

**FOLLETO DE INFORMACION MEDICA
ATEMPERATOR 200; 250; 400 Y 500 MG
COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTERICO**

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción del Acido Valproico, pero su efecto está relacionado con un aumento directo o secundario de las concentraciones del neurotransmisor inhibitor GABA (ácido gammaaminobutírico), causado posiblemente por una disminución del metabolismo o por una disminución en la recaptación.

Farmacocinética:

El Acido Valproico tiene una absorción rápida en el tracto gastrointestinal, la que se retrasa ligeramente cuando se ingiere en forma conjunta con los alimentos. En concentraciones séricas terapéuticas por encima de 50 µg/ml la unión a proteínas es de un 90%, y en la medida que aumenta la concentración, la fracción libre se hace mayor, incrementando su concentración en el cerebro. El metabolismo de Acido Valproico es fundamentalmente hepático. La vida media es muy variable, con un rango de 6 a 16 horas, y las concentraciones séricas terapéuticas varían de 50 µg/ml a 100 µg/ml. Se elimina por vía renal principalmente, conjugado como glucurónido y en pequeñas cantidades por las heces y el aire espirado. Atraviesa la barrera placentaria y se excreta en un 10% en la leche materna.

Indicaciones:

El Acido Valproico está indicado para ser usado, solo o asociado, en el tratamiento de las convulsiones de ausencia simples (Petit Mal) y en las crisis de ausencia complejas. El Acido Valproico está indicado también como terapia adjunta en pacientes con múltiples tipos de convulsiones, incluyendo las crisis de ausencia.

También es usado en el tratamiento de epilepsias tónico-clónicas.

Contraindicaciones:

- El Acido Valproico no debe ser administrado a pacientes con alguna enfermedad hepática o con una disfunción significativa de la actividad del hígado.
- No se debe administrar en pacientes con hipersensibilidad comprobada al Acido Valproico.

Advertencias:

Pancreatitis : casos de Pancreatitis que amenazan la vida han sido reportados en niños y adultos que han recibido ácido valproico. Algunos de los casos han sido descritos como una hemorragia con rápida progresión, desde síntomas iniciales hasta la muerte. Se han reportado casos después de un corto período de uso, como también después de haberlo administrado durante varios años. Los pacientes y quienes y quienes los tienen a cargo, deben saber que la aparición de dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, pueden ser síntomas de una pancreatitis que requiere pronta evaluación médica. Si se realiza el diagnóstico de pancreatitis, se debe discontinuar el ácido valproico y establecer un tratamiento alternativo.

Existe evidencia que el uso de Acido Valproico puede originar algunas alteraciones hepáticas que puede ser desde leves a severas e incluso fatales. Estos incidentes han ocurrido usualmente durante los primeros seis meses de tratamiento. Una Hepatotoxicidad seria o fatal puede ser precedida por síntomas no específicos, tales como: pérdida del control de las convulsiones, malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómito.

Los pacientes deben ser evaluados por si presentan alguno de estos síntomas. Las pruebas de la función del hígado deben ser realizadas antes de la terapia y después, a intervalos frecuentes, especialmente durante los primeros seis meses. Los médicos no solo deben tomar en cuenta las pruebas bioquímicas, ya que éstas pueden no ser anormales en todos los casos, por lo que se debe también considerar los resultados de una cuidadosa historia médica y los exámenes físicos. Pueden ser de mayor riesgo los pacientes con terapias múltiples de anticonvulsivantes, los niños, aquellos individuos con desórdenes metabólicos congénitos, aquellos con convulsiones severas acompañadas con letargo mental y aquellos con alteraciones orgánicas del cerebro.

La experiencia clínica indica que los niños menores de 2 años tienen un riesgo considerablemente alto de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos que presenten las características antes mencionadas. Cuando el Acido Valproico es usado en este grupo de pacientes, se debe administrar con extrema precaución y como único fármaco. Los beneficios del control de las convulsiones deben ser considerados contra los riesgos que tiene el uso de Acido Valproico en estos individuos.

En individuos de mayor edad que el grupo anterior, la experiencia clínica indica que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente.

El fármaco debe ser discontinuado inmediatamente en presencia de una disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresa a pesar de la discontinuación de la droga.

La frecuencia de los efectos adversos (particularmente el incremento de las enzimas hepáticas) puede ser relacionada con la dosis. El beneficio del control de las convulsiones, mediante un aumento de la dosis, debiera, ser considerado frente a la posibilidad de una incidencia mayor de los efectos adversos.

El Acido Valproico es parcialmente eliminado en la orina como un Cetometabolito, el cual puede llevar a una falsa interpretación en las pruebas de Cetonuria.

Precauciones:

- Uso en el embarazo: :

De acuerdo a reportes publicados y no publicados, el Acido Valproico puede producir efectos teratogénicos, en hijos de mujeres que recibieron esta droga durante el embarazo.

Hay múltiples reportes en la literatura clínica, los cuales indican que el uso de drogas antiepilépticas durante el embarazo, resultan en una elevada incidencia de defectos en el niño al nacer. Sin embargo, los antecedentes son más extensos con respecto a trimetadiona, parametadiona, fenitoína y fenobarbital; los reportes indican una posible incidencia de defectos similares con el uso de otras drogas antiepilépticas. Por lo tanto las drogas antiepilépticas deben ser administradas a mujeres embarazadas, solamente si demuestran una necesidad esencial para el control de sus convulsiones.

La incidencia de defectos en el feto, pueden ser aumentadas en madres que reciben Acido Valproico durante el primer trimestre. Se ha estimado que el riesgo del Acido Vallproico en mujeres expuestas que tienen niños con Espina Bífida, es aproximadamente 1 a 2%. Este riesgo es similar en mujeres no epilépticas, quienes han tenido niños con defectos graves como: Anencefalia y Espina Bífida.

Los estudios con animales han demostrado también que el Acido Valproico indujo teratogenicidad. Estudios en ratas y mujeres, demostraron transferencia placentaria de la droga. Dosis mayores que 65 mg/kg/día dadas a ratas y ratones preñados, produjeron anomalías en el esqueleto del hijo, comprometiendo fundamentalmente costilla y vértebra. Dosis mayores que 150 mg/kg/día dadas a conejos preñados produjeron reabsorción fetal y (fundamentalmente) anomalías en los tejidos blandos del hijo.

En ratas se notó una demora en el comienzo del parto. El crecimiento postnatal y sobrevivencia de la progeie fueron afectados adversamente, particularmente cuando la administración de la droga cubrió la gestación completa y el primer período de la lactancia.

Las drogas antiepilépticas no debieran ser discontinuadas en pacientes en quienes la droga es administrada para prevenir convulsiones mayores, debido a la fuerte posibilidad de precipitar el status epiléptico, con hipoxia y amenaza de vida. En

casos individuales donde la severidad y frecuencia del desorden de convulsiones son tales y la eliminación del medicamento no causa una seria amenaza para el paciente, la discontinuación de la droga puede ser considerada antes y durante el embarazo. Sin embargo, no se puede decir con seguridad que incluso las convulsiones menores no ocasionan algunos riesgos al embrión en desarrollo o al feto.

El médico prescriptor debe reflexionar acerca de esas consideraciones el tratamiento o aconsejar a la mujer epiléptica fértil.

Fertilidad :

Estudios de toxicidad crónica en perros y ratas adultas demostraron reducida espermatogénesis y atrofia testicular, a dosis mayores que 200 mg/kg/día en ratas y mayores que 90 mg/kg/día en perros. Estudios de fertilidad segmento I, en ratas, han demostrado que en dosis hasta 350 mg/kg/día, por 60 días no afectan la fertilidad. El efecto de Acido Valproico en el desarrollo de estas pruebas y en la producción de espermios y fertilidad en humanos es desconocido.

Madres que Amamantan :

El Acido Valproico es excretado en la leche materna. Las concentraciones en la leche materna, que han sido reportadas, varían entre 1 y 10% de las concentraciones del suero.

No se sabe que efectos tendría esto en niños que amamantan. Se debe tener precaución al administrar Acido Valproico a mujeres que amamantan.

- El Acido Valproico no debe ser administrado en pacientes que presentan alguna enfermedad hepática o una disminución significativa de esta actividad. Existen informes de Hiperaminoacidemia con o sin letargo o coma, que puede estar presente en ausencia de pruebas para verificar el funcionamiento anormal del hígado. Si hay una elevación clínicamente significativa de los aminoácidos, el Acido Valproico debe ser discontinuado.
- Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de las plaquetas, y alteración de los parámetros de la coagulación, se recomienda practicar un recuento de plaquetas y pruebas de coagulación, antes de iniciar la terapia y a intervalos más o menos frecuentes. Se recomienda que los pacientes que están en tratamiento con Acido Valproico sean monitoreados antes de practicar algún tipo de cirugía, especialmente en lo que se refiere a recuento de plaquetas y parámetros de la coagulación. Si hay una clara evidencia de hemorragia, hematoma o un desorden de la hemostasis/coagulación, es un antecedente importante para reducir la dosis de Acido Valproico o discontinuar la terapia.

- Debido a que el Acido Valproico puede interactuar con otros fármacos antiepilépticos administrados conjuntamente, las determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos de los fármacos antiepilépticos usados en forma conjunta, son recomendadas especialmente durante la primera parte de la terapia.
- Debido a que el Acido Valproico puede producir una depresión del Sistema Nervioso Central, especialmente cuando se combina con otros depresores de este Sistema (Ej.: Alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no comprometerse en ocupaciones arriesgadas, tales como: manejar un automóvil y/o operar maquinaria peligrosa, hasta tener la seguridad que no presentan somnolencia al usar este fármaco.

Reacciones adversas:

Debido a que el Acido Valproico y sus derivados han sido usualmente utilizados con otros fármacos antiepilépticos, no es posible, en la mayoría de los casos, determinar si las siguientes reacciones adversas pueden ser atribuidas al fármaco solo, o a la combinación de varios.

Efectos Gastrointestinales:

Los informes de efectos secundarios más comunes al inicio del tratamiento son: náuseas, vómitos e indigestión. Estos efectos son usualmente pasajeros y raramente requieren discontinuar la terapia. Se han reportado diarreas, dolor abdominal y estreñimiento. También se ha reportado anorexia con pérdida de peso y un aumento del apetito con incremento del peso. La administración de Acido Valproico, en comprimidos con recubrimiento-entérico, puede reducir los efectos secundarios gastrointestinales.

Efectos en el Sistema Nervioso Central:

Se ha informado algunos efectos sedantes en pacientes que reciben Acido Valproico solo, pero se producen más a menudo en pacientes que reciben una terapia combinada. La somnolencia usualmente desaparece al reducir la medicación antiepiléptica combinada. Se han reportado también temblores en los pacientes que reciben Acido Valproico y puede estar relacionado con la dosis. Muy rara vez se ha informado de ataxia, dolor de cabeza, nistagmus, diplopía, asterixis, "manchas en los párpados", disartria, desvanecimiento y descoordinación. Casos de coma se han informado en pacientes que reciben Acido Valproico solo o en conjunto con Fenobarbital.

Efectos Dermatológicos:

Se ha observado en algunos individuos un aumento transitorio en la pérdida del cabello. Raramente se ha observado erupción cutánea y eritema multiforme.

Efectos Psiquiátricos:

Se han informado trastornos emocionales, depresión, psicosis, agresividad, hiperactividad y deterioro del comportamiento.

Efectos a nivel Músculo-esquelético:

Se ha observado debilidad muscular.

Efectos Hematológicos:

Se ha observado trombocitopenia.

El Acido Valproico inhibe la fase secundaria de la agregación de las plaquetas. Esto se puede reflejar en la alteración del tiempo de sangría. Se han informado también Petequias, formación de hematomas y hemorragias. Se ha reportado además leucopenia, eosinofilia, anemia y supresión de la médula ósea.

Efectos Hepáticos:

Son frecuentes elevaciones menores de las transaminasas (Ej.: SGOT - SGPT) y LDH y parecen estar relacionadas con la dosis. Ocasionalmente los resultados de las pruebas de laboratorio incluyen aumento plasmático de la bilirrubina hepática. Estos resultados pueden reflejar potencialmente una hepatotoxicidad seria.

Efecto Endocrino:

Se han presentado informes de menstruaciones irregulares y amenorrea secundaria, y en raras ocasiones informes de crecimiento de mamas y galactorrea en pacientes que reciben Acido Valproico y sus derivados.

Efecto Pancreático:

En pacientes que recibieron Acido Valproico y sus derivados existen informes de pancreatitis aguda, incluyendo en muy raras ocasiones casos fatales,

Efecto Metabólico:

Hiperaminoacidemia.

Se ha observado hiperglicemia y se ha asociado con resultados fatales en un paciente con hiperglicemia no cetónica pre-existente.

Se ha informado también que produciría irritación ocular.

Carcinogénesis:

Los estudios con Acido Valproico en roedores en altas dosis en el rango de 80 a 170 mg por kilo de peso corporal al día, por dos años, mostraron la aparición de una variedad de neoplasmas y un incremento en la incidencia de fibrosarcomas y la aparición de adenomas pulmonares benignos.

La relación de estos resultados en seres humanos es desconocido.

Genitourinarios : Enuresis

Mutagénesis:

Los estudios in vitro realizados no muestran evidencias que el Acido Valproico tenga un potencial mutagénico.

Otros Efectos Secundarios:

Edema en las extremidades.

Interacciones:

El Acido Valproico puede potenciar la actividad depresora del alcohol, en el Sistema Nervioso Central. La administración conjunta de Acido Valproico con fármacos que poseen un alto grado de enlace protéico (Ej.: aspirina, carbamazepina y dicumarol) puede resultar en una alteración de los niveles plasmáticos del fármaco. Existe evidencia que muestra que el Acido Valproico puede causar un aumento en los niveles séricos de Fenobarbital, disminuyendo el clearance no renal. Este fenómeno puede resultar en una depresión severa del Sistema Nervioso Central. En todos los pacientes que reciben una terapia conjunta con barbitúricos deben ser evaluados los niveles plasmáticos del barbitúrico y de acuerdo a los resultados disminuir la dosis de éste.

La Primidona es metabolizada a un barbiturato y por lo tanto, puede ocurrir una interacción similar o idéntica a la descrita.

Al usar en conjunto Acido Valproico y Fenitoína ha habido informes de eliminación de las convulsiones, y mejoría del estado epiléptico. La mayoría de los informes han hecho notar una disminución en la concentración total de fenitoína en el plasma. Las dosis de fenitoína deben ser ajustadas de acuerdo a la situación clínica individual.

El uso conjunto de Acido Valproico y Clonazepan, puede producir un status de "ausencia".

En los pacientes que reciben Acido Valproico y Etosuximida, especialmente junto con otros fármacos anticonvulsivantes, se deben monitorear los niveles sanguíneos, para observar si se producen alteraciones en las concentraciones plasmáticas de ambas drogas.

Se recomienda tener precaución cuando se administra Acido Valproico con fármacos que afectan la coagulación, Ej.: Aspirina, Warfarina, etc.

Vía de administración y dosis:

Se administra por vía oral.

Dosis usual en Adultos:

Anticonvulsivante

Monoterapia:

Las dosis iniciales son de 5 a 15 mg por kg de peso, al día. La dosis se incrementa a intervalos de una semana, en 5 a 10 mg por kg de peso, al día, de acuerdo a las necesidades y a la tolerancia.

Politerapia:

Las dosis iniciales son de 10 a 30 mg por kg de peso corporal, al día.

La dosis se incrementa a intervalos de una semana, en 5 a 10 mg por kg de peso corporal, al día, de acuerdo a las necesidades y a la tolerancia.

Si la dosis total diaria excede los 250 mg debería dividirse en dos o más tomas (usualmente cada 12 horas), disminuyendo la posibilidad de producir irritación gástrica.

Los pacientes geriátricos pueden requerir dosis más bajas.

Los individuos que toman medicamentos que provocan inducción enzimática a nivel hepático, pueden requerir una mayor dosis, dependiendo de la concentración plasmática.

Dosis límite en adultos:

No se deben prescribir dosis superiores a los 60 mg por kg de peso corporal, al día.

Dosis pediátricas:

Como anticonvulsivante en niños de 1 a 12 años de edad.

Monoterapia:

Las dosis iniciales son de 15 mg a 45 mg por kg de peso corporal, al día.

La dosis puede ser incrementada a intervalos de una semana en 5 a 10 mg por kg de peso corporal, al día, de acuerdo a las necesidades y a la tolerancia.

Politerapia:

Las dosis generalmente son de 30 a 100 mg por kg de peso corporal, al día.

Los ajustes en las dosis dependen de la respuesta clínica y de las concentraciones plasmáticas del anticonvulsivante.

Sobredosis:

Las sobredosis con Acido Valproico pueden producir un coma profundo.

Debido a que los comprimidos de Acido Valproico poseen recubrimiento entérico, el beneficio de un lavado gástrico o la inducción del vómito, variará según el tiempo desde que se haya ingerido el fármaco. Las medidas generales de ayuda debieran ser aplicadas con particular atención, a la mantención de una adecuada función urinaria.

En algunos trabajos clínicos se ha informado que la Naloxona revierte los efectos depresivos, en el Sistema Nervioso Central, cuando hay una sobredosis de Acido Valproico. Debido a que Naloxona puede teóricamente también anular los efectos antiepilépticos del Acido Valproico, este fármaco debe ser usado con precaución en casos de sobredosis.

Presentación:

Envases con 10, 20 y 30 con comprimidos recubrimiento entérico que contienen 200; 250; 400 ó 500 mg de ácido valproico, al estado de sal magnésica

Almacenamiento

Conservar en un lugar fresco y seco, fuera del alcance de los niños.

BIBLIOGRAFÍA

1. "AHSF Drug Information", copyright 1997
Gerald K. McEvoy, Pharm. D., Eds. The American Society of Health-system Pharmacists, United States of America, 1997, p. 1.663.
2. "Drug Information for the health care professional", USP DI, 17th Edition, Eds. Rand Mc.Nally, Massachusetts, 1997, p. 2.941.
3. "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Goodman and Gilman's, Ninth Edition, Eds. Mc.Graw-Hill, Health Professions Division, United States of America, 1996, p. 476.
4. "P.D.R. Physicians desk reference", 49 Edition, Copyright 1995, Eds. Medical Economics Data Production Company at Montvale, 1995, p. 514.