
ATEMPERATOR®

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

Tabletas con capa entérica

(Valproato de magnesio)

ATEMPERATOR®

1, 2, 3, 5, 7

Solución

(Valproato de magnesio)

ATEMPERATOR® "S"

1, 2, 3, 4, 6, 7

Suspensión

(Valproato de magnesio)

ATEMPERATOR®

LP 600 1, 2, 3, 4, 5, 7

Tabletas con capa entérica

(Valproato de magnesio)

ATEMPERATOR®

PEDIÁTRICO 1, 2, 4, 5, 7

Solución pediátrica

(Valproato de magnesio)

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

ATEMPERATOR®:

Cada TABLETA con capa entérica contiene:

Valproato de magnesio.....400 mg y 500 mg

Excipiente, c.b.p. 1 tableta con capa entérica.

ATEMPERATOR® PEDIÁTRICO:

Cada 100 mL de SOLUCIÓN PEDIÁTRICA contienen:

Valproato de magnesio.....10 g

Vehículo, c.b.p. 100 mL.

ATEMPERATOR®:

Cada mL de SOLUCIÓN contiene:

Valproato de magnesio.....200 mg

Vehículo, c.b.p. 1 mL.

ATEMPERATOR® "S":

Cada 100 mL de SUSPENSIÓN contienen:

Valproato de magnesio.....4 g

Vehículo, c.b.p. 100 mL

ATEMPERATOR® LP 600:

Cada TABLETA con capa entérica contiene:

Valproato de magnesio.....600 mg

Excipiente, c.b.p. 1 tableta con capa entérica.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Valproato de magnesio es un antiepiléptico de amplio espectro, que ha demostrado su eficacia, tanto en niños como en adultos en el control de las crisis generalizadas (tónicas, clónicas, tónico-clónicas, mioclónicas, ausencias, atónicas y espasmos infantiles) y parciales (simples, complejas y secundariamente generalizadas), tanto en monoterapia como en terapia combinada.

Valproato es el medicamento de elección en síndromes epilépticos que cursan con ausencias (epilepsia de ausencias infantiles y juveniles), mioclonías (epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia de ausencias mioclónicas), epilepsias fotosensibles y aquellas que cursan con múltiples tipos de crisis como las encefalopatías epilépticas (síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet, epilepsia con crisis mioclono-astáticas).

También está indicado en los casos de crisis febriles atípicas.

Además de lo anterior, en adultos está indicado para:

Manía: ATEMPERATOR® es útil en el episodio maniaco asociado con la enfermedad bipolar.

Migraña: ATEMPERATOR® está indicado para la profilaxis de las cefaleas de tipo migraña.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS: Tiene diversas propiedades farmacológicas que lo hacen diferente a otros anticonvulsivos. Entre ellas presenta un efecto antianóxico a nivel periférico que se opone a la inactivación del metabolismo muscular y a la apnea provocadas por la convulsión. Es totalmente diferente a los otros medicamentos empleados en el tratamiento de la epilepsia, comenzando por su estructura química que no tiene ningún radical ureido, los responsables de la depresión del sistema nervioso central.

El valproato de magnesio se absorbe rápidamente después de su administración oral. Su absorción lleva de 30 minutos a 1 hora tratándose de tableta o de solución, pero la tableta con capa entérica se lleva más tiempo (2 a 8 horas) en absorberse. La biodisponibilidad del valproato es cerca de 100%. Los niveles sanguíneos pico se obtienen en 1 a 2 horas, tratándose de tabletas normales, y de 3 a 12 horas en las tabletas con capa entérica, después de su administración.

Después de una dosis única los niveles séricos máximos de valproato (expresados en mcg/mL) corresponden a 6 o 7 veces la dosis ingerida (expresada en mg/kg).

La distribución del valproato se limita primeramente al líquido extracelular y a la circulación. La penetración a los tejidos es muy limitada. El volumen aparente de distribución del valproato es entre 0.1 y 0.4 l/kg. El líquido cefalorraquídeo en el hombre contiene niveles de valproato similares a los niveles hemáticos, mientras que los niveles en tejido cerebral varían entre 6.8% y 27.9% de los niveles plasmáticos.

La vida media encontrada del valproato es entre 8 y 15 horas, aunque hay estudios en los que se le encuentra una vida media de 15 y 17 horas. La vida media puede variar con la edad y, sobre todo, se reduce en aquellos pacientes que están recibiendo más de un medicamento.

El valproato disminuye de la sangre de manera biexponencial indicando un modelo de dos compartimientos farmacocinéticos. La vida media terminal parece ser de 15 a 17 horas y es independiente de la dosis administrada. Sin embargo, la farmacocinética de la primera fase de eliminación es dependiente de la dosis. La vida media de esta fase es más corta para dosis altas de valproato que para dosis bajas.

Se ha encontrado que cerca del 90% del valproato se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. La fracción unida a alfa y gammaglobulinas es pequeña. El valproato se une a dos sitios de saturación de proteínas, uno de afinidad alta y otro de afinidad baja. La unión a las proteínas del valproato se traduce en una retención del medicamento por más tiempo y su inactivación temporal. El valproato libre tiene actividad farmacológica, puesto que solamente la forma libre se difunde en el cerebro.

Es recomendable llevar a cabo un análisis del nivel de albúmina sanguínea antes de comenzar el tratamiento antiepiléptico con valproato.

El valproato puede ser desplazado de su unión a proteínas por sustancias competitivas de los mismos sitios, como sucede con ácidos grasos, bilirrubina, ácido úrico, y algunos medicamentos como el ácido acetilsalicílico, clofibrato y fenilbutazona. El valproato también compete con la unión a proteínas con otros medicamentos, principalmente anticonvulsivos como la difenilhidantoína.

Biotransformación: La biotransformación se realiza, como en la mayoría de los fármacos, en el hepatocito después de reabsorberse en el túbulo renal. Luego, siguen dos fases: La primera es la oxidación, por lo cual su estructura se hace más polar e hidrosoluble, después viene la segunda, que consiste en glucuronidación.

La oxidación se efectúa en las mitocondrias. Cuando la dosis es baja (5 mg por kg/día) se realiza la β -oxidación; la ω -oxidación son vías alternativas de menor importancia. Se conocen varios metabolitos (diecisiete) del ácido valproico que han sido identificados por cromatografía de gas-líquido y por espectrometría de masa. Los principales son: El valproato de glucurónido, el ácido-2-propil-2-pentanoico, el ácido-2-propil-hidroxipentanoico, el ácido-2-propil-4-pentanoico y el 2-propil-3-exo-pentanoico, que tienen actividad equivalente a 15% de la del ácido valproico.

La glucuronidación es la principal vía metabólica del valproato. Se realiza en el retículo endoplásmico. Una vez conjugado se excreta rápidamente por la orina. Cerca del 70% de la dosis administrada se elimina por esta vía.

Farmacodinamia: Se sabe que la epilepsia se debe a descargas neuronales exageradas en las cuales hay una disminución importante del GABA (ácido gamma-aminobutírico), principal neuroinhibidor del SNC. Independientemente de la etiología de la epilepsia, los niveles del GABA se encuentran disminuidos.

Existen algunos datos probados y otros aún en estudio sobre el mecanismo de acción del valproato de magnesio. El ácido valproico puede administrarse bajo las siguientes formas: Como sal sódica, magnésica y ácida, es decir, ácido valproico como tal. Cualquiera que sea la forma de administración su absorción es, para unos, total y, para otros, casi total (más del 90%).

De estas formas, la que menos molestias gástricas ocasiona es la magnésica o la farmacéutica (tabletas o tabletas con capa entérica).

Refuerza la actividad de otros antiepilépticos, como el fenobarbital, sin potenciar su efecto hipnótico, la carbamacepina y la difenilhidantoína.

Su principal acción farmacológica se manifiesta en el tratamiento de la epilepsia. ATEMPERATOR® está considerado como antiepiléptico mayor, es decir, tiene un espectro antiepiléptico amplio que permite su utilización para el tratamiento de crisis generalizadas y crisis parciales. Estudios recientes han demostrado que el ácido valproico es más eficaz cuando se administra bajo la forma magnésica que como sódica o ácida, y presenta menores efectos secundarios.

Algunos autores han demostrado que el valproico por sí mismo inhibe la descarga neuronal y, en ocasiones, potencializa las acciones inhibitorias del GABA sobre la descarga neuronal. La teoría más ampliamente aceptada es que el ácido valproico refuerza el efecto inhibitorio del GABA a través de un aumento de la síntesis o una disminución de la degradación de este neurotransmisor. Hay mayores evidencias en favor del aumento de los niveles del GABA en el cerebro, por medio de la acción inhibitoria del valproato sobre la enzima GABA transaminasa.

También se considera que el valproato actúa sobre la neurona de modo directo y al mismo tiempo aumenta la cantidad de GABA cerebral. Se ha encontrado también que el valproato actúa en los receptores post-sinápticos aumentando en ese lugar la acción inhibitoria del GABA.

El valproato de magnesio hace disminuir los niveles de aspartato cerebral con aumento de GABA, protegiendo al paciente contra crisis audiogénicas.

El mecanismo por el cual el ácido valproico actúa como profiláctico en la migraña no está bien establecido. Este fármaco al ser GABA adrenérgico y tener acción sobre los receptores GABA, incluyendo aquellos del rafe dorsal, provoca una disminución de la descarga de las neuronas serotoninérgicas, previniendo la vasodilatación observada en las crisis de migraña.

Estos efectos antimigrañosos, también pueden estar relacionados con la reducción de la hiperexcitabilidad ocasionada por el glutamato.

Estudios recientes han demostrado que existe disminución del magnesio en plasma, saliva y eritrocitos, en pacientes con migraña; esta disminución del ion juega un papel importante en los mecanismos fisiopatológicos, induciendo en las crisis migrañosas (vasoconstricción) depresión de la onda de propagación cortical, disminución de la neurotransmisión central e hiperagregación.

CONTRAINDICACIONES: Idiosincrasia al valproato de magnesio. No deberá administrarse en pacientes con enfermedad o disfunción hepática, así como tampoco durante el primer trimestre del embarazo.

PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: No deberá usarse durante el primer trimestre del embarazo. En vista de que se han reportado algunos casos de hepatotoxicidad, se sugiere realizar pruebas de función hepática antes del tratamiento y dos meses después de que este se establezca.

La dosis del medicamento deberá reducirse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, ya sea sospechada o aparente.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Las que más comúnmente se han observado, sobre todo al inicio del tratamiento, son náuseas, vómito o indigestión; estos efectos son leves y transitorios.

Se ha observado también diarrea, cólico abdominal y, en ocasiones, constipación. Algunas veces anorexia, pérdida o aumento de peso, pérdida de cabello, trombocitopenia, defectos en la agregación plaquetaria, sedación ocasional, alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático (TGO, TGP, fosfatasa alcalina) y lesión hepática.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: Está plenamente demostrado que el valproato de magnesio potencializa el efecto anticonvulsivante del fenobarbital, por lo cual debe reducirse la dosis del valproato o fenobarbital hasta lograr el control de una crisis.

Aunque potencializa su efecto antiepiléptico, no aumentó el efecto hipnótico del fenobarbital.

Cuando se administra con difenilhidantoína, disminuyen los niveles séricos de esta última, porque la afinidad del valproato hacia las proteínas es mayor que la de la difenilhidantoína que se ve desplazada.

Sin embargo, esto trae consigo un incremento de la fracción libre de difenilhidantoína y un aumento en la depuración hepática; como consecuencia de esto, pueden presentarse efectos tóxicos que son debidos no al valproato sino a la difenilhidantoína.

Si se administran juntos durante el embarazo puede aumentar la incidencia de malformaciones congénitas, descritas en el síndrome feto-hidantoína: Paladar hendido, labio leporino, malformaciones cardíacas, hipoplasia digital y displasia de uñas. Con la etosuccimida, el valproato inhibe su metabolismo, produciendo un descenso hasta del 53% del nivel sérico de succimida.

Si se agrega valproato a la carbamazepina, se ha observado sedación, diplopía y somnolencia; efectos transitorios que se eliminan reduciendo o quitando la carbamazepina de su ligadura a las proteínas, por parte del valproato.

Lo mismo sucede cuando se emplea valproato con otros medicamentos que tienen gran afinidad por las proteínas, como los anticoagulantes.

También los otros medicamentos pueden ejercer algún efecto sobre el valproato.

El fenobarbital, la difenilhidantoína y la carbamazepina inducen el metabolismo del ácido valproico. En ocasiones es tan fuerte este efecto que no pueden obtenerse niveles plasmáticos óptimos del valproico. La aspirina y la fenilbutazona desplazan el ácido valproico de su unión con las proteínas, lo que puede traducirse en aumento de la depuración plasmática.

Cuando se administra ácido valproico con alimentos, éstos no influyen en la cantidad de absorción, solamente retardan el tiempo de absorción del valproato.

La asociación con otros antiepilépticos requerirá ajustar la dosis de cada uno de los medicamentos empleados, para evitar la aparición de efectos indeseables.

En caso de asociarse con fenobarbital, la dosis del barbitúrico no debe exceder de 200 mg al día, porque el valproato de magnesio (ATEMPERATOR) potencializa la acción del barbitúrico.

El ácido valproico se une fuertemente a las proteínas, por lo que puede desplazar a otros fármacos que tienen la misma propiedad y deberá tomarse en cuenta en pacientes con alteraciones hepáticas, hematológicas y en diabéticos.

ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO: Se presenta hiperamonemia (no importante debido al beneficio que se recibe con el tratamiento del ácido valproico).

Pueden presentarse alteraciones en la coagulación, principalmente trombocitopenia. Se observa una elevación de transaminasa glutámicooxalacética y glutamicopirúvica.

Puede incrementar los niveles en sangre de fenobarbital y originar una depresión severa a nivel del SNC cuando se administra simultáneamente.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: De todos los antiepilépticos usados, la primidona y el fenobarbital son los que tienen mayor riesgo teratológico, un poco menos la difenilhidantoína; la carbamazepina y el ácido valproico no tienen significación estadística.

No existen reportes que señalen algún efecto del valproato sobre la fertilidad o sobre efectos carcinógenos.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos:

Crisis convulsivas epilépticas: La dosis recomendada en adultos es de 15 mg/kg/día, aumentando semanalmente 10 mg/kg/día hasta controlar las convulsiones o cuando aparezcan efectos secundarios que impidan mayores aumentos. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

Fase maníaca en el trastorno bipolar: Se recomienda una dosis inicial de 800 mg al día en dosis dividida. La dosis debe ser aumentada tan rápido como sea posible para alcanzar la mínima dosis terapéutica que produzca el efecto deseado o alcanzar las concentraciones plasmáticas de 50 a 100 µg/mL. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

Migraña: En casos de migraña se recomienda 1,000 a 1,500 mg/día repartidos en 2 o 3 tomas en 24 horas. El tratamiento debe iniciarse en ausencia de la fase aguda y podrá ser hasta por seis meses.

Se recomienda la vigilancia semestral de las funciones hepática y renal.

Conviene iniciar el tratamiento con 1,000 mg al día, repartidos en 2 a 3 tomas e ir incrementando esta dosis de acuerdo a la respuesta terapéutica. En caso de que durante el tratamiento aparezcan cuadros agudos de migraña, deberá indicar al paciente el tratamiento analgésico específico y no suspender el tratamiento con ATEMPERATOR®. Las formas farmacéuticas líquidas y los supositorios son útiles para pacientes adultos con dificultad para deglutir sólidos orales.

Con las dosis recomendadas para el manejo de la epilepsia y para la profilaxis de la migraña se mantienen los niveles séricos del fármaco dentro del rango terapéutico (50 a 100 µg/mL).

Cuadro posológico:	
Crisis convulsivas epilépticas	Adultos: 10-15 mg/kg/día aumentando 5-10 mg/kg/día cada semana. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.
Profilaxis de la migraña	Dosis recomendada: 800 a 1,600 mg/día repartidos en dos a tres tomas. ATEMPERATOR® Tabletas 500 mg. Se recomienda un esquema de 1-1 o 1-1-1. Dosis alcanzada de 1,000 a 1,500 mg/24 horas. ATEMPERATOR® 400 Tabletas 400 mg. Se recomienda un esquema de 1-1-1 o 2-2. Dosis alcanzada de 1,200 a 1,600 mg/24 horas.
Enfermedad bipolar	Dosis recomendada: 800 a 1,600 mg/día repartido en dos a tres tomas (véanse Esquemas de combinaciones posibles en migraña).
Adultos con dificultad para deglutir o impedimento para la vía oral	Dosis recomendada: 800 a 1,600 mg/día repartido en dos a tres tomas. ATEMPERATOR® Supositorios 400 mg. Se recomienda un esquema de 1-1 o 1-1-1. Dosis alcanzada de 800 a 1,200 mg/24 horas.

Niños: La dosis recomendada en niños es de 15 mg/kg/día, aumentando semanalmente 10 mg/kg/día hasta controlar las convulsiones o cuando aparezcan efectos secundarios que impidan mayores aumentos. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día, debiendo cuidarse el hecho de que no se rebasen los 1,200 mg, que corresponden a una dosis de adulto.

Solución pediátrica (pipeta dosificadora) 100 mg/mL Frasco con 100 mL	0-20 kg lactantes y niños de hasta seis años: 1-2 mL por cada 3 kg/peso/día (dividido cada 8 h)	Niños de 3 kg: 0.3-0.3-0.3 mL. Niños de 9 kg: 1-1-1 mL.
Solución (con gotero 1 mL = 40 gotas) 200 mg/mL Frasco con 40 mL	10-15 kg preescolares y hasta cuatro años: 6-12 gotas por kg/peso/día (dividido cada 8 h)	Niños de 12 kg: 24-24-24 gotas.
Suspensión (con jeringa dosificadora) 40 mg/mL Frasco con 100 y 140 mL	10-40 kg preescolares y escolares: 1 mL por kg/peso/día (dividido cada 8 h)	Niños de 15 kg: 5-5-5 mL. (una cucharadita cafetera = 5 mL).

SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: Manifestaciones y manejo (antídotos): La DL50 del ácido valproico se encontró de 1,000 a 2,000 mg/kg.

Esto sugiere que deberían tomarse demasiadas tabletas y aún así no se llegaría hasta la DL50.

Cuando por cualquier razón se excede la ingesta del valproato, muy por arriba de la dosis prescrita, pueden presentarse molestias gastrointestinales y depresión del SNC, manifestadas como temblor, debilidad, ataxia, pérdida del reflejo extensor y sueño. Pudiera presentarse degeneración grasa hepática en aquellas personas con algún padecimiento hepático preexistente.

Cuando se administra valproato con algún otro fármaco, los signos tóxicos dependerán del grado de afinidad a las proteínas del otro medicamento. Así, por ejemplo, en caso de sobredosis del ácido valproico (36 g) tomado con fenobarbital (1 g) y fenitoína (300 g) se ha reportado coma.

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO: Consérvese en lugar fresco y seco.

Leyendas de protección: Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. No se administre durante el primer trimestre del embarazo. Si se administra junto con fenobarbital, deberá reducirse la dosis de este último. En pacientes diabéticos puede dar falsos-positivos para las cetonas. Deberá usarse con precaución en pacientes que estén utilizando anticoagulantes. Debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática preexistente.

PRESENTACIONES: ATEMPERATOR® **Tabletas** con capa entérica: Caja con 20 **tabletas** de 400 mg. Caja con 20 **tabletas** de 500 mg.

ATEMPERATOR® **Solución:** Caja con un frasco con 40 mL con gotero.

ATEMPERATOR® "S" **Suspensión:** Caja con un frasco con 100 mL y 140 mL con cucharita dosificadora de 5 mL.

ATEMPERATOR® LP 600 **Tabletas** con capa entérica: Caja con 20 tabletas de 600 mg.

ATEMPERATOR® PEDIÁTRICO: Caja con un frasco con 100 mL (100 mg/mL) y pipeta dosificadora.

Comercializado por:

LABORATORIOS BAGÓ S.A.