



INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Ácido valproico 500mg tableta de liberación modificada
Institución que lo solicita:	DIGEMID-DFAU-UFAM
Indicación solicitada:	Cambio en la Denominación Común Internacional (DCI) y forma farmacéutica
Número de casos anuales:	No corresponde
Motivo de la Solicitud:	No corresponde

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Ácido valproico
Formulación propuesta para inclusión	Ácido valproico 500mg tableta de liberación modificada
Verificación de Registro Sanitario¹:	16 Registros Sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME²:	Valproato sódico 500mg tableta

III. ANTECEDENTES

UFAM-DIGEMID

La Unidad Funcional de Acceso de Medicamentos de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) en su Informe N° 232-2018-DIGEMID-DFAU-UFAM-AA/MINSA³, sobre las limitaciones en la adjudicación de medicamentos esenciales en Compras Públicas, señala sobre valproato sódico 500mg tableta lo siguiente:

- Según el aplicativo SI-DIGEMID, de los Registros Sanitarios (RS) vigentes existen productos cuyo Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) es *Ácido valproico* (01 RS), *Valproato de sodio* (06 RS) o *Valproato semisódico* (09 RS) que corresponden a la forma farmacéutica sólida oral de liberación modificada, según el siguiente cuadro resumen:

¹ SI-DIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso: Julio 2018

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Julio 2018

³ Memorandum N°578-2018 DIGEMID-DFAU-UFAM-AA/MINSA

Ingrediente farmacéutico activo - IFA	Forma farmacéutica	N° de RS
Valproato de sodio	Comprimido recubierto gastrorresistente	2
	Tableta con cubierta entérica	2
	Tableta de liberación retardada	1
	Tableta recubierta gastrorresistente	1
Valproato semisódico	Comprimido recubierto gastrorresistente	1
	Comprimido con recubierto entérico	1
	Comprimido gastrorresistente	2
	Tableta con cubierta entérica	1
	Tableta de liberación controlada	1
	Tableta de liberación retardada	3
	Tableta recubierta de liberación prolongada	1
		16

Fuente: SI-DIGEMID consultado al 21.06.2018
 Para ver el detalle de los RS ver el Anexo A.

(*) No se contabilizan a los RS anteriores.

- De acuerdo a las monografías oficiales para la fabricación de medicamentos se utilizan Acido valproico (Valproic acid) o Valproato de sodio (Valproate sodium) cuya DCI para ambos es "Acido Valproico"; asimismo, se utiliza Valproato Semisódico (Divalproex sodium) cuyo DCI es "Valproato Semisódico". Ver detalle de la información de la Denominación Común Internacional (DCI) o International Nonproprietary Names (INN).
- De la revisión del listado de productos farmacéuticos del Seguro Social de Salud, Petitorio Farmacológico de EsSalud, se identifica el siguiente producto.

Código	Denominación según DCI	Especificaciones técnicas	Unidad de medida
010850043	ACIDO VALPROICO	500 mg (valproato sódico)	TB

Fuente: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html

- En las compras públicas, que incluyen a las compras corporativas nacionales, el medicamento Valproato sódico 500mg que corresponde a la forma farmacéutica sólida de administración oral, ha venido siendo convocado bajo denominación de la forma farmacéutica "tableta" que corresponde a la forma de liberación convencional, en concordancia con lo establecido en el PNUME vigente.
- De la revisión de los productos ofertados y adjudicados para el medicamento Valproato sódico 500mg tableta, en los procedimientos de compras corporativas nacionales conducidos por el MINSA, éstos correspondían a las formas farmacéuticas de liberación modificada en los últimos seis procedimientos de selección.
- En la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS - 20° edición, se cita como un medicamento utilizado en los trastornos bipolares, al ácido valproico (valproato de sodio); tableta (con recubrimiento entérico): 200mg; 500mg (valproato de sodio).

IV. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

La mayoría de los anticonvulsivantes deben ser ingeridos varias veces debido a su escasa vida media y su estrecho margen terapéutico. La frecuencia de administración disminuye el cumplimiento y aumenta las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas de la droga. Estas últimas implican para el paciente un mayor riesgo de concentraciones subterapéuticas o tóxicas, con aumento de las convulsiones o de los efectos secundarios. Las formulaciones de liberación prolongada reducen la frecuencia de las dosis y las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas⁴.

Las formulaciones de liberación prolongada son preparaciones que reducen la cantidad diaria del suministro del fármaco, con el objetivo de mantener una concentración sanguínea constante. Las tecnologías de liberación prolongada incluyen inyecciones de depósito,

⁴ Collins R.J. Garnett W.R. Extended Release Formulations of Anticonvulsant Medications. CNS Drugs 2000 Sep; 14 (3): 203-212



parches tópicos y formulaciones de liberación controlada o sostenida para administración oral. Las formulaciones en aerosol, desarrolladas para ser rociadas sobre los alimentos, en ocasiones son consideradas de liberación sostenida pero también pueden ser de liberación inmediata⁵.

Actualmente, las únicas disponibles para el tratamiento de la epilepsia son las formulaciones de liberación controlada y de liberación sostenida. Hay algunas diferencias sutiles entre ambos tipos. Las primeras deben ser ingeridas enteras, mientras que las segundas pueden ser abiertas y mezcladas con alimentos. Las de liberación controlada producen menos fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas debido a su velocidad constante de liberación del medicamento. Ejemplos de este tipo de formulaciones son el sistema de liberación osmótica y el de matriz de cera⁶.

VALPROATO SÓDICO⁷

Grupo Farmacoterapéutico: Antiepilépticos. Código ATC: N03AG01

El valproato sódico es un anticonvulsivante con un amplio espectro de actividad antiepiléptica. El valproato produce principalmente sus efectos en el sistema nervioso central. En estudios farmacológicos en animales de experimentación se ha demostrado que el valproato sódico posee propiedades anticonvulsivantes en diversos modelos de epilepsia experimental (crisis generalizadas y parciales). También en humanos se ha demostrado la actividad antiepiléptica del valproato sódico en diversos tipos de epilepsia. Su mecanismo de acción principal parece relacionado con un aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA.

La dosis habitual de ácido valproico de liberación inmediata es de 250 a 500mg administrados de 3 a 4 veces al día; sin embargo, la dosis puede ser mayor en algunos pacientes. En las dosis habituales, se tarda de 2 a 4 días en alcanzar el estado estable. El ácido valproico tiene una vida media relativamente corta de 8 a 16 horas. Esta vida media se acorta aún más cuando el medicamento se administra con otros anticonvulsivantes inductores enzimáticos.

Se encuentra disponible una formulación de tableta de ácido valproico con cubierta entérica, el recubrimiento entérico en esta tableta tiene la intención de retrasar la absorción del medicamento hasta después que la formulación haya pasado por el estómago, con el objetivo de disminuir los efectos adversos gastrointestinales; por lo tanto, la absorción de ácido valproico se retrasa pero no se extiende. Reducir la frecuencia de administración puede ayudar a reducir los efectos adversos, disminuir las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas y aumentar la adherencia. Una formulación de liberación prolongada puede ayudar a lograr todos estos objetivos.

Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)⁸

Por lo general, se informa que la vida media de valproato sódico está dentro del rango de 8 a 20 horas. Es usualmente más corto en los niños.

En pacientes con insuficiencia renal grave, puede ser necesario modificar la dosis de acuerdo con los niveles de ácido valproico plasmático libre.

El rango terapéutico efectivo reportado para los niveles plasmáticos de ácido valproico es 40-100mg/L (278-694 micromol/litro). Este rango informado puede depender del momento del muestreo y la presencia de comedición. El porcentaje de fármaco libre (no unido) suele

⁵ Collins R.J. Garnett W.R. Extended Release Formulations of Anticonvulsant Medications. CNS Drugs 2000 Sep; 14 (3): 203-212

⁶ Collins R.J. Garnett W.R. Extended Release Formulations of Anticonvulsant Medications. CNS Drugs 2000 Sep; 14 (3): 203-212

⁷ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Valproato [En línea]. [Fecha de consulta: JULIO 2018]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

⁸ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). VALPROATO [En línea]. [Fecha de consulta: JULIO 2018]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.



estar entre el 6% y el 15% de los niveles plasmáticos totales. Se puede presentar una mayor incidencia de efectos adversos con los niveles plasmáticos por encima del rango terapéutico efectivo.

Los efectos farmacológicos (o terapéuticos) de valproato sódico de liberación controlada pueden no estar claramente correlacionados con los niveles de ácido valproico plasmático total o libre (no unido).

Las formulaciones de valproato sódico de liberación controlada son formulaciones de liberación prolongada que demuestran en estudios farmacocinéticos una menor fluctuación en la concentración plasmática en comparación con otras formulaciones de valproato sódico convencionales y de liberación modificada establecidas. En los casos donde se considera necesaria la medición de los niveles plasmáticos, la farmacocinética de valproato sódico de liberación controlada hace que la medición de los niveles plasmáticos dependa menos del momento del muestreo.

Las formulaciones de valproato sódico de liberación controlada son bioequivalentes a valproato sódico líquido y formulaciones con recubrimiento entérico (EC) con respecto a la media de las áreas bajo las curvas de tiempo de concentración plasmática. Los datos farmacocinéticos en estado estable indican que la concentración máxima (C_{max}) y la concentración mínima (C_{min}) de valproato sódico de liberación controlada se encuentran dentro del rango terapéutico efectivo de los niveles plasmáticos encontrados en estudios farmacocinéticos con valproato sódico con EC.

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Epilim Chrono 500 Controlled Release

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 333mg Sodium Valproate and 145mg Valproic Acid equivalent to 500mg sodium valproate.

PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged Release Tablet

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Convulex 500 mg Capsules

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 capsule contains: Valproic Acid 500.00 mg

For the full list of excipients, see section 6.1.

PHARMACEUTICAL FORM

Gastro-resistant capsule, soft

Old-rose coloured, oblong gelatine capsules with enteric coating.

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Depakote 500mg Tablets.

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Containing 538.20mg of valproate semisodium* per tablet (equivalent to 500mg of valproic acid).

*Valproate semisodium is a stable coordination compound comprised of sodium valproate and valproic acid in a 1:1 molar relationship. It is also known as divalproex sodium (USAN).

For a full list of excipients, see section 6.1

PHARMACEUTICAL FORM

Gastro-resistant tablet.

Oval, lilac pink gastro-resistant tablets

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Epilim Chronosphere MR 500mg modified release granules

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each sachet of 1515mg modified-release granules contains:
Sodium valproate 333.30mg
Valproic acid 145.14mg

Equivalent to 500mg sodium valproate

For full list of excipients, see section 6.1.

PHARMACEUTICAL FORM

Modified-release granules

Sachets containing small, off-white to slightly yellow, waxy microgranules.



V. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

The World Health Organization (WHO)^{9,10}, en la 20a edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos y la 6a edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños incluye el medicamento en las siguientes presentaciones:

valproic acid (sodium valproate)	<p>Oral liquid: 200 mg/5 mL.</p> <p>Tablet (crushable): 100 mg.</p> <p>Tablet (enteric-coated): 200 mg; 500 mg (sodium valproate).</p>
----------------------------------	--

En estas listas los términos son los siguientes:

TERMINO	DEFINICIÓN
Forma de dosificación sólida oral	<p>Se refiere a las tabletas o cápsulas u otras formas de dosificación sólidas tales como "melts" que son preparaciones de liberación inmediata. Implica que no hay diferencia en la eficacia clínica o la seguridad entre las formas de dosificación disponibles, por lo que los países deben elegir la forma o las formas que se enumeran en función de la calidad y la disponibilidad.</p> <p>El término "forma de dosificación sólida" no está destinado a permitir ningún tipo de tabletas de liberación prolongada.</p>
Tableta	<p>Se refiere a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabletillas sin recubrimiento o recubiertas (con revestimiento de película o recubiertas de azúcar) que se destinan a ingerirse enteras; • Sin ranura y ranurada*; • Tabletillas que están destinadas a masticarse antes de ser ingeridas; • Tabletillas que están destinadas a dispersarse o disolverse en agua u otro líquido adecuado antes de ser ingeridas; • Tabletillas que están destinadas a ser trituradas antes de ser ingeridas. <p>El término 'tableta' sin calificación no está destinado para aceptar cualquier tipo de tableta de liberación modificada.</p>
Tableta (calificado)	<p>Se refiere al tipo específico de tabletas:</p> <p>Masticables: tabletas que están destinadas a masticarse antes de ser ingeridas;</p> <p>Dispersables: tabletas que están destinadas a dispersarse en agua u otro líquido adecuado antes de ser ingeridas;</p> <p>Soluble: tabletas que están destinadas a disolverse en agua u otro líquido adecuado antes de ser ingeridas;</p> <p>Triturable: tabletas que deben triturarse antes de ser ingeridas;</p> <p>Ranurada: tabletas con una marca de rotura o marcas en las que se pretende subdivisión para proporcionar dosis de menos de una tableta;</p> <p>Sublingual: tabletas que están destinadas a colocarse debajo de la lengua.</p> <p>El término "tableta" siempre se califica con un término adicional (entre paréntesis) donde se pretende destinar uno de los siguientes tipos de tableta: gastrorresistente (tales tabletas a veces pueden describirse como recubiertas entéricas o de liberación retardada), liberación prolongada u otra forma de liberación modificada.</p>

VI. AGENCIAS REGULADORAS

Valproato sódico 500mg tableta se encuentra registrado en las diversas agencias reguladoras¹¹ como:

⁹ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. March 2017 [Fecha de consulta: JULIO 2018]; URL disponible en : http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1

¹⁰ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines for children - 6th edition. March 2017 [Fecha de consulta: JULIO 2018]; URL disponible en : http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/6th_EMLc2017.pdf?ua=1

¹¹ Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos CENADIM-DIGEMID. [Internet]. [Fecha de consulta: enero 2018]. URL disponible en : <http://bvccenadim.digemid.minsa.gob.pe/enlaces/agencias-reguladoras-de-paises-de-alta-vigilancia-sanitaria>



AGENCIA	PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACIÓN
España	Valproato sódico	Comprimidos gastroresistentes Comprimido de liberación prolongada
EE.UU.	Valproato sódico	Tableta de liberación prolongada
Australia	Valproato sódico	Tableta con recubrimiento entérico
Canadá	Ácido valproico	Capsula con recubierta entérica
Reino Unido	Ácido valproico	Capsula gastroresistente
	Valproato semisódico	Tableta gastroresistente
	Valproato sódico + ácido valproico	Tableta de liberación controlada
	Valproato sódico + ácido valproico	Gránulos de liberación modificada

VII. CONCLUSIÓN

En base a la revisión de la información respecto al medicamento Ácido valproico 500mg tableta, el Equipo Técnico acuerda modificar en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) la forma farmacéutica a Ácido valproico (valproato sódico) 500mg tableta de liberación modificada.