



R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Lima, 06 FEB. 2025

VISTOS, el expediente interno N° 24-136079-1, INFORME N° 034-2024-MINSA/DIGEMID/DFAU/ECENAFyT y MEMORANDUM N° 015-2025-MINSA/DIGEMID/DFAU/ECENAFyT sobre **seguridad para productos farmacéuticos que contienen Ácido Valproico**;

CONSIDERANDO:

Que, con RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 5972-2018-DIGEMID/DPF/MINSA del 31 de julio de 2018, se dispuso que los titulares de los registros sanitarios de las especialidades farmacéuticas vigentes que contienen Valproato (ácido valproico, valproato de sodio y valproato semisódico), autorizadas después de la entrada en vigencia del TUPA aprobado por Decreto Supremo N° 001-2016-SA, deben modificar la ficha técnica en los apartados de: dosis y vía de administración, contraindicaciones, advertencias y precauciones, fertilidad, embarazo y lactancia y reacciones adversas; y además modificar el inserto en los apartados de: No use <nombre del producto>, embarazo lactancia y fertilidad, en caso este comenzando el tratamiento con <nombre del producto>, en caso de que se encuentre tomando <nombre del producto> y no planee quedar embarazada, en caso de que se encuentre tomando <nombre del producto> y planee quedar embarazada, en caso de estar embarazada y estar tomando <nombre del producto>, en bebés de recién nacidos de madres que han tomado <nombre del producto> durante el embarazo también.; y lactancia, respectivamente, según lo señalado en el INFORME N° 010-2018-DIGEMID-DFAU-UFCENAFyT/MINSA;

Que, con RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 7957-2015/DIGEMID/DAS/ERPF del 21 de abril de 2015, se dispuso que los titulares de los registros sanitarios de los productos farmacéuticos vigentes que contienen Valproato (ácido valproico, valproato de sodio y valproato semisódico), deben modificar el inserto en los apartados de: dosis y forma de administración, contraindicaciones, advertencias y precauciones, fertilidad, embarazo y lactancia y reacciones adversas, según lo señalado en el INFORME N° 006-2015-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG-MINSA;

Que, con RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 6472-2013/DIGEMID/DAS/ERPF del 19 de junio de 2013, se dispuso que los titulares de los registros sanitarios de los medicamentos registrados vigentes que contienen Valproato de sodio, ácido valproico y divalproato de sodio, deben modificar el inserto en los apartados de: advertencias y precauciones, según lo señalado en el INFORME N° 013-2013-DIGEMID-DAUM-FCVG-MINSA;

Que, el ácido valproico, también conocido como valproato, es un derivado de los ácidos grasos con propiedades anticonvulsivas. Fue sintetizado por primera vez en 1881, durante casi un siglo, se utilizó principalmente como disolvente en la industria y la fabricación de productos farmacéuticos. En 1963, se descubrió por casualidad que el ácido valproico, que se usaba como disolvente, tenía propiedades anticonvulsivas. Este descubrimiento llevó a la aprobación del compuesto por la FDA el 28 de febrero de 1978, usada para el tratamiento de las convulsiones epilépticas, el trastorno bipolar y prevención de migraña. Desde su aprobación, el ácido valproico ha sido estudiado





R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

por sus efectos neuroprotectores, antimaníacos y antimigrañosos. Más recientemente, ha despertado interés en oncología por sus propiedades antiproliferativas, y actualmente es objeto de varios ensayos clínicos en diferentes tipos de cáncer. El ácido valproico ha demostrado ser eficaz en la reducción de convulsiones parciales complejas y migrañas, así como en el control de los síntomas de la manía bipolar. Aunque sus mecanismos exactos no se conocen con certeza, se cree que actúa aumentando la inhibición cortical y protegiendo las neuronas contra el daño y la degeneración en casos de epilepsia, migrañas y trastorno bipolar. Sin embargo, el ácido valproico tiene efectos adversos, como la hepatotoxicidad y la teratogenicidad, cuyos mecanismos aún no se comprenden por completo, pero podrían estar relacionados con sus efectos genómicos;

Que, el ácido valproico (VPA) es uno de los antiepilépticos más utilizados, reconocido por su eficacia en el manejo de epilepsia y ampliamente empleado en el tratamiento de migrañas y trastornos bipolares. Se ha establecido que la exposición materna al VPA durante el embarazo aumenta el riesgo de trastornos del espectro autista (TEA) en la descendencia. Sin embargo, se desconoce cómo la exposición paterna al VPA afecta el comportamiento de los hijos. Un estudio en roedores investigó este tema, revelando que la exposición paterna al ácido valproico deteriora la memoria cognitiva y suprime la hiperactividad en la descendencia, afectando también la compuerta sensoriomotora en hembras. El ácido valproico actúa incrementando los niveles de GABA en el cerebro e inhibiendo las histonas desacetilasas (HDAC), lo que podría influir en su eficacia terapéutica. A pesar de sus beneficios, el ácido valproico tiene efectos adversos, incluyendo teratogenicidad, que se manifiestan en malformaciones y características similares al TEA en niños expuestos en el útero. Este estudio destaca que la exposición paterna al ácido valproico puede alterar la acetilación de histonas en el cerebro de la descendencia, sugiriendo cambios epigenéticos que podrían llevar a alteraciones conductuales. Se propone que el uso crónico de medicamentos como el ácido valproico en hombres puede tener consecuencias epigenéticas en su descendencia, lo que abre la puerta a nuevas vías de investigación en la salud reproductiva masculina y la herencia epigenética. Los autores concluyen que el ácido valproico no solo representa riesgos durante el embarazo, sino que también plantea interrogantes sobre sus efectos en la salud de los hombres y la posible transmisión de daños epigenéticos a la siguiente generación. Estos hallazgos subrayan la importancia de evaluar cuidadosamente el uso del ácido valproico en hombres, así como la necesidad de investigar más a fondo sus efectos transgeneracionales para desarrollar estrategias que mitiguen sus impactos negativos en la salud;

Que, el ácido valproico es un fármaco antiepiléptico ampliamente utilizado que también se prescribe para trastornos psiquiátricos y migrañas. Sin embargo, su uso a largo plazo plantea serios riesgos para la salud reproductiva masculina. Khan, S *et al.* presentó el estudio que se centra en la toxicidad del ácido valproico en células germinales de ratones machos, evaluando su impacto sobre el recuento y la morfología de los espermatozoides, así como el daño oxidativo y del ADN. Los resultados indican que el tratamiento con ácido valproico reduce significativamente el recuento de espermatozoides y el peso de los testículos y epidídimos, al tiempo que aumenta las anomalías en la cabeza del espermatozoide y el estrés oxidativo. Estos efectos se correlacionan con un aumento en los marcadores de daño del ADN,





R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

sugiriendo que el ácido valproico induce una toxicidad celular considerable a través de mecanismos de estrés oxidativo. El estudio resalta que la toxicidad del ácido valproico en el sistema reproductivo masculino puede atribuirse a la disrupción hormonal y al daño directo en las células germinales. Dado que se ha documentado que el ácido valproico tiene efectos adversos en otras funciones corporales, es esencial seguir investigando sus impactos a dosis clínicas relevantes para evaluar el riesgo potencial en humanos. Estos hallazgos subrayan la necesidad de un manejo cuidadoso del ácido valproico en varones, especialmente aquellos que puedan estar considerando la paternidad. La investigación sobre el ácido valproico destaca sus efectos adversos significativos en la salud reproductiva masculina, evidenciando su toxicidad en células germinales en un modelo de ratones machos. Los resultados muestran que el ácido valproico disminuye el recuento de espermatozoides, afecta la morfología de los mismos y aumenta el estrés oxidativo, además de provocar daño en el ADN. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento prolongado con ácido valproico puede comprometer gravemente la fertilidad masculina, debido a mecanismos relacionados con la disrupción hormonal y el daño directo a las células reproductivas. Dado el uso clínico común del ácido valproico, es fundamental realizar más investigaciones para evaluar adecuadamente sus riesgos en la población masculina, especialmente en aquellos que podrían estar considerando la paternidad. Esto subraya la importancia de un manejo cauteloso del fármaco en la práctica clínica. A nivel nacional, se han realizado modificaciones por motivos de seguridad a nivel de las condiciones de autorización de los productos que contenían ácido valproico, se han establecido nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo. Se recomienda precaución en el uso de ácido valproico en mujeres en edad fértil, y se especifican las contraindicaciones del valproato de sodio, ácido valproico y divalproato de sodio en la prevención de migrañas en mujeres embarazadas;

Que, la **Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), aprueba nuevas medidas para evitar la exposición al valproato durante el embarazo:** El documento sobre el valproato presenta un estudio observacional retrospectivo que investiga los efectos del uso de este medicamento en varones. Los datos indican una posible relación entre el uso de valproato y un mayor riesgo de malformaciones y trastornos del desarrollo neurológico, como el autismo, en la descendencia de los hombres. Aunque las conclusiones no son definitivas, se recomienda tomar precauciones, como informar a los pacientes sobre los riesgos y evaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento, especialmente si planean tener hijos. Asimismo, se recomienda a los hombres que usen métodos anticonceptivos efectivos mientras estén bajo tratamiento con valproato y durante al menos tres meses después de suspenderlo. También se aconseja no donar esperma durante este período para reducir posibles riesgos para la descendencia. Estas medidas buscan mitigar los riesgos asociados con la exposición a valproato y reflejan la necesidad de mayor investigación sobre sus efectos en los hombres y su descendencia. **Medidas de precaución para abordar el riesgo potencial de trastornos del desarrollo neurológico en niños nacidos de hombres tratados con medicamentos que contienen valproato:** El 24 de enero de 2024, el Grupo de Coordinación para el Reconocimiento Mutuo y los Procedimientos Descentralizados – Humanos (CMDh) aprobó las medidas de precaución recomendadas por el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) para el tratamiento con valproato





R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

en hombres, debido a un posible aumento del riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en los niños nacidos de padres tratados con este medicamento en los tres meses anteriores a la concepción. Valproato se utiliza para tratar la epilepsia, el trastorno bipolar y la migraña en algunos países de la Unión Europea (UE). Se sugiere que el tratamiento con valproato sea iniciado y supervisado por un especialista, y que los hombres sean informados del posible riesgo. También se recomienda el uso de métodos anticonceptivos y la revisión periódica del tratamiento, especialmente si se planea concebir. Estas conclusiones se basan en un estudio observacional retrospectivo que comparó el riesgo entre niños nacidos de padres tratados con valproato y aquellos tratados con lamotrigina o levetiracetam, indicando un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en el grupo tratado con valproato. Aunque el riesgo en los hijos de hombres tratados con valproato es menor que en los hijos de mujeres que toman el medicamento durante el embarazo, las medidas de precaución son necesarias. Se actualizará la información sobre el producto y se implementarán estas recomendaciones en los países miembros de la UE. Tras la adopción de las recomendaciones del PRAC por parte del CMDh, estas medidas se implementarán ahora en todos los estados miembros donde estén autorizados los medicamentos que contienen valproato. La información proporcionada por la EMA, plantea información dirigida a los pacientes y a los profesionales de la salud, tal como se señala a continuación:

Información para pacientes masculinos:

- Nueva información sugiere que puede haber un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (problemas con el desarrollo que comienzan en la primera infancia) en los niños nacidos de padres tratados con valproato en los 3 meses anteriores a la concepción, en comparación con los nacidos de padres que usaron lamotrigina o levetiracetam.
- Como el estudio tiene limitaciones, no es posible confirmar que este aumento del riesgo sea causado por el valproato.
- Se recomienda que su tratamiento con valproato sea iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el manejo de su tipo de enfermedad.
- Su médico revisará periódicamente su tratamiento con valproato para considerar si sigue siendo el tratamiento más adecuado para usted y para analizar la posibilidad de otros tratamientos para tratar su enfermedad, dependiendo de su situación.
- Como medida de precaución, su médico discutirá con usted lo siguiente:
 - ✓ El riesgo potencial para los niños nacidos de padres que toman valproato;
 - ✓ La necesidad de considerar un método anticonceptivo eficaz (control de la natalidad) para usted y su pareja femenina durante el tratamiento y durante los 3 meses siguientes a la interrupción del tratamiento;
 - ✓ La necesidad de consultarles si está planeando concebir un hijo y antes de suspender la anticoncepción;
 - ✓ Por qué no debe donar esperma mientras toma valproato y durante los 3 meses siguientes a dejar de tomarlo.
- Si su pareja femenina queda embarazada y usted estuvo usando valproato en los 3 meses previos a la concepción, hable con su médico si usted o su pareja tienen preguntas.





R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

- No interrumpa el tratamiento sin consultar a su médico. Si lo hace, sus síntomas pueden empeorar.
- Su médico le entregará una guía para el paciente para que la lea. También recibirá una tarjeta para el paciente junto con su medicamento, en la que se le recordarán los posibles riesgos del uso de valproato.

Información para profesionales de la salud:

- Se recomienda que el tratamiento con valproato en pacientes varones sea iniciado y supervisado por un especialista en el manejo de la epilepsia, el trastorno bipolar o la migraña.
- Los profesionales de la salud deben:
 - ✓ Informar a los pacientes varones que actualmente reciben tratamiento con valproato sobre el riesgo potencial de trastornos del desarrollo neurológico y considerar si el valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado;
 - ✓ Discutir con los pacientes varones la necesidad de considerar una anticoncepción eficaz, incluso para su pareja femenina, mientras usan valproato y durante al menos 3 meses después de suspender el tratamiento;
 - ✓ Informar a los pacientes varones sobre la necesidad de que su médico les realice revisiones periódicas para evaluar si el valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado para el paciente y analizar con él las alternativas terapéuticas adecuadas. Esto es especialmente importante si el paciente varón está planeando concebir un hijo y, en este caso, antes de interrumpir la anticoncepción;
 - ✓ Aconsejar a los pacientes varones que no donen espermatozoides durante el tratamiento y al menos durante los 3 meses siguientes a la interrupción del mismo;
 - ✓ Proporcionar a los pacientes varones la nueva guía para pacientes varones y alertarlos sobre la tarjeta para pacientes adjunta o incluida en el envase de sus medicamentos.
- Estas medidas de precaución se basan en una revisión del PRAC de los datos de un estudio observacional retrospectivo. Los resultados sugieren un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en los niños nacidos de hombres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción en comparación con el riesgo en los nacidos de hombres tratados con lamotrigina o levetiracetam.
- El metaanálisis de datos de 3 países nórdicos arrojó un cociente de riesgo ajustado (HR) agrupado de 1,50 (IC del 95 %: 1,09-2,07) para trastornos del desarrollo neurológico en hijos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción en comparación con lamotrigina o levetiracetam. Se estimó que el riesgo acumulado ajustado de trastornos del desarrollo neurológico era de alrededor del 5 % en el grupo de valproato frente a alrededor del 3 % en el grupo de lamotrigina y levetiracetam. No se observaron diferencias en el riesgo de malformaciones congénitas entre los dos grupos.
- El estudio no evaluó el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños nacidos de padres que dejaron de usar valproato más de 3 meses antes de la





R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

concepción.

- Se mantienen las recomendaciones previas de evitar la exposición a medicamentos que contienen valproato en mujeres durante el embarazo debido al riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurológico;

Que, la **Agencia Reguladora de Medicamentos del Reino Unido** (Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency - MHRA) indicó sobre el **Uso de valproato en hombres: como precaución, los hombres y sus parejas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces**: Un estudio observacional retrospectivo sugiere una posible asociación entre el uso de valproato por hombres en el momento de la concepción y un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en sus hijos. Se recomienda informar a los pacientes varones con capacidad reproductiva sobre este riesgo y aconsejar el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con valproato y hasta 3 meses previos a la concepción. El valproato, usado para tratar epilepsia y trastorno bipolar, presenta riesgos potenciales para los hijos de hombres que lo toman, según una revisión europea en 2018. La autoridad reguladora solicitó un estudio observacional para examinar la relación entre la exposición al valproato en hombres y el riesgo de anomalías congénitas o trastornos del desarrollo, como el autismo, en su descendencia. Se publicará un informe y se actualizará la información del producto. Las recomendaciones incluyen asesorar a los hombres sobre el uso de anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses después de suspender el tratamiento, debido a la posibilidad de riesgo para los hijos concebidos durante este tiempo. El estudio revisó registros médicos de Noruega, Dinamarca y Suecia sobre el uso paterno de valproato. Aunque no se hallaron asociaciones en cada país, un metaanálisis mostró una posible relación significativa entre la exposición al valproato en hombres y un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en sus hijos concebidos en los 3 meses previos a la concepción. Sin embargo, no se confirmó el papel causal del valproato. El estudio tiene limitaciones, como el uso de datos secundarios, factores de confusión y diferencias en el tiempo de seguimiento entre grupos. Se necesitan más estudios para aclarar estos riesgos. La revisión europea de 2018 exploró posibles mecanismos de transmisión paterna de los efectos adversos del valproato, como la presencia de valproato en el semen, cambios genéticos en el ADN del espermatozoides y alteraciones epigenéticas. Dado que las concentraciones de valproato en el semen son mucho menores que en el plasma materno, este mecanismo es considerado improbable. Sin embargo, se están realizando estudios sobre el impacto del valproato en el genoma y epigenoma. Se han reportado casos de infertilidad en hombres que toman valproato, aunque su causa no está clara. Estudios preclínicos muestran toxicidad testicular y alteraciones de comportamiento heredables hasta la tercera generación. Un grupo de expertos está investigando el posible vínculo del valproato con efectos epigenéticos, incluyendo su acción inhibitoria de la histona desacetilasa (HDAC por sus siglas en inglés). En ese sentido, la MHRA presenta información de seguridad actualizada (Summary of Product Characteristics - SmPC) con respecto a los medicamentos que contienen ácido valproico, en las secciones de:

- **Posología y Forma de Administración:**
 - ✓ **Poblaciones especiales:**
Pacientes varones menores de 55 años:



R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

- No se debe iniciar el tratamiento con valproato en niños varones ni en hombres 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 el riesgo de infertilidad o el riesgo potencial de toxicidad testicular no sean aplicables (ver secciones advertencias y precauciones especiales de empleo y fertilidad, embarazo y lactancia).
 - El especialista debe discutir y completar el formulario de reconocimiento de riesgos con el paciente y/o cuidador al inicio para asegurar que todos los niños varones y los hombres menores de 55 años sean conscientes del riesgo de infertilidad en los varones (ver secciones advertencias y precauciones especiales de empleo, fertilidad, embarazo y lactancia y efectos indeseables) y de los datos disponibles que muestran toxicidad testicular en animales expuestos al valproato y la relevancia clínica incierta.
- **Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo:**
 - ✓ **Niños y hombres:**

Todos los pacientes varones y/o cuidadores deben ser conscientes del riesgo potencial para los niños nacidos de hombres tratados con valproato en los 3 meses anteriores a la concepción (ver también sección de fertilidad, embarazo y lactancia), del riesgo de infertilidad en hombres (ver secciones posología y forma de administración, fertilidad, embarazo y lactancia y efectos indeseables) y de los datos disponibles que muestran toxicidad testicular en animales expuestos a valproato y la relevancia clínica incierta. Un estudio observacional retrospectivo sugiere un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (TDN) en niños nacidos de hombres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción en comparación con aquellos nacidos de hombres tratados con lamotrigina o levetiracetam (ver sección de fertilidad, embarazo y lactancia). Como medida de precaución, los médicos de cabecera y los especialistas deben informar a los pacientes varones sobre este riesgo potencial (ver sección de fertilidad, embarazo y lactancia) y recomendar la necesidad de que los pacientes varones y sus parejas femeninas utilicen métodos anticonceptivos eficaces mientras utilicen valproato y durante al menos 3 meses después de suspender el tratamiento. Los pacientes varones no deben donar espermatozoides durante el tratamiento o al menos durante 3 meses después de suspender el tratamiento. Los pacientes varones tratados con valproato deben ser evaluados periódicamente por su médico de cabecera o especialista. No se recomienda el uso concomitante de valproato y agentes carbapenémicos. En el caso de los pacientes varones que estén pensando en concebir un hijo, el especialista debe considerar y analizar con ellos otras opciones de tratamiento adecuadas. Se deben evaluar las circunstancias individuales de cada caso.
 - **Fertilidad, Embarazo y Lactancia:**
 - ✓ **Fertilidad:**

Se han notificado casos de amenorrea, ovarios poliquísticos y aumento de los niveles de testosterona en mujeres que utilizan valproato (ver sección





R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

de efectos indeseables). Varones y riesgo potencial de trastornos del neurodesarrollo en hijos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción. Un estudio observacional retrospectivo en 3 países nórdicos sugiere un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (TDN) en niños (de 0 a 11 años) nacidos de hombres tratados con valproato como monoterapia en los 3 meses previos a la concepción en comparación con los nacidos de hombres tratados con lamotrigina o levetiracetam como monoterapia, con un cociente de riesgos instantáneos (HR) ajustado agrupado de 1,50 (IC del 95 %: 1,09-2,07). El riesgo acumulado ajustado de TDN osciló entre el 4,0 % y el 5,6 % en el grupo de valproato frente al 2,3 % y el 3,2 % en el grupo compuesto de lamotrigina/levetiracetam. El estudio no fue lo suficientemente amplio como para investigar las asociaciones con subtipos específicos de TDN y las limitaciones del estudio incluyeron posibles factores de confusión por indicación y diferencias en el tiempo de seguimiento entre los grupos de exposición. El tiempo medio de seguimiento de los niños del grupo de valproato osciló entre 5,0 y 9,2 años, en comparación con los 4,8 y 6,6 años de los niños del grupo de lamotrigina/levetiracetam.

En general, es posible que exista un mayor riesgo de TDN en hijos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción; sin embargo, no se ha confirmado el papel causal del valproato. Además, el estudio no evaluó el riesgo de TDN en niños nacidos de hombres que suspendieron el uso de valproato durante más de 3 meses antes de la concepción (es decir, permitiendo una nueva espermatogénesis sin exposición al valproato). Como medida de precaución, los médicos de cabecera y los especialistas deben informar a los pacientes varones sobre este riesgo potencial y recomendar la necesidad de que los pacientes varones y sus parejas femeninas utilicen métodos anticonceptivos eficaces mientras utilicen valproato y durante al menos 3 meses después de suspender el tratamiento (ver sección advertencias y precauciones especiales de empleo).

Los pacientes varones no deben donar esperma durante el tratamiento o al menos durante 3 meses después de suspender el tratamiento. Los pacientes varones tratados con valproato deben ser evaluados periódicamente por su médico de cabecera o especialista. En el caso de los pacientes varones que estén pensando en concebir un hijo, el especialista debe considerar y analizar con ellos otras opciones de tratamiento adecuadas. Se deben evaluar las circunstancias individuales de cada caso.

- **Efectos Indeseables:**

- ✓ **Trastornos del sistema reproductivo y de la mama:**

Raros: trastornos de la fertilidad masculina, ovarios poliquísticos (ver sección de fertilidad, embarazo y lactancia);

Que, la **agencia reguladora de medicamentos de Francia** (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM) presenta información de seguridad actualizada en la ficha técnica de medicamentos que contienen ácido valproico en las secciones de:





R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

- **Advertencias y Precauciones Especiales de Uso:**

- ✓ **Advertencias especiales:**

- ✓ **Uso en adolescentes y hombres en edad fértil.**

Un estudio observacional retrospectivo sugiere un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (TDN) en niños cuyo padre fue tratado con valproato en los 3 meses anteriores a la concepción en comparación con aquellos cuyo padre fue tratado con lamotrigina o levetiracetam (ver sección fertilidad, embarazo y lactancia). Como medida de precaución, el médico debe informar a los adolescentes y hombres en edad fértil de este riesgo potencial (ver sección fertilidad, embarazo y lactancia) y discutir con ellos:

- La necesidad de implementar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con valproato y al menos tres meses después de suspenderlo, incluso para su pareja.
- No donar espermatozoides durante el tratamiento con valproato y al menos tres meses después de suspender el valproato (ver sección fertilidad, embarazo y lactancia).

El médico debe reevaluar periódicamente el tratamiento con valproato en adolescentes y hombres en edad fértil para determinar si el valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado. Para los pacientes varones que planean concebir un hijo, se deben considerar y discutir alternativas terapéuticas con los pacientes. Las situaciones individuales deben evaluarse caso por caso. Se recomienda buscar consejo de un médico especializado en el manejo de la epilepsia. Hay materiales de reducción de riesgos disponibles para profesionales de la salud, así como para adolescentes y hombres en edad fértil. Se debe proporcionar una guía para el paciente a los adolescentes y hombres en edad fértil que utilizan valproato.

- **Fertilidad, Embarazo y Lactancia:**

- ✓ **Adolescentes y hombres en edad fértil:**

Riesgo potencial de trastornos del neurodesarrollo en niños cuyo padre fue tratado con valproato en los 3 meses previos a la concepción. Un estudio observacional retrospectivo realizado en 3 países nórdicos sugiere un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (TDN) en niños (0 a 11 años) nacidos de padres tratados con valproato en monoterapia en los 3 meses previos a la concepción, en comparación con aquellos cuyo padre fue tratado con lamotrigina o levetiracetam en monoterapia, con un Hazard Ratio (HR) ajustado de 1,50 (IC 95%: 1,09-2,07). El riesgo acumulado ajustado de trastornos del desarrollo neurológico (TDN) estuvo entre 4,0% y 5,6% en el grupo de valproato en comparación con 2,3% a 3,2% en el grupo compuesto de lamotrigina/levetiracetam. El número de pacientes incluidos en el estudio no fue suficiente para investigar asociaciones con subtipos específicos de TDN. Las limitaciones del estudio incluyeron un posible factor de confusión relacionado con la indicación y diferencias en la duración del seguimiento de los grupos de exposición. La duración promedio del seguimiento para los niños del grupo de valproato fue de entre 5 y 9,2 años en comparación con 4,8 y 6,6 años para los niños del grupo de lamotrigina/levetiracetam. Es posible un mayor riesgo de TDN en hijos de





R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

padres tratados con valproato en los 3 meses anteriores a la concepción; sin embargo, no se ha confirmado el vínculo causal con valproato. Además, el estudio no evaluó el riesgo de TDN en niños nacidos de hombres que suspendieron el valproato durante más de 3 meses antes de la concepción (es decir, permitieron una nueva espermatogénesis sin exposición al valproato). Como medida de precaución, el prescriptor debe informar a los adolescentes y hombres en edad fértil de este riesgo potencial y discutir con ellos:

- La necesidad de implementar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con valproato y al menos tres meses después de suspenderlo, incluso para su pareja (ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso).
- No donar espermatozoides durante el tratamiento con valproato y al menos tres meses después de suspender el valproato.

El médico debe reevaluar periódicamente el tratamiento con valproato en adolescentes y hombres en edad fértil para determinar si el valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado. Para los pacientes varones que planean concebir un hijo, se deben considerar y discutir alternativas terapéuticas con los pacientes. Las situaciones individuales deben evaluarse caso por caso. Se recomienda consultar a un médico especializado en el manejo de la epilepsia si es necesario.

- **Efectos Adversos:**

- ✓ **Trastornos del sistema reproductivo y de la mama:**

Raros: trastornos de la fertilidad masculina (ver sección de fertilidad, embarazo y lactancia), ovarios poliquísticos;

Que, THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION – TGA. La agencia reguladora de medicamentos de Australia (Therapeutic Goods Administration – TGA) presenta información de seguridad actualizada en la ficha técnica de medicamentos que valproato, en las secciones:

- **Advertencias y Precauciones Especiales de Uso:**

- ✓ **Uso en varones con potencial reproductivo:**

Un estudio observacional retrospectivo indica un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (TDN) en niños nacidos de hombres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción, en comparación con aquellos tratados con lamotrigina o levetiracetam (ver Sección de fertilidad, embarazo y lactancia). A pesar de las limitaciones del estudio, como medida de precaución, el médico debe informar a los pacientes varones de este riesgo potencial. El médico debe hablar con el paciente sobre la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces, incluso para su pareja femenina, mientras se utiliza valproato y durante los 3 meses posteriores a la interrupción del tratamiento. Se desconoce el riesgo para los hijos de hombres que suspenden el tratamiento con valproato al menos 3 meses antes de la concepción (es decir, permitiendo una nueva espermatogénesis sin exposición al valproato).





R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Se le debe aconsejar al paciente masculino:

- No donar esperma durante el tratamiento y durante los 3 meses siguientes a la interrupción del mismo.
- La necesidad de consultar a su médico para analizar opciones de tratamiento alternativas, tan pronto como esté planeando tener un hijo y antes de interrumpir la anticoncepción.
- Que él y su pareja femenina deben contactar a su médico para recibir asesoramiento en caso de embarazo si él usó valproato dentro de los 3 meses previos a la concepción.

También se debe informar al paciente masculino sobre la necesidad de una revisión periódica (al menos anual) del tratamiento por parte de un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar. El especialista debe revisar al menos una vez al año si el valproato es el tratamiento más adecuado para el paciente. Durante esta revisión, el especialista debe asegurarse de que el paciente masculino haya reconocido el riesgo y comprendido las precauciones necesarias con el uso del valproato.

• Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

- ✓ En animales se han demostrado efectos teratogénicos en ratones, ratas y conejos:

Riesgo para los hijos de padres tratados con valproato.

Un estudio observacional retrospectivo sobre registros médicos electrónicos en tres países nórdicos europeos indica un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (TDN) en niños (de 0 a 11 años) nacidos de hombres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción en comparación con los tratados con lamotrigina o levetiracetam.

El riesgo acumulado ajustado de TDN varió entre el 4,0% y el 5,6% en el grupo de valproato frente al 2,3% y el 3,2% en el grupo de exposición a monoterapia compuesta de lamotrigina/levetiracetam. El cociente de riesgos instantáneos (HR) ajustado agrupado para TDN en general obtenido a partir del metaanálisis de los conjuntos de datos fue de 1,50 (IC del 95%: 1,09-2,07). Debido a las limitaciones del estudio, no es posible determinar cuál de los subtipos de TDN estudiados (trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual, trastorno de la comunicación, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastornos del movimiento) contribuye al aumento general del riesgo de TDN. Se deben comentar con los pacientes varones en edad fértil, al menos una vez al año, las opciones terapéuticas alternativas y la necesidad de un método anticonceptivo eficaz mientras se utiliza valproato y durante los 3 meses siguientes a la interrupción del tratamiento (ver sección de advertencias y precauciones especiales de empleo);

Que, la agencia reguladora de España (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS), ha realizado actualizaciones de la información de seguridad para los productos farmacéuticos que contienen valproato en las secciones de:





R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

FICHA TÉCNICA

- **Posología y forma de administración:**

- ✓ **Varones:**

Se recomienda que valproato sea iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia (ver secciones de advertencias y precauciones especiales de empleo y fertilidad, embarazo y lactancia). La terapia oral debe reemplazar a la intravenosa tan pronto como sea posible.

- **Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

- ✓ **Uso en pacientes varones:**

Un estudio observacional retrospectivo sugiere un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (TDNs) en niños nacidos de varones tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción en comparación con los nacidos de varones tratados con lamotrigina o levetiracetam (ver sección de fertilidad, embarazo y lactancia). Como medida de precaución, los prescriptores deben informar a los pacientes varones sobre este riesgo potencial (ver sección de fertilidad, embarazo y lactancia) y discutir la necesidad de considerar métodos anticonceptivos efectivos, incluso para una pareja femenina, mientras se utiliza valproato y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento. Los pacientes varones no deben donar esperma durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento. Los pacientes varones tratados con valproato deben ser evaluados periódicamente por su prescriptor para evaluar si valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado para el paciente. En el caso de pacientes varones que planeen concebir un hijo, se debe considerar y discutir con ellos las alternativas de tratamiento adecuadas. Deben evaluarse las circunstancias individuales en cada caso. Se recomienda buscar el asesoramiento de un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, según proceda. Se dispone de materiales informativos de seguridad para profesionales sanitarios y pacientes varones. Se debe proporcionar una guía del paciente a los pacientes varones que estén tomando valproato.

- **Fertilidad, Embarazo y Lactancia:**

- ✓ **Varones y riesgo potencial de trastornos del desarrollo neurológico en hijos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción:**

Un estudio observacional retrospectivo realizado en 3 países nórdicos sugiere un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (TDN) en niños (de 0 a 11 años) nacidos de varones tratados con valproato como monoterapia en los 3 meses previos a la concepción en comparación con los nacidos de varones tratados con lamotrigina o levetiracetam como monoterapia, con un Hazard ratio (HR) ajustado de 1,50 (IC 95%: 1,09-2,07). El riesgo acumulado ajustado de TDN osciló entre el 4,0% y el 5,6% en el grupo de valproato frente al 2,3% y el 3,2% en el grupo combinado de lamotrigina/levetiracetam. El estudio no fue lo suficientemente extenso como para investigar las asociaciones con subtipos específicos de TDN y las limitaciones del estudio





R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

incluyeron una posible confusión por indicación y diferencias en la duración del seguimiento de los pacientes entre los grupos de exposición. El tiempo medio 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 general, es posible que exista un mayor riesgo de TDN en los hijos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción, aunque no se ha confirmado el papel causal del valproato. Además, el estudio no evaluó el riesgo de TDN en niños nacidos cuyos padres dejaron de tomar valproato durante más de 3 meses antes de la concepción (es decir, permitiendo una nueva espermatogénesis sin exposición al valproato). Como medida de precaución, los prescriptores deben informar a los pacientes varones sobre este riesgo potencial y discutir la necesidad de considerar métodos anticonceptivos efectivos, incluso para una pareja femenina, mientras se utiliza valproato y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4). Los pacientes varones no deben donar esperma durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento. Los pacientes varones tratados con valproato deben ser evaluados periódicamente por su prescriptor para evaluar si valproato es el tratamiento más adecuado para el paciente. En el caso de pacientes varones que planeen concebir un hijo, se debe considerar y discutir con ellos las alternativas de tratamiento adecuadas. Deben evaluarse las circunstancias individuales en cada caso. Se recomienda buscar el asesoramiento de un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, según proceda.

✓ **Fertilidad:**

Se ha notificado amenorrea, ovarios poliquísticos e incremento de los niveles de testosterona en mujeres que utilizan valproato (ver sección de reacciones adversas). La administración de valproato también puede disminuir la fertilidad en hombres (ver sección de reacciones adversas). Los casos notificados indican que los trastornos de la fertilidad son reversibles después de la interrupción del tratamiento.

• **Reacciones Adversas:**

✓ **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:**

Raras: infertilidad masculina, ovario poliquístico.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

• **Información importante para los pacientes varones:**

✓ **Riesgos potenciales relacionados con el uso de valproato en los 3 meses previos a la concepción de un hijo:**

Un estudio sugiere un posible riesgo de trastornos del movimiento y del desarrollo mental (problemas con el desarrollo en la infancia) en niños nacidos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción. En este estudio, en torno a 5 de cada 100 niños presentaban dichos trastornos cuando nacían de padres tratados con valproato, frente a unos 3 de cada 100 niños cuando nacían de padres tratados con lamotrigina o levetiracetam (otros medicamentos que se pueden utilizar para tratar su enfermedad). Se desconoce el riesgo para los niños nacidos de padres que





R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

interrumpieron el tratamiento con valproato 3 meses (el tiempo necesario para formar espermatozoides nuevos) o más antes de la concepción. El estudio tiene limitaciones y, por tanto, no está claro si el mayor riesgo de trastornos del movimiento y del desarrollo mental sugerido por este estudio está causado por el valproato. El estudio no fue lo suficientemente extenso como para demostrar qué tipo concreto de trastorno del movimiento y del desarrollo mental pueden desarrollar los niños. Como medida de precaución, su médico hablará con usted:

- El riesgo potencial en niños nacidos de padres tratados con valproato.
- La necesidad de considerar métodos anticonceptivos efectivos (control de la natalidad) para usted y su pareja femenina durante el tratamiento y durante los 3 meses siguientes a la interrupción del mismo.
- La necesidad de consultar a su médico cuando esté planeando concebir un hijo y antes de interrumpir la anticoncepción (control de la natalidad).
- La posibilidad de utilizar otros tratamientos para tratar su enfermedad, dependiendo de su situación individual.

No done espermatozoides cuando tome valproato y durante 3 meses después de dejar de tomar valproato.

Hable con su médico si está pensando en tener un hijo.

Si su pareja femenina queda embarazada mientras usted estaba tomando valproato en el periodo de 3 meses antes de la concepción y tiene alguna duda, póngase en contacto con su médico. No interrumpa el tratamiento sin consultar a su médico. Si interrumpe el tratamiento, sus síntomas pueden empeorar.

Debe mantener citas periódicas con su médico. Durante esta visita su médico hablará con usted sobre las precauciones asociadas con el uso de valproato y la posibilidad de otros tratamientos que se pueden utilizar para tratar su enfermedad, dependiendo de su situación individual;

Que, en nuestro país, en la **DIGEMID**, el ácido valproico se encuentra autorizado como monofármaco, para su administración por vía oral y parenteral. Un total de 32 productos farmacéuticos que contienen ácido valproico cuentan con registro sanitario (R.S.) vigente y 9 se encuentran en proceso de reinscripción (Tabla 1). Adicionalmente, se revisaron las fichas técnicas de los productos farmacéuticos autorizados a nivel nacional que contienen ácido valproico observándose que la información contenida en algunas fichas técnicas, no consideran la información que incluye nuevos detalles referidos al riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (TDNs) en niños nacidos de varones tratados con ácido valproico, tal como lo señalan las agencias reguladoras de alta vigilancia antes mencionadas.

Tabla 1. Productos Farmacéuticos con Ácido Valproico

DCI	Vigente	Proceso*	Total
Ácido Valproico	32	9	41
Total	32	9	41

Fuente: Base de Datos de Sistema Integrado DIGEMID, consulta realizada: 13/09/2024. Elaborado por CENAFyT
(*): Producto farmacéutico con registros sanitarios en proceso de reinscripción.



R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) ha recibido un total 796 reportes de sospechas de reacciones adversas (SRA) a los productos farmacéuticos que contienen ácido valproico en su composición y que fueron notificados desde 9 de febrero del 2006 hasta 13 de setiembre del 2024 (Tabla 2), los cuales incluyeron un total de 1404 SRA. El mayor número de reportes de SRA se notificó en pacientes de sexo masculino 51.5% (410) y en el grupo etario adulto 38.9% (310). Del total de SRA, el 87.5% (1228) fueron no graves y el 12.5% (176) fueron graves (causó o prolongó hospitalización, amenaza de vida y muerte en algunos casos). De los casos graves, el 0.3% (2) reportó un desenlace fatal con el uso de ácido valproico. Es preciso señalar que en el 55.6% (781) de los casos, se notificó la recuperación de las SRA.

Tabla 2. Características Generales de los reportes de SRA de los Productos Farmacéuticos que contienen Ácido Valproico

Grupo Etario (año)	Sexo			Porcentaje (%)	Total
	Femenino	Masculino	Desconocido		
Neonato (0 a 11 meses)	1	4	0	0.6	5
Infante (1 año a 4 años)	27	10	0	4.6	37
Niño (5 años a 11 años)	24	27	2	6.7	53
Adolescente (12 años a 17 años)	38	39	1	9.8	78
Joven (18 años a 29 años)	78	135	0	26.8	213
Adulto (30 años a 59 años)	154	154	2	38.9	310
Adulto mayor (60 años a más)	45	31	2	9.8	78
Desconocido	9	10	3	2.8	22
Total	376	410	10	100	796
	47.2%	51.5%	1.3%		

Fuente: Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia. Elaborado por CENAFyT

En la tabla 3 se muestran las SRA, clasificadas por SOC y PT, que fueron más reportadas dentro de las 1404 reacciones de SRA. Se observa que más del 80.8% (n=1135) de estas reacciones adversas corresponden a trastornos del sistema nervioso (35.2%, n=494), trastornos gastrointestinales (21.0% n=295), trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (12.6%, n=177), trastornos psiquiátricos (6.7%, n=94), trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (5.3%, n=75), entre otros. Es preciso señalar que entre los reportes de SRA, no se notificaron trastornos del desarrollo neurológico (TDN) en niños nacidos de varones tratados con ácido valproico, tal como lo señalan las agencias reguladoras de alta vigilancia sanitarias antes mencionadas.





R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

De los 796 reportes de SRA que notificaron, para el tratamiento con ácido valproico, el Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia ha registrado a pacientes masculinos siendo 51.5% (n=410), con edades entre 3 meses y 89 años. De estos, 73.9% (n=303) son varones en edad fértil de 15 a 55 años. Las agencias de alta vigilancia advierten que no se debe iniciar el tratamiento en niños varones ni en hombres menores de 55 años, que puede haber un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (problemas con el desarrollo que comienzan en la primera infancia) en los niños nacidos de padres tratados con ácido valproico.

Tabla 3: Sospechas de Reacciones Adversas reportadas con el uso de Ácido Valproico, considerando la Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC) y el Término Preferido (PT)

SOC	PT	Total	Porcentaje %
Trastornos del sistema nervioso (n=494)	Somnolencia	67	13.6
	Temblor	59	11.9
	Trastorno del habla	50	10.1
	Cefalea	48	9.7
	Otros	270	54.7
Trastornos gastrointestinales (n=295)	Estreñimiento	64	21.7
	Náuseas	59	20.0
	Hipersecreción salival	45	15.3
	Vómitos	32	10.8
	Otros	95	32.2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (n=177)	Erupción	39	22.0
	Prurito	23	13.0
	Alopecia	13	7.3
	Erupción maculopapular	11	6.2
	Otros	91	51.4
Trastornos psiquiátricos (n=94)	Ansiedad	16	17.0
	Insomnio	14	14.9
	Agitación	11	11.7
	Irritabilidad	8	8.5
	Otros	45	47.9
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (n=75)	Pirexia	12	16.0
	Fatiga	9	12.0
	Fármaco ineficaz	8	10.7
	Cefalea	8	10.7
	Otros	38	50.7
Otros PT		269	19.2
Total		1404	100

Fuente: Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia. Elaborado por CENAFyT





R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Estando a lo informado por la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso de esta Institución;

Con la visación del Equipo de Medicamentos, Naturales, Dietéticos y otros Productos Farmacéuticos, Área de Asesoría Legal de la Dirección de Productos Farmacéuticos; y,

De conformidad por el Decreto Supremo N° 016-2011-SA y sus modificatorias, Decreto Supremo N° 008-2017-SA y modificatorias, Ley N° 29459 Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, Decreto Legislativo N° 1161, Decreto Legislativo que aprueba la Ley Organización y Funciones del Ministerio de Salud y modificatoria, Ley N° 27444, Ley del Procedimiento Administrativo General y modificatorias, TUO de la Ley N° 27444, aprobado por el Decreto Supremo N° 004-2019-JUS;

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- Disponer que los titulares de los registros sanitarios de los productos farmacéuticos vigentes que contengan **ACIDO VALPROICO** para administración por vía oral y vía parenteral, deben incluir la siguiente información en la ficha técnica, en los apartados de:

- **Posología y Forma de Administración:**

- ✓ **Poblaciones especiales**

- **Pacientes varones menores de 55 años**

- No se debe iniciar el tratamiento con ácido valproico en niños varones ni en hombres 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 el riesgo de infertilidad o el riesgo potencial de toxicidad testicular no sean aplicables (ver secciones advertencias y precauciones especiales de empleo y fertilidad, embarazo y lactancia).
 - El especialista debe discutir y completar el formulario de reconocimiento de riesgos con el paciente y/o cuidador al inicio para asegurar que todos los niños varones y los hombres menores de 55 años sean conscientes del riesgo de infertilidad en los varones (ver secciones advertencias y precauciones especiales de empleo, fertilidad, embarazo y lactancia y efectos indeseables) y de los datos disponibles que muestran toxicidad testicular en animales expuestos al ácido valproico y la relevancia clínica incierta.

- **Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo:**

- ✓ **Uso en pacientes varones**

Un estudio observacional retrospectivo sugiere un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (TDNs) en niños nacidos de varones tratados con ácido valproico en los 3 meses previos a la concepción en comparación con los nacidos de varones tratados con lamotrigina o levetiracetam (ver sección de fertilidad, embarazo y lactancia). Como medida de precaución, los prescriptores deben informar a los pacientes





R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

varones sobre este riesgo potencial (ver sección de fertilidad, embarazo y lactancia) y discutir la necesidad de considerar métodos anticonceptivos efectivos, incluso para una pareja femenina, mientras se utiliza ácido valproico y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento. Los pacientes varones no deben donar esperma durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento. Los pacientes varones tratados con ácido valproico deben ser evaluados periódicamente por su prescriptor para evaluar si ácido valproico sigue siendo el tratamiento más adecuado para el paciente. En el caso de pacientes varones que planeen concebir un hijo, se debe considerar y discutir con ellos las alternativas de tratamiento adecuadas. Deben evaluarse las circunstancias individuales en cada caso. Se recomienda buscar el asesoramiento de un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, según proceda. Se dispone de materiales informativos de seguridad para profesionales sanitarios y pacientes varones. Se debe proporcionar una guía del paciente a los pacientes varones que estén tomando ácido valproico.

- **Fertilidad, Embarazo y Lactancia:**

- ✓ **Varones y riesgo potencial de trastornos del desarrollo neurológico en hijos de padres tratados con ácido valproico en los 3 meses previos a la concepción**

Un estudio observacional retrospectivo realizado en 3 países nórdicos sugiere un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (TDN) en niños (de 0 a 11 años) nacidos de varones tratados con ácido valproico como monoterapia en los 3 meses previos a la concepción en comparación con los nacidos de varones tratados con lamotrigina o levetiracetam como monoterapia, con un Hazard ratio (HR) ajustado de 1,50 (IC 95%: 1,09-2,07). El riesgo acumulado ajustado de TDN osciló entre el 4,0% y el 5,6% en el grupo de ácido valproico frente al 2,3% y el 3,2% en el grupo combinado de lamotrigina/levetiracetam. El estudio no fue lo suficientemente extenso como para investigar las asociaciones con subtipos específicos de TDN y las limitaciones del estudio incluyeron una posible confusión por indicación y diferencias en la duración del seguimiento de los pacientes entre los grupos de exposición. El tiempo medio de seguimiento de los niños del grupo de ácido valproico 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 general, es posible que exista un mayor riesgo de TDN en los hijos de padres tratados con ácido valproico en los 3 meses previos a la concepción, aunque no se ha confirmado el papel causal del ácido valproico. Además, el estudio no evaluó el riesgo de TDN en niños nacidos cuyos padres dejaron de tomar ácido valproico durante más de 3 meses antes de la concepción (es decir, permitiendo una nueva espermatogénesis sin exposición al ácido valproico). Como medida de precaución, los prescriptores deben informar a los pacientes varones sobre este riesgo potencial y discutir la necesidad de considerar métodos anticonceptivos efectivos, incluso para una pareja femenina, mientras se utiliza ácido valproico y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento (ver sección de advertencias y





R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

precauciones). Los pacientes varones no deben donar espermatozoides durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento. Los pacientes varones tratados con ácido valproico deben ser evaluados periódicamente por su prescriptor para evaluar si ácido valproico es el tratamiento más adecuado para el paciente. En el caso de pacientes varones que planeen concebir un hijo, se debe considerar y discutir con ellos las alternativas de tratamiento adecuadas. Deben evaluarse las circunstancias individuales en cada caso. Se recomienda buscar el asesoramiento de un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, según proceda.

Fertilidad:

Se ha notificado amenorrea, ovarios poliquísticos e incremento de los niveles de testosterona en mujeres que utilizan ácido valproico (ver sección de reacciones adversas). La administración de ácido valproico también puede disminuir la fertilidad en hombres (ver sección de reacciones adversas). Los casos notificados indican que los trastornos de la fertilidad son reversibles después de la interrupción del tratamiento.

- **Reacciones Adversas:**

- ✓ **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:**

Raras: infertilidad masculina, ovario poliquístico.

Artículo 2º.- Disponer que los titulares de los registros sanitarios de los productos farmacéuticos vigentes que contengan **ACIDO VALPROICO** para administración por vía oral y vía parenteral, deben incluir la siguiente información en el inserto, en los apartados de:

- **Información importante para los pacientes varones:**

- ✓ **Riesgos potenciales relacionados con el uso de ácido valproico en los 3 meses previos a la concepción de un hijo:**

Un estudio sugiere un posible riesgo de trastornos del movimiento y del desarrollo mental (problemas con el desarrollo en la infancia) en niños nacidos de padres tratados con ácido valproico en los 3 meses previos a la concepción. En este estudio, en torno a 5 de cada 100 niños presentaban dichos trastornos cuando nacían de padres tratados con ácido valproico, frente a unos 3 de cada 100 niños cuando nacían de padres tratados con lamotrigina o levetiracetam (otros medicamentos que se pueden utilizar para tratar su enfermedad). Se desconoce el riesgo para los niños nacidos de padres que interrumpieron el tratamiento con ácido valproico 3 meses (el tiempo necesario para formar espermatozoides nuevos) o más antes de la concepción.

Como medida de precaución, su médico hablará con usted:

- El riesgo potencial en niños nacidos de padres tratados con ácido valproico.
- La necesidad de considerar métodos anticonceptivos efectivos (control de la natalidad) para usted y su pareja femenina durante el tratamiento y durante los 3 meses siguientes a la interrupción del mismo.





"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año de la recuperación y consolidación de la economía peruana"

R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

- La necesidad de consultar a su médico cuando esté planeando concebir un hijo y antes de interrumpir la anticoncepción (control de la natalidad).
- La posibilidad de utilizar otros tratamientos para tratar su enfermedad, dependiendo de su situación individual.

No done esperma cuando tome ácido valproico y durante 3 meses después de dejar de tomar ácido valproico.

Hable con su médico si está pensando en tener un hijo.

Si su pareja femenina se queda embarazada mientras usted estaba tomando ácido valproico en el periodo de 3 meses antes de la concepción y tiene alguna duda, póngase en contacto con su médico. No interrumpa el tratamiento sin consultar a su médico. Si interrumpe el tratamiento, sus síntomas pueden empeorar.

Debe mantener citas periódicas con su médico. Durante esta visita su médico hablará con usted sobre las precauciones asociadas con el uso de ácido valproico y la posibilidad de otros tratamientos que se pueden utilizar para tratar su enfermedad, dependiendo de su situación individual.

Artículo 3°. - Disponer que lo establecido en los artículos 1° y 2°, sea de aplicación a los titulares de los registros sanitarios siguientes:

RS	NOMBRE	TITULAR
EE11435	VALPROSAR	BIOGENERIC PRODUCTS M & M S.A.C.
EE07599	DI-VITERMA®	BONAPHARM S.A.C.
EE09004	DI-VITERMA	
EE10534	VOCLOVAX	
EE07488	DIVALPRID 500	DIPHASAC SOCIEDAD ANONIMA CERRADA
EE09373	VAL-500	
EE10463	VALPROATO SEMISÓDICO	
EE02604	VALCOTE	FARMINDUSTRIA S.A.
EE02605	VALCOTE	
EE05622	VALCOTE ER	
EE05698	VALCOTE ER	
EE08316	DEPAKENE	INSTITUTO QUIMIOTERAPICO S.A.
EN04366	ANDREAS	
EN04367	ANDREAS	
EN05360	VALPROATO SEMISODICO	LABORATORIOS AC FARMA S.A.
EN00544	VALPRAX	
EN00899	DI-VALPRAX	
EN01728	DI - VALPREX	
EN01789	VALPROATO DE SODIO	
EN02710	VALPRAX	
EN05196	VALPRAX	





PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año de la recuperación y consolidación de la economía peruana"

R.D. N° 1051 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

EN07582	VALPRAX	LABORATORIOS AC FARMA S.A.
EN07831	ORFIRIL	
EN07853	ORFIRIL	
EN08158	ORFIRIL	
EN08159	ORFIRIL	
EN06383	NEUROVEN	LABORATORIOS FARMACEUTICOS MARKOS S.A.
EN08295	VALPAMED	MEDIFARMA S.A.
EE12595	MEDPROVAL	MEDLINKS CORPORATION S.A.C.
EN00672	ACIDO VALPROICO	MEDROCK CORPORATION SOCIEDAD ANONIMA CERRADA
EN02720	VALPROMED	
EN04172	VALPROMED	
EE09405	VALPROLEP	QM PHARMA QUALITY MEDICINE S.A.C.
EE02466	VALPAKINE	SANOFI - AVENTIS DEL PERU S.A.
EE08301	VALPAKINE	
EE07655	DICORATE LR 250	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES S.A.C.
EE07942	DICORATE LR 500	
EE12249	MIRUEL®	TECHSPHERE PERU S.A.

Artículo 4°.- Disponer que en un plazo no mayor de sesenta (60) días hábiles contados a partir del día siguiente de la notificación de la presente Resolución Directoral en el correo electrónico de los titulares de los registros sanitarios registrados en el Sistema Integrado de Información – SI – DIGEMID, según lo declarado en la Dirección de Inspección y Certificación (DICER); dichos titulares de registros sanitarios efectúen las modificaciones señaladas en los artículos 1° y 2°. El inserto y ficha técnica deberá ser modificado solo con la información requerida, considerando el resto de la información según lo último autorizado. No aplica el presente artículo cuando la modificación ya haya sido efectuada conforme a lo indicado en los artículos 1° y 2°.

Artículo 5°.- La actualización de los insertos y ficha técnica en los apartados señalados en los artículos 1° y 2° los productos farmacéuticos vigentes que contengan **ACIDO VALPROICO**, estarán de acuerdo a la información de seguridad actualizada por las agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE

MINISTERIO DE SALUD
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
Q.F. INDIRA JOHANNA BERNIZ ZAGACETA
Directora Ejecutiva
Dirección de Productos Farmacéuticos

IJBZ/RPCH/SKGA/KRNL

