

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CRIAM® (valproato de magnesio)
Forma farmacéutica:	Tableta entérica
Fortaleza:	200 mg
Presentación:	Estuche por 4 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas entéricas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	EUROTRADE WORLD COMMERCE S.L, LA HABANA, CUBA.
Fabricante, país:	PSICOFARMA, S.A. DE C.V, CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO.
Número de Registro Sanitario:	M-11-184-N03
Fecha de Inscripción:	18 de octubre 2011
Composición:	
Cada tableta entérica contiene:	
Valproato de magnesio	200,00 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

CRIAM® es un fármaco antiepiléptico cuya característica esencial es su amplio espectro de acción anticonvulsivante. CRIAM® es útil en pacientes con tratamiento de las ausencias simples y complejas y en la epilepsia mioclónica, especialmente en niños cuya sintomatología es resistente a otros anticonvulsivos. Puede emplearse solo o combinado con otros antiepilépticos, en las epilepsias generalizadas tónico clónicas y crisis parciales.

CRIAM® está indicado en el tratamiento de las crisis generalizadas convulsivas y no convulsivas, epilepsia de Janz, crisis unilaterales y en la disfunción cerebral mínima.

CRIAM® está indicado para la profilaxis de la cefalea migrañosa.

CRIAM® está indicado también para el tratamiento de los episodios de manía, asociados al trastorno bipolar.

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. 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.

Precauciones:

La asociación con otros antiepilépticos requerirá ajustar las 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 por día por que el valproato de magnesio (CRIAM®) potencializa la acción del barbitúrico.

Cuando se administre concomitantemente con fenobarbital, deberá reducirse la dosis de este último por la potenciación que sufre su efecto con el ácido valproico.

En vista de que se han reportado algunos casos de hepatotoxicidad, se sugiere practicar pruebas de función hepática antes del tratamiento y dos meses después de que éste se establezca.

La dosis del medicamento deberá reducirse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, ya sea sospechada o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de discontinuarse el medicamento, por lo que el valproato no ha sido la causa.

Por lo anterior, el beneficio obtenido al aumentar el control de las crisis, mediante el incremento de la dosis, debe valorarse frente al riesgo de aumentar las reacciones secundarias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver precauciones.

Efectos indeseables:

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 han observado también diarrea, cólico abdominal y en ocasiones constipación. Algunas veces anorexia, pérdida de peso 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.

Posología y método de administración:

CRIAM® sólo se administra por vía oral.

La dosis recomendada tanto niños como 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. Con las dosis recomendadas, para el manejo de la epilepsia, se mantienen los niveles séricos del fármaco dentro del rango terapéutico (50 a 100 mcg/ml).

En casos de migraña se recomienda 1,000 a 1,500 mg/día repartidos en dos o tres tomas en 24 horas. El tratamiento debe iniciarse en ausencia de la fase aguda y podrá ser hasta por 6 meses. Se recomienda el monitoreo semestral de las funciones hepáticas y renal.

Conviene iniciar el tratamiento con 1,000 mg al día, repartidos en dos a tres tomas e ir incrementando esta dosis de acuerdo la respuesta terapéutica. En caso de que durante el

tratamiento aparezcan cuadros agudos de migraña, deberá indicar al paciente el tratamiento con CRIAM®. En niños con migraña no se ha ensayado el tratamiento profiláctico con valproato de magnesio, por lo que no se recomienda. Ante tal situación, las formas farmacéuticas líquidas serían útiles para pacientes adultos con dificultad para deglutir sólidos orales. Con las dosis recomendadas, para el manejo de la epilepsia, y de la Profilaxis de la migraña mantienen los niveles séricos del fármaco dentro del rango terapéutico (50 a 100 mcg/ml).

En episodios de manía se recomienda una dosis inicial de 750 mg diariamente en dosis divididas. La dosis debe ser aumentada tan rápido como sea posible para alcanzar la menor dosis terapéutica que produzca el efecto clínico deseado o el rango deseado de las concentraciones plasmáticas (50 a 100 mcg/ml).

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Está plenamente demostrado que el valproato de magnesio potencializa el efecto anticonvulsionante 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 aumenta 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; debido a 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 fetohidantoína: 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 de unirse a 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.

ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

Se presenta hiperamonemia (no es 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.

Pueden incrementar los niveles en sangre de fenobarbital y originar una depresión severa a nivel del S.N.C. cuando se administra simultáneamente.

Uso en Embarazo y lactancia:

No deberá usarse durante el embarazo.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Los pacientes bajo tratamiento no deben conducir vehículos u operar maquinarias ya que puede causar somnolencia.

Sobredosis:

La DL₆₀ del ácido valproico se ha calculado de 1,000 a 2,000 mg/kg. Esto sugiere que deberían tomarse demasiadas tabletas y aun así no se llegaría hasta la DL. Cuando por cualquier razón se excede la ingesta del valproato, muy por arriba de la dosis prescrita, pueden presentarse molestias gastrointestinales y depresión del S.N.C. manifestadas como temblor, debilidad, ataxia, pérdida del reflejo extensor y sueño.

Pudiera presentarse degeneración grasa hepática en aquellas personas con algún padecimiento 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 de ácido valproico (3600 mg) tomando con fenobarbital (1000 g) y fenitoína (300 mg) se ha reportado coma.

Propiedades farmacodinámicas:

El ácido valproico ha mostrado, a través de su empleo, un efecto ansiolítico debido a su acción gabaérgica. Refuerza la actividad de otros antiepilépticos, como fenobarbital, carbamazepina y difenilhidantoína sin potenciar su efecto hipnótico:

Su principal acción farmacológica se manifiesta en el tratamiento de la epilepsia. CRIAM® está considerado como un 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 menos 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 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 un 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 audiógenas.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Tiene diversas propiedades farmacológicas que lo hacen diferente a otros antiepilépticos. 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 ureído, los responsables de la depresión del sistema nervioso central.

El ácido valproico es un ácido graso que se ve influido en su metabolismo por varios factores como la edad, la dieta, la posología y la presencia de otros medicamentos. Es metabolizado casi por completo antes de su excreción, solamente el 1 al 3% de la dosis administrada se encuentra inalterada en la orina.

El valproato de magnesio se absorbe rápidamente después de su administración oral. Su absorción lleva 30 minutos a una hora tratándose de tableta o de solución, pero la gragea con capa entérica se lleva más tiempo (2 a 8 horas) en absorberse. La biodisponibilidad del valproato es cerca del 100%.

Los niveles sanguíneos pico se obtienen en 1 a 2 horas, tratándose de tabletas normales y de 3 a 12 horas, en las grageas 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 ó 7 veces la dosis ingerida (expresada en mg/kg). En pacientes en los cuales se administró valproato asociado a otros anticonvulsivos, los niveles séricos máximos se obtienen más rápidamente que en voluntarios sanos. Se han observado algunas variaciones circadianas en los niveles sanguíneos del valproato, que pueden explicarse por la existencia de una circulación enterohepática del medicamento.

La distribución del valproato se limita primeramente a 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 de valproato 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 de 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 una 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 el valproato se une en cerca del 90% 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. Solamente el valproato libre tiene actividad farmacológica, puesto que solamente la forma libre se difunde en el cerebro.

Ciertos factores pueden influir el porcentaje de desunión del medicamento, como la presencia de niveles reducidos de albúmina en la sangre, lo que ocurre por ejemplo en los

recién nacidos con insuficiencia hepática. Es recomendable llevar a cabo un análisis de niveles 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 la aspirina, clofibrato y fenilbutazona. En medicamentos, principalmente anticonvulsivantes 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 y después viene la segunda fase que consiste en glucuronidación.

La oxidación se efectúa en las mitocondrias. Cuando la dosis es baja (5mg 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 indentificados por cromatografía de gas-líquido y por espectrometría de masa. Los principales son el valproato de glucurónido, el ácido-2-propil-2-pentanoico y 2-propil-3-exo-pentanoico, que tiene actividad equivalente a un 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.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de marzo 2017.