



### INFORME TECNICO N° 01 – 2010

Ácido Valproico 500mg tabletas (valproato semisódico)  
Ácido Valproico 250mg tabletas (valproato semisódico)  
Ácido Valproico 250mg/5ml jarabe (Valproato sódico)  
Ácido Valproico 200mg/ml solución (Valproato sódico)

## 1. ANÁLISIS

### 1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD

Alternativas del PNME <sup>1</sup>	Valproato sódico 150mg/5ml jarabe Valproato sódico 300mg tabletas Valproato sódico 500mg tabletas
ATC/DCI: <sup>2</sup>	N03AG01/Ácido Valproico
DDD: <sup>2</sup>	1.5 g
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: <sup>3</sup>	No
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Diciembre 2009
Condición(es) clínicas evaluadas:	Epilepsia

### 1.2 INTRODUCCIÓN

- La epilepsia es un grupo de trastornos en lugar de una simple enfermedad. Las convulsiones pueden ser clasificadas, según el tipo, como parcial o focal (clasificadas como parcial simple, parcial compleja y convulsiones secundarias tónico-clónicas generalizadas) o generalizadas (divididas como convulsiones tónico clónicas generalizadas, ausencia y convulsiones mioclónica, tónicas y atónicas). La epilepsia también se puede clasificar según su causa en:
  - Epilepsias generalizadas idiopáticas, son principalmente de origen genético tales como epilepsia juvenil mioclónica o la epilepsia de ausencias infantiles.

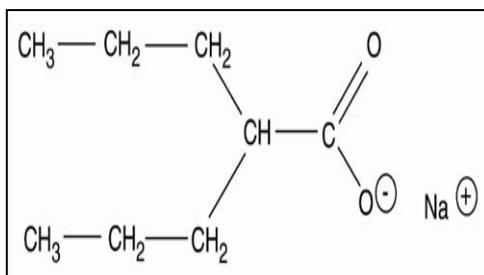
<sup>1</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

<sup>2</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) Index 2009. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>

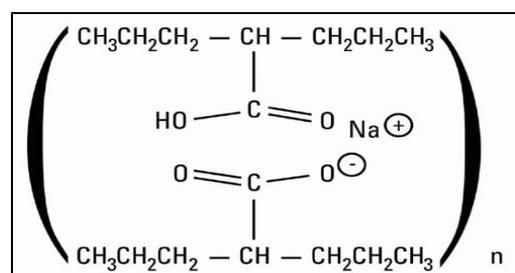
<sup>3</sup> World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales. 15 th edición (Marzo 2007)

- Las epilepsias sintomáticas que se derivan de conocidas anomalías cerebrales; por ejemplo la epilepsia del lóbulo temporal puede deberse a defectos congénitos, esclerosis temporal mesial o tumor.
  - Las epilepsias criptogénicas son aquellas que no se pueden clasificar como idiopáticas ni como sintomáticas y en las cuales no se ha identificado el factor causal, aunque se sospecha.<sup>4</sup>
- La epilepsia es común, con una prevalencia estimada en países desarrollados de 5-10/1000, y una incidencia anual de 50/100,000 personas. Alrededor del 3% de personas son diagnosticadas de epilepsia en algún momento de sus vidas. Alrededor del 60% de las personas que no reciben tratamiento no presentan más convulsiones durante los 2 años después de su primera crisis. El pronóstico es bueno para la mayoría de las personas con epilepsia. Alrededor del 70% de personas con epilepsia eventualmente ocurre la remisión de la enfermedad. Esto deja a un 20-30% que desarrollan epilepsia crónica y que a menudo es tratada con múltiples fármacos antiepilépticos.<sup>4</sup>
  - La epilepsia puede ser causada por diversos trastornos que afectan el cerebro. Las causas o factores de riesgo incluyen lesiones en el nacimiento o en el recién nacido, alteraciones congénitas ó metabólicas, lesiones en la cabeza, tumores, infecciones del cerebro o meninges, defectos genéticos, enfermedad degenerativa del cerebro, enfermedad cerebrovascular y enfermedad desmielinizante.<sup>4</sup>
  - Después de una primera crisis los medicamentos antiepilépticos pueden retrasar o prevenir las convulsiones posteriores, pero pueden causar efectos adversos y su beneficio a largo plazo es desconocido. El tratamiento con antiepilépticos después de una simple crisis no reduce el riesgo de epilepsia refractaria al medicamento a largo plazo. Los antiepilépticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, lamotrigina, valproato de sodio y topiramato) son considerados efectivos en el control de las convulsiones en epilepsia parcial o generalizada (tónico-clónica) diagnosticadas recientemente. Las revisiones sistemáticas no encontraron evidencia fiable sobre cual es el medicamento de elección entre los antiepilépticos.<sup>4</sup>

### 1.3 FARMACOLOGÍA



**VALPROATO DE SODIO**



**VALPROATO SEMISÓDICO**

- El ácido valproico es un ácido graso ramificado estructuralmente relacionado con el ácido gamma-aminobutírico (GABA) similar en su estructura a los ácidos endógenos. Es ligeramente soluble en agua y muy soluble en disolventes orgánicos.

<sup>4</sup> Marson A., Maguire M., Ramarratham S., Epilepsy. Clinical Evidence 2009; 01: 1201.



Su pKa es 4,8. La sal sódica de ácido valproico (valproato sódico) es muy hidrosoluble, mientras que las sales cálcica y magnésica no son hidrosolubles.<sup>5, 6, 7</sup>

- El valproato semisódico es un compuesto estable de valproato de sodio y ácido valproico 1:1 en relación molar; está conformado por la neutralización del ácido valproico con 0.5 equivalentes de hidróxido de sodio.<sup>5,6,7</sup>
- Farmacocinética:<sup>6,7</sup>
  - Absorción: Dosis orales de productos conteniendo valproato semisódico y valproato sódico administran sistémicamente cantidades equivalentes de ión valproato. El ácido valproico y sus sales se absorben rápidamente y de manera completa por vía oral con una disponibilidad cercana al 100%; en los preparados con cubierta entérica, el comienzo de la absorción se retrasa 2 horas cuando se administra en ayunas y de 4 a 8 horas cuando se administra con alimentos. Si bien el índice de absorción del ión valproato puede variar según la formulación administrada (líquida o sólida), las condiciones de uso (por ej. en ayunas o posprandial) y el método de administración (por ej. sea que el contenido de la cápsula se espolvoree sobre la comida o se ingiera intacta), estas diferencias serán de escasa importancia clínica bajo las condiciones de estado de equilibrio alcanzadas con el uso crónico. Sin embargo, al iniciar el tratamiento, es posible que existan diferencias importantes en la tmax y Cmax entre los diferentes fármacos que contienen valproato. Por ej., en estudios de dosis única, el efecto de la alimentación influyó más sobre el índice de absorción del comprimido (aumento en la tmax de 4 a 8 h). Mientras que el índice de absorción desde el tracto gastrointestinal y la fluctuación en las concentraciones plasmáticas de valproato varían según el régimen posológico y la formulación, es poco probable que se vea afectada la eficacia del valproato como anticonvulsivante cuando se lo emplea en forma crónica. La experiencia con regímenes de dosificación de 1 a 4 tomas diarias y los estudios en modelos de epilepsia en primates en los que se utilizó un ritmo de infusión constante, indican que la biodisponibilidad sistémica diaria total (grado de absorción) es el principal determinante del control de las convulsiones, y que las diferencias en las relaciones de las concentraciones plasmáticas máximas a mínimas entre las formulaciones de valproato no son importantes desde el punto de vista clínico.
  - Distribución: El ácido valproico se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. El grado de unión a proteínas depende de la concentración y se dice que es alrededor del 90 a 95% en las concentraciones plasmáticas de 50ug/ml y disminuyen en un 80 a 85% en las concentraciones plasmáticas de 100ug/ml. La unión del valproato a las proteínas se ve reducida en los ancianos, en pacientes con hepatopatías crónicas, pacientes con insuficiencia renal y hepática y en presencia de otras drogas (p. ej., ácido acetilsalicílico). Por el contrario, el valproato puede desplazar a ciertas drogas que se unen a las proteínas (p. ej., fenitoína, carbamazepina, warfarina y tolbutamida). La distribución de AVP se realiza fundamentalmente en el espacio extracelular con un volumen de distribución de 0,1-0,4 L/kg. Las concentraciones más altas de VPA se observan en el hígado, intestino, vesícula biliar, riñón y vejiga urinaria. El AVP entra en el cerebro rápidamente a través de la barrera hematoencefálica utilizando un mecanismo de transporte activo que se satura a altas dosis. La relación

<sup>5</sup> J. Salas-Puig. Farmacología del valproato sódico. Emergencias 2005;17:S79-S82.

<sup>6</sup> DEPAKOTE® Divalproex sodium tablets (NDA) 018273. FDA/Center for Drug Evaluation and Research

<sup>7</sup> Valproate. MARTINDALE - The Complete Drug Reference. MICROMEDEX® Healthcare Series



plasma/cerebro es aproximadamente de 0,15. Los niveles plasmáticos terapéuticos se consideran entre 50 y 100 ug/ml, aunque no existe una estricta correlación entre eficacia y niveles.

- **Metabolismo:** El valproato es metabolizado casi en su totalidad por el hígado. En los pacientes adultos que reciben monoterapia, el 30-50% de una dosis administrada aparece en la orina como conjugado glucurónico. La otra vía metabólica principal es la beta-oxidación en las mitocondrias, lo que generalmente representa más del 40% de la dosis. Normalmente, menos del 15-20% de la dosis es eliminada por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de una dosis administrada se excreta intacta en la orina. La relación entre la dosis y la concentración total de valproato es no lineal, la concentración no aumenta en forma proporcional a la dosis, sino que aumenta en menor grado debido a la saturación de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas. La cinética de la droga no unida es lineal.
- **Eliminación:** La vida media terminal promedio del valproato como monoterapia oscila entre 9 y 16 horas después de la administración oral de 250 mg a 1 g. La administración simultánea con fármacos antiepilépticos inductores aumenta el aclaramiento del AVP y acorta la vida media. El aclaramiento suele ser mayor en niños que en adultos.
- El mecanismo de acción del ácido valproico es actualmente desconocido, se postula que el valproato sódico incrementa la acción del GABA pero este efecto sólo se observa con concentraciones altas. Se observa una potenciación de la inhibición postsináptica mediada por el GABA. También inhibe las enzimas que degradan al GABA y tiene una acción potenciadora de la síntesis de GABA estimulando la descarboxilasa del ácido glutámico. El AVP también inhibe la transmisión excitadora del aspartato, glutamato y gammahidroxibutirato por mecanismos no totalmente conocidos. En preparaciones de hipocampo, AVP reduce el umbral para la conducción del calcio y el potasio.
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA)<sup>8</sup> la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA)<sup>9</sup>, el Formulario Nacional Británico en niños (BNFC)<sup>10</sup>, y el Formulario Nacional Británico 58<sup>11</sup> actualizado a Septiembre del 2009, autorizan el uso de valproato en niños y adultos para el tratamiento de la crisis generalizadas primarias, en particular, crisis de ausencia y mioclónicas y también para las crisis parciales. Las formas disponibles incluyen las sales de sodio (valproato de sodio y valproato semisódico) o el ácido valproico. El BNFC sugiere que el valproato de sodio puede usarse también para los espasmos infantiles.
- La dosificación del ácido valproico (valproato sódico ó valproato semisódico) en convulsiones parciales, crisis de ausencias, convulsiones atónicas; convulsiones mioclónicas, por vía oral es la siguiente:
  - **ADULTOS:** Dosis inicial 600 mg/día (5 a 15 mg/kg/día) distribuidos en 2 tomas, que se pueden aumentar en 200 mg al día cada 3 días hasta un máximo de 2,5

<sup>8</sup> U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>9</sup> European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). <http://www.emea.europa.eu/home.htm>

<sup>10</sup> BNF for Children (2009) *British National Formulary*. 58th ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain



g al día distribuidos en varias tomas; dosis de mantenimiento habitual 1-2 g al día (20-30 mg/kg al día)<sup>11</sup>

- **NIÑOS:** Dosis inicial sugerida en niños con un peso menor de 20kg es 20mg/kg/día distribuidos en varias tomas, que se pueden aumentar con vigilancia de las concentraciones plasmáticas (por encima de 40 mg/kg al día también se debe vigilar los parámetros bioquímicos y hematológicos); niños menores de 12 años que pesan más de 20kg la dosis inicial es de 400mg al día distribuidos en varias tomas, que se pueden aumentar hasta la remisión (gradualmente a una dosis normal de 20 a 30 mg / kg / día, hasta un máximo de 35 mg / kg / día). El ajuste de la dosificación depende de la respuesta clínica y de las concentraciones séricas del anticonvulsivante. Alternativamente, el BNFC sugiere la siguiente dosis oral según la edad: <sup>12</sup>
  - ✓ Recién nacidos: Dosis inicial 20mg/kg una vez al día; dosis de mantenimiento 10mg/Kg. dos veces al día
  - ✓ Niños de 1 mes -12 años. Dosis inicial 5-7.5mg/kg dos veces al día; dosis de mantenimiento 12.5-15mg/kg dos veces al día (hasta 30mg /kg dos veces/día en espasmos infantiles, controlar los parámetros químicos clínicos y hematológicos si la dosis excede a 20mg/kg dos veces/día)
  - ✓ Niños de 12-18 años. Dosis inicial 300mg dos veces/día que se pueden aumentar en 200 mg al día cada 3 días; dosis de mantenimiento 0.5-1 g dos veces al día; máximo 1.25 g dos veces/día
- El BNFC manifiesta que se puede administrar ácido valproico en niños de todas las edades en dosis de valproato de sodio. En los EE.UU., el ácido valproico y valproato semisódico sólo está autorizada para niños mayores de 10 años y en adultos. <sup>7</sup>
- El ácido valproico (bajo la forma de Valproato de sodio) es un medicamento esencial considerado en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, Valproato de sodio está incluido en el Petitorio Nacional de medicamentos Esenciales (PNME) en las presentaciones de jarabe por 150mg/5ml y tabletas orales de 300 mg y 500 mg. Las presentaciones de valproato de sodio 250mg/5ml jarabe, Valproato de sodio 200mg/ml solución oral y ácido valproico de 250mg y 500mg en tabletas (bajo la forma de valproato semisódico 269,07mg y 538,14mg), no se encuentran considerados en el PNME vigente.<sup>1</sup>
- En el Perú, a Diciembre del 2009, el principio activo ácido valproico 250 mg en tabletas (bajo la forma de valproato semisódico 269,07mg con recubrimiento entérico) cuenta con 2 registros sanitarios vigentes (R.S.), ácido valproico 500mg en tabletas (bajo la forma de valproato semisódico 538,14mg con recubrimiento entérico) cuenta con 4 R.S. en las presentaciones de valproato sódico 250mg/5ml en jarabe y 200mg/ml solución cuenta con 3 R.S. cada uno. Las alternativas consideradas en el PNME como Valproato sódico de 300mg tabletas, Valproato sódico de 500mg tabletas y Valproato sódico de 150mg/5ml jarabe cuentan con 2, 12 y ningún registro sanitario respectivamente. <sup>13</sup>

<sup>11</sup> BNF 58 (2009) *British National Formulary*. 58th ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain

<sup>12</sup> Micromedex® Healthcare Series. Valproato sódico. DRUGDEX® Evaluations. Accesado : //www.thomsonhc.com. Diciembre 2009

<sup>13</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado> .Accesado en Diciembre del .2009



## 1.4 COSTOS

- Entre otras consideraciones, para la adquisición y prescripción de medicamentos, se debe tomar en cuenta el costo de los mismos.
- Coste Tratamiento/día y diferencia de costos en pacientes adultos: Dosis de mantenimiento es de 1 a 2 g dividido en dos dosis.

Medicamento	Dosis mantenimiento X día (g) *	Nº de tabletas	Costo/unidad S/.	Costo Tratamiento/día S/.	Δ de costos S/.
Valproato semisódico 500mg tabletas	1-2	2-4	2.90 <sup>14</sup>	5.80 – 11.60	
Valproato sódico 500mg tabletas	1-2	2-4	0.70 <sup>15</sup>	1.40 - 2.80	+4.40_+8.80

Se puede observar que la diferencia en costos de valproato semisódico es 4 veces mayor que valproato sódico.

- Coste Tratamiento/día y diferencia de costos en niños menores de 12 años que pesan entre 10kg y 20kg\*(dosis de mantenimiento 12.5 a 15mg/kg dos veces/día)

Medicamento	Costo/unidad S/.	Dosis 12,5 a 15 mg/kg* (mg)	Costo/dosis S/.	Costo Tratamiento/día S/.	Δ de costos** S/.
Valproato Semisódico 250mg tabletas	0.60	125 – 150	No aplica	No aplica	
		250 – 300	0.60 – No aplica	<b>1.20</b>	
Valproato sódico 300 mg tabletas	0.62	125 – 150	No aplica	No aplica	
		250 - 300	No aplica – 0.62	<b>1.24</b>	<b>- 0.04</b>
Valproato sódico 250mg/5ml Jarabe x 120ml	0.86 (5ml)	125 – 150	0.43 – 0.52	0.86 – 1.04	
		250 - 300	0.86 – 1.03	<b>1.72</b> – 2.06	<b>-0.52</b>
Valproato sódico 200mg/ml Solución x 40 ml	0.58 (1ml)	125 – 150	0.36 – 0.44	0.72 – 0.88	
		250 - 300	0.73 - 0.87	<b>1.46</b> – 1.74	<b>-0.26</b>

\*\*La diferencia de costos se obtuvo sólo de las dosificaciones aplicables en todos los casos

<sup>14</sup> Revista Kairos. Precio del producto Epival 500mg tabletas con recubierta entérica ( Valproato semisódico). Accesado en Diciembre 2009. [www.revistakairos.com](http://www.revistakairos.com)

<sup>15</sup> Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. MINSA. Actualizado a mayo del 2009..



Se observa que ambas presentaciones de valproato en tabletas no son aplicables a todas las dosificaciones debido a que presentan recubrimiento entérico que impide el fraccionamiento. Sin embargo las presentaciones en jarabe y solución son de fácil dosificación.

En cuanto a los costos no se observa diferencia significativa entre las tabletas de valproato semisódico de 250mg y valproato sódico de 300mg, comparando valproato semisódico 250mg tabletas con las presentaciones de valproato sódico 250mg/5ml en jarabe y valproato 200mg/ml en solución la diferencia en costos también es mínima (-0.52 y -0.26)

## 2. CONCLUSIONES

- La epilepsia es un grupo de trastornos en lugar de una simple enfermedad. Las convulsiones se clasifican según el tipo como parcial o generalizadas y según su origen como epilepsias generalizadas idiopáticas, epilepsias sintomáticas y epilepsias criptogénicas. La epilepsia puede ser causada por diversos trastornos que afectan el cerebro. Los antiepilépticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, valproato de sodio) son considerados efectivos en el control de las convulsiones en epilepsia parcial o generalizada (tónico-clónica) diagnosticadas recientemente. Las revisiones sistemáticas no encontraron evidencia fiable sobre cual es el medicamento de elección entre los antiepilépticos.
- El ácido valproico es un ácido graso ramificado estructuralmente relacionado con el ácido gamma-aminobutírico (GABA) similar en su estructura a los ácidos endógenos. Es ligeramente soluble en agua y muy soluble en disolventes orgánicos. Su pKa es 4,8. La sal sódica de ácido valproico (valproato sódico) es muy hidrosoluble. El valproato semisódico es un compuesto estable de valproato de sodio y ácido valproico 1:1 en relación molar; está conformado por la neutralización del ácido valproico con 0.5 equivalentes de hidróxido de sodio. Dosis orales de productos conteniendo valproato semisódico y valproato sódico administran sistémicamente cantidades equivalentes de ión valproato.
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA), el Formulario Nacional Británico en niños (BNFC), y el Formulario Nacional Británico 58 actualizado a Septiembre del 2009, autorizan el uso de valproato en niños y adultos para el tratamiento de la crisis generalizadas primarias, en particular, crisis de ausencia y mioclónicas y también para las crisis parciales. Las formas disponibles incluyen las sales de sodio (valproato de sodio y valproato semisódico) o el ácido valproico.
- El ácido valproico (bajo la forma de Valproato de sodio) es un medicamento esencial considerado en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, Valproato de sodio está incluido en el Petitorio Nacional de medicamentos Esenciales (PNME) en las presentaciones de jarabe por 150mg/5ml y tabletas orales de 300 mg y 500 mg.
- En el análisis de costos se observó que valproato semisódico de 500mg en tabletas es 4 veces mas costosa que valproato sódico de 500mg tabletas (alternativa considerada en el PNME). No se observó diferencias significativas entre valproato semisódico de 250mg tabletas en comparación con el valproato sódico de 300mg en tabletas (alternativa considerada en el PNME). Al comparar valproato semisódico de



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Dirección General  
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU  
"Año de la Consolidación Económica y Social del Perú"

250mg en tabletas con valproato sódico de 250mg/5ml jarabe y valproato de 200mg/ml solución las diferencias fueron mínimas

- La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Valproato sódico de 250mg/5ml jarabe x 120ml y valproato sódico de 200mg/ml solución x 40 ml autorizada por el Comité Farmacológico del Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas **se encuentran justificadas** para las indicaciones solicitadas. Sin embargo valproato semisódico de 250mg en tabletas y valproato semisódico de 500mg en tabletas, **no se encuentran justificadas**, por las razones descritas anteriormente

Lima, 09 de Febrero del 2010

SVL/JGM/jgm