

FOLLETO DE INFORMACION MEDICA ATEMPERATOR GOTAS

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 inhibidor 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 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 pueden 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, puede ser aumentada en madres que reciben Acido Valproico durante el primer trimestre. Se ha estimado que el riesgo del Acido Valproico 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 progenie 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 proteico (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:

Atemperator gotas se administra por vía oral, previamente diluido en jugo de frutas o bebidas.

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.

Fórmula y Presentación:

Cada gota contiene 10 mg de Acido valproico (como valproato de sodio).

30 gotas (0,8 ml) contienen 300 mg de Acido valproico (como valproato de sodio).

Envase con 25 ml de solución para gotas.

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.

FOLLETO DE

INFORMACION MEDICA

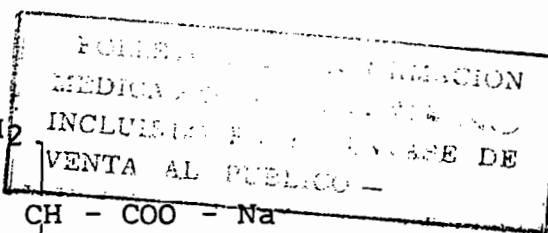
Instituto de Salud Pública
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas

TERAPIA ANTIEPILEPTICA

FOLIO 1000 - INFORMACION
MEDICAMENTOS - CONTROL NACIONAL
INCLUIDA EN LA CLASE DE
VENTA AL PUEBLO -

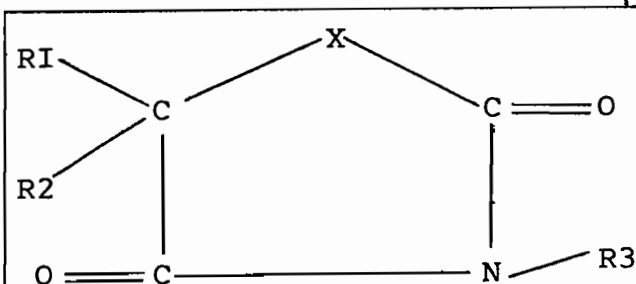
- Estructura química y metabolismo completamente diferentes a los de otros antiepilépticos.
- Modo de acción original en el Sistema Nervioso Central: aumenta por vía enzimática la concentración cerebral del GABA.
- Amplio espectro anticonvulsivante.
- Controla los trastornos conductuales y mejora el funcionamiento psíquico del paciente epiléptico.
- Potencia el efecto de otros anticonvulsivantes y corrige las manifestaciones tóxicas y el embotamiento causado por la terapia previa.
- Notable tolerancia biológica y hematológica.
- Efecto eutrófico en niños.

ESTRUCTURA QUIMICA Y METABOLISMO DIFERENTE



ATEMPERATOR GOTAS contiene el ácido dipropilacético (valpróico) al estado de sal sódica, ácido ~~graso de cadenas lineales simétricas,~~ lo que lo diferencia de los demás ~~antiepilepticos, que comparten~~ una misma estructura cíclica:

Instituto de Salud Pública
Departamento de Control Nacional
Sección registro de especialidades Farmacéuticas



ESTA COMPARACION SEÑALA LA DIFERENCIA FUNDAMENTAL ENTRE ATEMPERATOR Y LOS ANTIEPILEPTICOS DE PRESCRIPCION CONVENCIONAL.

X; Barbituratos: CO-NH-
Hidantoinatos: NH-
Oxazolidinadionas: O-
Succinimidaz: -CH₂-
Acetilureas: -NH₂-

La metabolización de ATEMPERATOR conduce a la formación de productos hidroxilados inactivos y atóxicos que se eliminan rápidamente por vía urinaria.

Además no estimula su propio metabolismo.

ACCION A NIVEL METABOLICO CELULAR

Instituto de Salud Pública
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas

ATEMPERATOR aumenta el contenido total de ácido gama-amino-butírico (GABA) en el cerebro y cerebelo, a través de una inhibición de la GABA - Transaminasa, enzima responsable de su degradación.

GABA es el único inhibidor fisiológico de las descargas pre y post-sinápticas aislado hasta ahora en el cerebro.

ATEMPERATOR normaliza la concentración cerebral de GABA en el paciente epiléptico y suprime la actividad neuronal anormal.

VENTA AL PÚBLICO

LOS ANTICONVULSIVANTES CLASICOS ACTUAN EN CAMBIO DEPRIMIENDO DE MODO MUY GENERAL EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, POR LO CUAL LAS DOSIS EFECTIVAS PRODUCEN EFECTOS SECUNDARIOS NEUROTOXICOS COMO DISMINUCION DE LA VIGILANCIA Y DEL RENDIMIENTO INTELECTUAL, ENTORPECIMIENTO Y SOMNOLENCIA.

EFECTO ANTICONVULSIVANTE EXPERIMENTAL DE
VENTA AL PÚBLICO

FORMULARIO PARA INFORMACION
MEDICAMENTOS
EXCIPIENTES
SE DE
VENTA AL PÚBLICO

La acción metabólica a nivel celular de ATEMPERATOR explica su efectividad sobre modelos de epilepsia que representan distintas formas clínicas y etiológicas.

ATEMPERATOR suprime la actividad convulsiva en los siguientes modelos experimentales:

- lesiones corticales por cobalto en gatos.
- electroshock máximo y de baja frecuencia.
- lesiones focales y electrodos implantados en núcleo amigdaliano, hipocampo y lóbulo temporal.
- convulsión por Metrazol en ratones.
- estimulación fótica en el mono Papio-Papio.
- administración intra-cisternal de l-glutamato.

Instituto de Salud Pública
Departamento de Control Médico al
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas

LOS ESTUDIOS EXPERIMENTALES DEMUESTRAN QUE ATEMPERATOR TIENE ACCION SOBRE UN AMPLIO ESPECTRO DE CRISIS COMICIALES Y UN INDICE TERAPEUTICO (DE₅₀/DL₅₀) SUPERIOR AL DE OTROS ANTICONVULSIVANTES.

INDICACIONES CLINICAS

Instituto de Salud Pública
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas

* Epilepsias generalizadas

- Tónica - clónica generalizada (Grand mal)
- Ausencia (Petit mal)
- Prevención de las convulsiones febriles.

* Epilepsias focales

- Epilepsia psicomotora
- Epilepsia Jacksoniana

FOLLETO PARA INFORMACIÓN
MEDICINA ESPECIALIZADA
INCLUIDO EN
VENTA AL POR MAYOR

* Epilepsias complejas

- Mixtas
- Síndrome de Lenox - Gastaut
- Síndrome de West

* Trastornos del carácter y de la conducta ligados a la epilepsia.

En ausencias (Petit mal) o para prevención de convulsiones febriles se emplea como única medicación. En crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas se emplea asociado a dosis de fenobarbital no mayores de 0,20 g. Puede asociarse también a cualquier otro anticonvulsivante.

ATEMPERATOR TIENE UN AMPLIO ESPECTRO DE INDICACIONES CLINICAS, COMO MEDICACION UNICA O ASOCIADA A OTROS ANTICONVULSIVANTES.

FOLLETO PARA INFORMACION
MEDICAMENTOS QUE SE VENDEN
INCLUIDOS EN EL PLAN DE
VENTA

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Instituto de Salud Pública
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas

ATEMPERATOR puede adicionarse ~~sin dificultades a cualquier~~ otra terapia anticomicial o psicofarmacológica, ajustando su dosis de acuerdo a la respuesta clínica.

Aumenta el efecto anticonvulsivante e hipnótico del feno - barbital, favoreciendo así una notable reducción de la dosis de los barbituratos.

Potencia el efecto clínico de neurolépticos y antidepresivos tricíclicos y del tipo inhibidores de MAO.

ATEMPERATOR[®]

BIBLIOGRAFIA

ESTUDIOS CLINICOS:

- 19.- CARRAZ G. y cols.: "Communication a propos des premiers essais cliniques sur l'activité anti-épileptique de l'acide n-dipropylacétique".
Ann. Med. Psychol. 122:577, 1964.
- 20.- CARRAZ G. y cols.: "A propos de deux nouveaux anti-épileptiques de la série n-dipropylacétique".
L'Encéphale 54: 458, 1965.
- 21.- CARRAZ G. y cols.: "Effets hépatoprotecteurs et hépatorégénérateurs des molécules di-n-propylacétiques".
Thérapie 22: 631, 1967.
- 22.- CAVAZZUTI G.B. y cols.: "L'acido dipropilacetico nel trattamento della epilessia infantile".
Neuropsychiatr. Infant. 126: 650, 1971.
- 23.- DE BOLLÉY D. y cols.: "Résultats expérimentaux et cliniques d'un nouvel antiépileptique: Di-n-propylacetato (DPA)".
Acta Neurol. Belg. 69: 914, 1969.
- 24.- FORSTER C. "Antikonvulsive Behandlung mit Dipropyllessigsäure im Kindesalter".
Muench. Med. Wochenschr. 114: 399, 1972.
- 25.- GRAM L. y cols.: "Valproate sodium: a controlled clinical trial including monitorin of drug levels".
Epilepsia 18:141, 1977.
- 26.- JEAVONS P. M. y cols.: "Sodium valproate in treatment of epilepsy".
Br. Med. J. 2: 584, 1974.
- 27.- KERFRIDEN P. y cols.: "L'expérience de Toul-C'hoat: le Dépakine dans le traitement des enfants épileptiques. Observations longitudinales de 74 enfants".
Press Med. (Paris) 78: 1943, 1970.
- 28.- KLOTZ F. "Symposium on dipropylacetic acid",
Frankfurt, Abril 1974.
Labaz G.m.b.H., Dusseldorf, Alemania Federal.
- 29.- KUGLER J. y cols.: "Behandlung therapieresistenter Epilepsien mit Dipropylacetat".
Muench. Med. Wochenschr. 115: 1103, 1973.
- 30.- MARLOT F. "Observations cliniques sur l'effet de l'acide dipropylacétique dans les manifestations épileptiques et caractérielles".
Rev. Neuropsychiatr. Infant. 18: 269, 1970.
- 31.- MATTHES A. y cols.: "Klinische Erfahrungen mit einem neuen Antiepileptikum; Dipropyllessigsäure".
Dtsch. Med. Wochenschr. 96: 63, 1971.
- 32.- MEINARDI H. "Clinical trials of antiepileptic drugs".
Psychiatr. Neurol. Neurochir. 74: 141, 1971.
- 33.- MIRIBEL J. y cols.: "Modifications électroencéphalographiques chez des enfants épileptiques traités par le Dépakene".
Rev. Neurol. 119: 313, 1968.
- 34.- MORICE J. y cols.: "Notre expérience du dipropylacétate de sodium en thérapeutique neuro-psychiatrique ambulatoire".
Thérapie 23: 971, 1968.
- 35.- PENIN H. "Symposium on dipropylacetic acid".
Frankfurt, Abril 1974.
Labaz G.m.b.H., Dusseldorf, Alemania Federal.
- 36.- SCHAEFER J. y cols.: "Erfahrungen mit Dipropylacetat in der Behandlung therapieresistenter erwachsener Anfallskranker".
Med. Welt 25: 561, 1974.
- 37.- SIMON D. y cols.: "DPA in the treatment of epilepsy".
Epilepsia 16: 549, 1975.
- 38.- SOMMERBECK K. W. y cols.: "Valproate sodium: evaluation of so-called psychotropic effect. A controlled study".
Epilepsia 18: 159, 1977.
- 39.- SUZUKI M. y cols.: "A double blind comparative trial of sodium dipropylacetate and ethosuximide in children with special emphasis on pure petit mal seizures".
Med. Prog. 82: 470, 1972.
- 40.- VOELZKE E. y cols.: "Dipropylacetate in the treatment of epilepsy".
Epilepsia 14: 185, 1973.

BIBLIOGRAFIA

FARMACOLOGIA Y FARMACODINAMICA:

- 1.- CARRAZ G. y cols.: "Approches dans la pharmacodynamie biochimique de la structure n- dipropylacetique".
Thérapie 20: 419, 1965.
- 2.- FERRANDES B. y cols.: "Metabolism of Valproate Sodium in rabbit, rat, dog and man".
Epilepsia 18: 169, 1977.
- 3.- LEBRETON S. y cols.: "Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique".
Thérapie 20: 451, 1964.
- 4.- MEUNIER G. y cols.: "Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique".
Thérapie 18: 435, 1963.
- 5.- PATRY G. y cols.: "Action de l'acide dipropylacétique chez le Papio Papio photosensible".
Can. J. Physiol. Pharmacol. 49:568, 1971.
- 6.- SCHOBEN F. y cols.: "Pharmacokinetics of distribution and elimination of sodium di-n-propylacetate in mouse and dog".
Pharm. Weekbl. 109:3, 1974.
- 7.- SHUTO K. y cols.: "Pharmacologic studies on sodium dipropylacetate. Anticonvulsant activities and general pharmacologic actions".
Pharmacometrics 4: 937, 1970.
- 8.- WIECHERT P. "Pruefung von Di-n-propylazetat auf antikonvulsive Wirkung im Tierexperiment".
Zentralbl. Pharm. 111: 899, 1972.
- 9.- WULFF K. y cols.: "Clinical pharmacological aspects of valproate sodium".
Epilepsia 18: 149, 1977.

MECANISMO DE ACCION:

- 10.- ELLIOT K.A.C. y cols.: "Factor I inhibitory factor from brain assay condition in brain stimulating and antagonizing substances".
The J. of Neurobioch. 1956 (1): 181.
- 11.- ESSIG C.I. "Relation of brain GABA to barbiturate abstinence convulsions".
Arch. Int. de Pharmacodynamie et de Thérapie 176: 97, 1968.
- 12.- GODIN Y. y cols.: "Effects of di-n-propylacetate, an anticonvulsive compound, on GABA metabolism". J. Neurochem. 16: 869, 1969.
- 13.- MAE O.C. y cols.: "Interactions between gamma-aminobutyric acid and guanosine cyclic 3', 5'-monophosphate in rat cerebellum".
Mol. Pharmacol. 10: 736, 1974.
- 14.- MANDEL P. "Effects of n-di-propylacetate, an anticonvulsive compound, on the GABA metabolism".
J. Neurochem. 16: 869, 1969.
- 15.- MUTANI R. y cols.: "Azione antiepilettica del sale di sodio dell' acido n-dipropylacetico. Studio sperimentale sul gatto".
Rev. Patol. Nervosa e Mentale 59: 24, 1968.
- 16.- ROBERTS E. y cols.: "Biochemical-physiological correlation in studies of the gamma-aminobutyric acid system".
Brain Res. 8: 1, 1968.
- 17.- SIMLER S. y cols.: "Effect of sodium n-dipropylacetate on audiogenic seizures and brain gamma-aminobutyric acid level".
Biochem. Pharmacol. 22: 1701, 1973.
- 18.- WOODBURY D. M. y cols.: "The effects of pharmacologic agents on the nervous system".
Braceland, William and Wilkins.
BALTIMORE, 1959, p.p. 24-56.