



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26 de agosto de 2010
EMA/809287/2009 Rev.
EMA/H/A-31/1163
EMA/H/A-6(12)/1147

Preguntas y respuestas sobre la revisión de los medicamentos que contienen valproato para uso en el trastorno bipolar

La Agencia Europea de Medicamentos ha llevado a cabo una revisión de la seguridad y la eficacia del valproato en el tratamiento de episodios maníacos en el trastorno bipolar. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) llegó a la conclusión de que los beneficios del valproato en los pacientes con ese trastorno son mayores que sus riesgos, y que todas las autorizaciones de comercialización de medicamentos que contienen valproato en Europa deben modificarse para incluir el tratamiento de episodios maníacos en el trastorno bipolar cuando el litio esté contraindicado o no se tolere.

La revisión tuvo lugar en el marco de un procedimiento de arbitraje realizado de conformidad con el artículo 31¹.

¿Qué es el valproato?

El valproato es una sal (sódica o semisódica) del ácido valproico, un antiepiléptico que puede utilizarse también en pacientes con trastorno bipolar. Esta enfermedad mental produce periodos alternantes de euforia (manía) y depresión. No se conoce exactamente el mecanismo de acción del ácido valproico, pero se sabe que aumenta la actividad de un neurotransmisor, el ácido gamma-amino butírico (GABA) aumentando la cantidad de GABA disponible en los espacios existentes entre las células nerviosas. Los neurotransmisores son sustancias químicas que permiten a las células nerviosas comunicarse entre sí. El aumento de GABA en el encéfalo está vinculado a la estabilización del estado de ánimo, lo que ayuda a controlar los episodios maníacos (euforia extrema) asociados al trastorno bipolar.

Los medicamentos que contienen valproato están a la venta desde mediados de los años sesenta. Se comercializan en todos los Estados miembros de la Unión Europea (UE) con distintos nombres comerciales como Depakine/Deprakine, Depakote y Epilim, y como medicamentos genéricos.

¹ Arbitraje realizado de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, en interés de la Comunidad.



¿Por qué se ha revisado el uso del valproato en el trastorno bipolar?

El 15 de abril de 2008, la empresa que comercializa Valproat Ratiopharm Chrono, un medicamento genérico que contiene valproato utilizado como antiepiléptico, solicitó a la agencia reguladora de medicamentos en Alemania la ampliación de sus indicaciones para incluir «el tratamiento agudo de episodios maníacos y la prevención de su recurrencia en pacientes con trastorno bipolar». Dicha ampliación estaba en consonancia con el medicamento de referencia en el que se basaba el genérico. Sin embargo, el 9 de marzo de 2009, la agencia reguladora de medicamentos en los Países Bajos planteó una objeción a ese cambio². Su objeción era que no se habían presentado datos suficientes para justificar la indicación.

El 16 de abril de 2009, la agencia neerlandesa planteó a su vez algunas cuestiones generales relativas a la eficacia y la seguridad del ácido valproico y el valproato en esa indicación y destacó las diferencias existentes a ese respecto en las autorizaciones de comercialización de los distintos Estados miembros. Por consiguiente, solicitó al CHMP que realizara una evaluación completa de la relación entre el beneficio y el riesgo del ácido valproico y el valproato en el tratamiento y la prevención de episodios maníacos en el trastorno bipolar y que emitiera un dictamen favorable o desfavorable respecto a la modificación de las autorizaciones de comercialización de los productos que contienen valproato en toda la UE.

¿Qué datos examinó el CHMP?

El Comité examinó la información presentada por los fabricantes de medicamentos que contienen valproato para justificar su uso en el trastorno bipolar. Entre otras cosas, examinó los artículos publicados con los resultados de 16 estudios clínicos del valproato en la manía aguda (administrado en solitario o en combinación) y en la prevención de episodios recurrentes de alteración de estado de ánimo en el trastorno bipolar.

¿Cuáles han sido las conclusiones del CHMP?

El CHMP señaló que los 25 Estados miembros han autorizado la indicación en la UE. Los estudios presentados por las empresas aportan algunas pruebas de la eficacia del valproato en el tratamiento agudo del episodio maníaco, como se ha observado en estudios controlados con placebo de tres semanas de duración. Los datos relativos al uso de valproato como tratamiento de mantenimiento para la prevención de episodios de manía aguda son más limitados, ya que no existe comparación con placebo. En conjunto, esos datos no son suficientes para justificar el uso de valproato como tratamiento de primera línea. El CHMP recomendó el uso de valproato en el tratamiento de episodios maníacos en pacientes con trastorno bipolar que no puedan tomar litio (otro medicamento utilizado en el trastorno bipolar).

Tras la evaluación de los datos disponibles y el debate científico en el seno del Comité, el CHMP concluyó que los beneficios de los medicamentos que contienen valproato para el tratamiento de los episodios maníacos en el trastorno bipolar cuando el litio está contraindicado o no se tolera siguen siendo mayores que sus riesgos, por lo que recomendó la modificación de todas las autorizaciones de comercialización de esos medicamentos para incluir o modificar la anterior indicación. El Comité

² Dicha objeción se planteó en el marco de un procedimiento de arbitraje realizado de conformidad con el apartado 12 del artículo 6 del Reglamento (CE) 1084/2003, modificado, con relación a la modificación de una autorización de comercialización.

concluyó, asimismo, que los datos presentados no justifican la indicación de prevención de episodios recurrentes de alteración del estado de ánimo.

Sin embargo, en los pacientes que hayan respondido bien al valproato puede considerarse el mantenimiento del tratamiento después de un episodio maniaco.

Ese cambio se aplica también a medicamentos genéricos como Valproat Ratiopharm Chrono.

El trastorno bipolar afecta generalmente a pacientes adultos, por lo que el cambio no es aplicable a las formulaciones líquidas de valproato para uso pediátrico.

La Comisión Europea adoptó una decisión el 26 de agosto de 2010.

Ponente:	Dra. Martina Weise (DE)
Co-ponente:	Dra. Barbara van Zwieten-Boot (NL)
Fecha de inicio del procedimiento de arbitraje:	23 de abril de 2009
Fecha de presentación de las respuestas por la empresa:	3 de agosto y 26 de octubre de 2009
Fecha del dictamen:	17 de diciembre de 2009