden ser irreversibles ⁴,
- malformaciones oculares (incluidos colobomas, microftalmos) que se han notificado junto con otras malformaciones congénitas. Estas malformaciones oculares pueden afectar la visión.

Las pruebas disponibles no han demostrado que la suplementación con folato prevenga los defectos de nacimiento debidos a la exposición al valproato ⁵.

Riesgo de malformaciones congénitas



3

¿Cuáles son los riesgos del valproato si se toma durante el embarazo?

2. Trastornos del neurodesarrollo

- ▶ La exposición al valproato en el útero puede conllevar efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos.
- ▶ El periodo gestacional exacto del riesgo es incierto y no se puede excluir la posibilidad de riesgo a lo largo de todo el embarazo.
- ▶ Hasta el 30 o 40 % de los niños en edad preescolar expuestos en el útero pueden experimentar retrasos en su desarrollo temprano, como: ⁶⁻⁹
 - Hablar y caminar más tarde
 - Capacidades intelectuales disminuidas
 - Aptitudes lingüísticas deficientes (habla y comprensión)
 - Problemas de memoria
- ▶ En niños en edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición al valproato en el útero, el coeficiente intelectual medido fue, en promedio, de 7-10 puntos por debajo del de niños expuestos a otros antiepilépticos¹⁰.
Los datos son limitados en cuanto a otras posibles consecuencias a largo plazo.
- ▶ En comparación con la población no expuesta, los niños con antecedentes de exposición al valproato en el útero tienen un mayor riesgo de:
 - Trastorno por déficit de atención con hiperactividad¹¹: aproximadamente 1,5 veces más.
 - Trastorno del espectro autista¹²: aproximadamente 3 veces más,
 - Autismo infantil¹²: aproximadamente 5 veces más.

Aumento de los riesgos en niños expuestos a valproato en el útero



3. Pequeño para la edad gestacional

- ▶ Algunos estudios epidemiológicos¹³⁻¹⁴ han sugerido un riesgo mayor de nacer pequeño para la edad gestacional (definido como por debajo del percentil 10 de peso al nacer corregido para su edad gestacional, estratificado por sexo) en niños expuestos al valproato en el útero, en comparación con no expuestos o expuestos a lamotrigina. Este efecto se observó en aproximadamente el 11-15 % de los niños expuestos al valproato en el útero, el 8-9 % de los expuestos a lamotrigina y el 5-10 % de los no expuestos.

Los datos disponibles en humanos no permiten concluir sobre un posible efecto relacionado con la dosis.

1

Riesgo para los hijos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción

Un estudio observacional retrospectivo llevado a cabo en 3 países nórdicos europeos sugiere un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo (TND) en niños (de 0 a 11 años) cuyos padres habían sido tratados con valproato en monoterapia en los 3 meses previos a la concepción en comparación con los de varones tratados con lamotrigina o levetiracetam en monoterapia.

Comparación del riesgo acumulado ajustado de TND en niños nacidos de varones tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción frente a niños nacidos de varones tratados con lamotrigina o levetiracetam

Grupo de valproato en monoterapia

4,0 %-5,6 %

Lamotrigina/levetiracetam grupo de monoterapia

2,3 %-3,2 %

El cociente de riesgos instantáneos ajustado agrupado para los TND en general obtenido del metanálisis del conjunto de datos fue de 1,50 (intervalo de confianza del 95 %: 1,09- 2,07).

El estudio no fue lo suficientemente amplio como para investigar las asociaciones con subtipos específicos de TND estudiados (el criterio de valoración combinado incluyó trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual, trastorno de comunicación, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos del movimiento). Debido a las limitaciones del estudio, incluyendo los posibles factores de confusión por indicación y las diferencias en el tiempo de seguimiento entre los grupos de exposición, la asociación causal con valproato es posible, aunque no se ha podido confirmar.

El estudio no evaluó el riesgo de TND en niños cuyos padres habían suspendido el tratamiento con valproato más de 3 meses antes de la concepción (es decir, con margen para una nueva espermatogénesis sin exposición al valproato).

El riesgo potencial observado de TND después de la exposición paterna en los 3 meses previos a la concepción es de menor magnitud que el riesgo conocido de TND después de la exposición materna durante el embarazo.

2

¿Cuál es su papel al atender pacientes varones con epilepsia o trastorno bipolar?

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

ESPECIALISTA Y MÉDICO GENERAL

Explicar/recordar y garantizar que el paciente conozca

- I. El riesgo potencial de trastornos del neurodesarrollo para niños nacidos de varones tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción.
- II. El estudio no evaluó el riesgo de TND en hijos de varones que habían suspendido el tratamiento con valproato durante más de 3 meses antes de la concepción.
- III. Como medida preventiva, comente con el paciente regularmente **la necesidad de:**
 - 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.
- IV. Los pacientes varones **no deben donar espermia** en el transcurso del tratamiento ni durante, al menos, 3 meses después de la suspensión del mismo.

Los pacientes varones tratados con valproato deben ser revisados regularmente por su médico prescriptor para valorar si el valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado.

En el caso de los pacientes varones que tengan previsto concebir un hijo, se deben considerar y comentar con estos las alternativas de tratamiento adecuadas. Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso.

Se recomienda que se solicite asesoramiento a un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar según corresponda

Entregar la Guía del paciente

FARMACÉUTICO

- Asegúrese de que el paciente haya recibido la Guía del paciente y la Tarjeta del paciente
- Recuerde al paciente que también puede encontrar información en línea escaneando el código QR (en el prospecto /en el envase)

REFERENCIAS

1. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Australian and New Zealand J. Psychiatry 2015, Vol. 49(12):1-185.
2. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017.
3. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.
4. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, *et al.* In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018 Oct;113:192-7.
5. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Aug;19(8):803-7.
6. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L *et al.* Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October;51(10):2058-65.
7. Cummings *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647.
8. Meador K *et al.* Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16):1597-1605.
9. Thomas S.V *et al.* Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236.
10. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar; 12(3):244-52.
11. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/ hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1): e186606.
12. Christensen J *et al.* Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703.
13. Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ *et al.* Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs--a population-based study. *Epilepsia.* 2014 Nov;55(11):1714-21.
14. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol.* 2017 Sep;82(3):457-65.

NOTA

Handwriting practice lines on page 28, consisting of 20 horizontal dotted lines.

Handwriting practice lines on page 29, consisting of 20 horizontal dotted lines.



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>