



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

7360

02 DIC 2013

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006009-13-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto LOGICAL / VALPROATO DE SODIO, forma farmacéutica y concentración: JARABE 5 g/100 ml, autorizado por el Certificado N° 33.955.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 195 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1271/13.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **7360**

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 111 a 164, e información para el paciente de fojas 165 a 194, desglosando de fojas 111 a 128 y 165 a 174, para la Especialidad Medicinal denominada LOGICAL / VALPROATO DE SODIO, forma farmacéutica y concentración: JARABE 5 g/100 ml, propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 33.955 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-006009-13-9

DISPOSICIÓN N° **7360**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

IVAX

7360



Cargo Reservado

PROYECTO DE PROSPECTO

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

LOGICAL
VALPROATO DE SODIO
Jarabe

FORMULA

Cada 100 ml contiene:

Ácido valproico (como valproato de sodio)	5,000 g
Hidróxido de sodio	1.384 g
Azúcar	70.000 g
Metilparabeno	0.070 g
Propilparabeno	0.030 g
Sorbitol al 70%	15.000 g
Colorante rojo Punzó 4R	0.001 g
Esencia de cereza	0.200 g
Agua purificada	csp 100 ml

ACCION TERAPEUTICA

Antiepiléptico.

Código ATC: N03AG01

INDICACIONES: tratamiento único o combinado en

Ácido valproico está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales complejas que ocurran aisladas o asociadas con otro tipo de crisis. El ácido valproico está indicado como tratamiento único o combinado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas, y como adyuvante en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia. La ausencia simple se define como una muy breve obnubilación del sensorio o pérdida del conocimiento acompañada por ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Se emplea el término de ausencia compleja cuando también se encuentran presentes otros signos. Ver advertencias para consideraciones referentes a casos fatales de disfunción hepática.

ACCION FARMACOLOGICA

El ácido valproico ejerce fundamentalmente sus efectos farmacológicos en el sistema nervioso central. El mecanismo por el cual ejerce su efecto antiepiléptico no ha sido establecido.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina |

www.ivax.com.ar

La hipótesis generalmente más aceptada se basa en el incremento en los niveles de ácido gammaaminobutírico (GABA) luego de la administración de valproato. Se postula también que el responsable final de la acción anticonvulsivante es el incremento en los niveles de gammahidroxibutirato, un metabolito del GABA.

FARMACOCINETICA

Después de su administración oral el valproato de sodio se disocia en ion valproato, es rápidamente absorbido, y la biodisponibilidad sanguínea es cercana al 100%. El volumen de distribución está limitado esencialmente a la sangre y al líquido extracelular con un intercambio rápido. Difunde al líquido cefalorraquídeo y al cerebro, y la vida media plasmática oscila entre 15 y 17hs, y depende del uso de drogas concomitantes.

Las comidas retrasan la absorción de valproato pero no la cantidad total de droga que se absorbe.

Los pacientes en politerapia presentan una vida media de valproato disminuida debido al aumento de la depuración por inducción enzimática.

La eficacia terapéutica depende de alcanzar una concentración plasmática mínima de 40 a 50 $\mu\text{g/ml}$. El rango terapéutico oscila entre 40 y 100 $\mu\text{g/ml}$ de valproato en plasma. Cuando los valores plasmáticos muestren cifras superiores a los 200 $\mu\text{g/ml}$ necesariamente se deberá llevar a cabo una reducción posológica.

La concentración plasmática de equilibrio se alcanza entre 3 y 4 hs.

La unión a proteínas es saturable y depende de la concentración plasmática y de la presencia de otras drogas y/o metabolitos con alta afinidad. A rangos terapéuticos es del 90 % y decrece a medida que la concentración se incrementa. La unión a proteínas se ve reducida en los ancianos, pacientes con hepatopatías crónicas, insuficientes renales.

En ancianos e insuficientes renales se ve disminuido el clearance de ácido valproico aumentando la cantidad de valproato libre.

El valproato se metaboliza en el hígado por beta-oxidación y glucuronidación. Sus metabolitos son excretados por orina y menos del 3% de la droga se elimina por esta vía sin modificación.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Jarabe: 1 ml de jarabe contiene 50 mg

General: el valproato ha sido indicado como monoterapia y como terapia adyuvante en las convulsiones parciales complejas (CPC) en adultos y niños mayores de 10 años y en crisis de ausencias simples y complejas en adultos y adolescentes. Como la dosificación del ácido valproico es titulada en forma creciente, las

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina |

www.ivax.com.ar



IVAX

7360



concentraciones de fenobarbital, carbamazepina y/o fenitoína pueden verse afectadas (ver interacciones medicamentosas)

Crisis Parciales complejas (CPC): para adultos y niños de 10 años o más.

Como monoterapia (terapia inicial)

El ácido valproico no ha sido estudiado sistemáticamente como terapia inicial. Los pacientes iniciarán el tratamiento en dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación será incrementada de 5 a 10 mg/kg por semana hasta alcanzar la respuesta clínica óptima. Comúnmente esta respuesta es alcanzada a dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día. Si una respuesta clínica satisfactoria no fue alcanzada, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si éstos están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/ml). No se pueden realizar recomendaciones referentes a la seguridad del uso de valproato a dosis por encima de 60 mg/kg/día. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a concentraciones totales mínimas de valproato por encima de 110 mcg/ml en mujeres y 135 mcg/ml en hombres. El beneficio de un mejor control de las crisis con mayores dosis deberá ser evaluado contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Cambio a monoterapia: Los pacientes deberán iniciar el tratamiento con dosis de 10-15 mg/kg/día. La dosis deberá ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana para alcanzar la respuesta clínica óptima. Habitualmente esta respuesta se alcanza con dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día. Si la respuesta no fuese alcanzada deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50-100 mcg/ml). No se pueden realizar recomendaciones respecto a la seguridad del uso de valproato a dosis por encima de los 60 mg/kg/día. La dosificación de las drogas antiepilépticas concomitantes puede ser reducida habitualmente en aproximadamente el 25% cada 2 semanas. Esta reducción puede iniciarse junto con el comienzo del tratamiento con ácido valproico, o postergarse por 1 ó 2 semanas si existiera algún temor a la aparición de convulsiones con esta reducción. La velocidad y duración de la suspensión de las drogas antiepilépticas concomitantes puede ser muy variable, y los pacientes deberán ser monitoreados durante este período debido a la frecuencia aumentada de convulsiones.

Tratamiento adyuvante: este fármaco se puede agregar al régimen del paciente a una dosis de 10-15 mg/kg/día. La dosificación puede ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar una respuesta clínica óptima. Habitualmente esta respuesta es alcanzada a dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día; si la respuesta no fuese alcanzada deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico aceptado (50-100 mc/ml). No se pueden realizar recomendaciones con respecto a la seguridad de valproato con dosis por encima de los 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excede los 250 mg deberá administrarse en dosis divididas. En un estudio de tratamiento adyuvante para CPC en que los

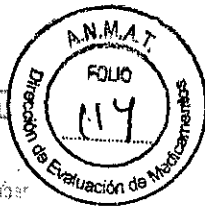
IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina |

www.ivax.com.ar



pacientes recibían carbamazepina o fenitoína agregadas al valproato, no fue necesario realizar ajustes de las dosis de carbamazepina o fenitoína. Sin embargo, dado que el valproato puede interactuar con éstas u otras drogas antiepilépticas en forma concomitante, así como con otras drogas (ver interacciones medicamentosas), se recomienda realizar determinaciones periódicas de las concentraciones plasmáticas de las drogas antiepilépticas concomitantes en el comienzo del tratamiento (ver interacciones medicamentosas).

Crisis de ausencia simples y complejas La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/ día aumentando a intervalos de una semana 5-10 mg/kg/día hasta que las crisis sean controladas o los efectos colaterales descarten posteriores aumentos. La dosificación máxima recomendada es 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excediera los 250 mg se deberá administrar en dosis divididas. No se ha establecido una buena correlación entre dosis diaria, concentración sérica y efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas terapéuticas de valproato para la mayoría de los pacientes epilépticos oscilará entre 50 y 100 mcg/ml. Algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones séricas menores o mayores que las mencionadas. Debido a que la dosificación del ácido valproico se titula en forma creciente, las concentraciones sanguíneas de fenobarbital y/o fenitoína pueden verse afectadas (ver precauciones). Las medicaciones antiepilépticas no deberán suspenderse en forma abrupta en pacientes que reciben la droga para prevenir crisis mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar un estado de mal epiléptico con la consiguiente hipoxia y riesgo de muerte.

Guía para la dosis inicial de ácido valproico (15 mg/kg/día)				
Peso	Dosis diaria total (mg)	Cucharaditas de las de té de jarabe		
		Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
10-24.9	250	0	0	1
25-39.9	500	1	0	1
40-59.9	750	1	1	1
60-74.9	1000	1	1	2*
75-89.9	1250	2*	1	2*

Recomendaciones posológicas generales

Posología en pacientes geriátricos: Debido a una disminución en el clearance de la fracción libre de valproato y a una posible mayor susceptibilidad a la somnolencia en los ancianos, deberá reducirse la dosis inicial en estos pacientes. La dosificación deberá ir aumentándose más paulatinamente con monitoreo de la ingesta nutricional e hídrica, deshidratación, somnolencia y otros episodios adversos. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de valproato en pacientes con ingesta deficiente de líquidos o alimentos y en pacientes con excesiva somnolencia. La dosis terapéutica definitiva deberá alcanzarse en base a la respuesta clínica y tolerancia del paciente.

IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACEUTICA
 Directora Técnica

Alfredo Weber
 IVAX ARGENTINA S.A.
 ALFREDO WEBER
 Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina |

www.ivax.com.ar

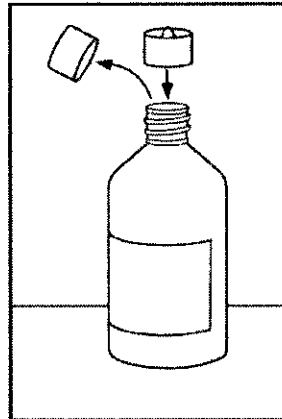


Episodios adversos dosis-dependiente: la incidencia de episodios adversos (particularmente elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones totales de valproato ≥ 110 mcg/ml en mujeres o ≥ 135 mcg/ml en hombres. Se deberá evaluar el beneficio del mayor efecto terapéutico con dosis más altas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Irritación gastrointestinal: los pacientes que sufren de irritación GI podrán beneficiarse con la administración de la medicación con las comidas o aumentando la dosis lentamente a partir de un nivel inicial bajo.

Instrucciones de uso:

- 1- Agite bien el frasco cada vez que va a utilizar el producto.
- 2- Retire la tapa del frasco de LOGICAL jarabe.
- 3- Coloque el inserto (suministrado junto con la jeringa) en la boca del frasco. Presione hasta que quede perfectamente ajustado.



- 4- Introduzca la jeringa dosificadora en el inserto que fue colocado en la boca del frasco.

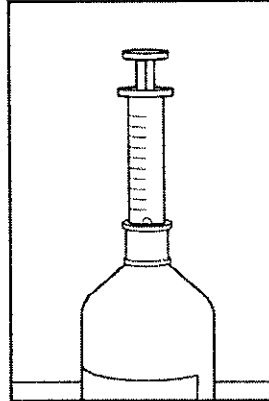

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

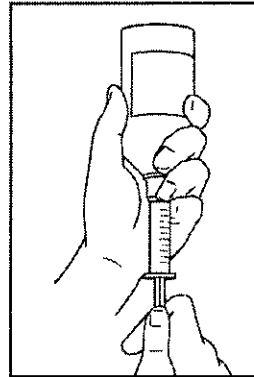
IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina |
www.ivax.com.ar

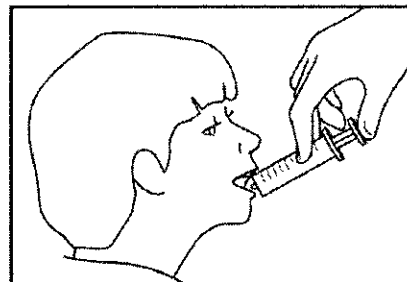




5- Gire el frasco boca abajo y retire el émbolo de la jeringa hasta obtener la cantidad (dosis) recetada por su médico.



6- Administre la dosis contenida en la jeringa directamente en la boca del niño, empujando el émbolo hasta el final.



7- Cierre bien el frasco.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

Alfredo Weber
IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

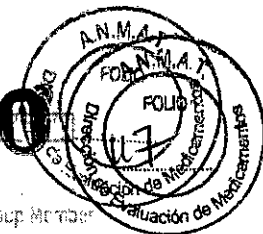
Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina |
www.ivax.com.ar



IVAX

7360

Group Member



- 8- Lave la jeringa con agua varias veces, limpiándola bien para que puede ser utilizada nuevamente. Tape la jeringa y guárdela en un lugar limpio junto al frasco de LOGICAL jarabe.

CONTRAINDICACIONES

Ácido valproico no será administrado a pacientes con enfermedad o disfunción hepática significativa. Está contraindicado en pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea (ver advertencias).

El ácido valproico está contraindicado en pacientes con conocida enfermedad de Alpers o Alpers-Huttenlocker (véase advertencias – Hepatotoxicidad)

El ácido valproico está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga.

ADVERTENCIAS

EMBARAZO: EL VALPROATO PUEDE PRODUCIR EFECTOS TERATOGENICOS COMO DEFECTOS EN EL CIERRE DEL TUBO NEURAL (POR EJEMPLO ESPINA BÍFIDA), POR LO QUE EL USO DE VALPROATO EN MUJERES POTENCIALMENTE FÉRTILES REQUIERE UNA VALORACION DEL BENEFICIO TERAPEUTICO EN RELACION CON EL RIESGO DE DAÑO FETAL. ESTO ES ESPECIALMENTE IMPORTANTE CUANDO SE CONTEMPLA SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE UNA PATOLOGÍA ESPONTÁNEAMENTE REVERSIBLE NO ASOCIADA HABITUALMENTE CON LA GENERACIÓN DE DAÑO PERMANENTE O RIESGO DE MUERTE (MIGRAÑA).

Hay múltiples artículos en la literatura médica que indican que el empleo de drogas antiepilépticas durante el embarazo produce una mayor incidencia de defectos congénitos. A pesar de que existe mayor cantidad de datos respecto de la trimetidina, la parametadiona, la fenitoína y el fenobarbital, hay artículos que sugieren la posibilidad de una asociación similar con el uso de drogas antiepilépticas. Por lo tanto, las mismas deberán administrarse a mujeres en edad fértil únicamente si demuestran ser imprescindibles para el control de sus crisis.

La incidencia de defectos del tubo neural en el feto puede verse aumentada en las madres que reciben Valproato durante el primer trimestre del embarazo.

Los centros para el control de enfermedades han estimado que el riesgo de una mujer que recibe ácido valproico de dar a luz a un hijo con espina bífida es de aproximadamente 1 a 2 %. Este riesgo es similar al de las mujeres no epilépticas que han tenido hijos con defectos del tubo neural (anencefalia y espina bífida)

Se ha informado también de otras anomalías congénitas (por ej., defecto craneofaciales, malformaciones cardiovasculares y anomalías que comprometen varios sistemas orgánicos), compatibles y no compatibles con la vida. No se dispone de datos suficientes como para determinar la incidencia de estas anomalías congénitas.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina |

www.ivax.com.ar

La mayor incidencia de defectos congénitos en mujeres con trastornos convulsivos tratadas con drogas antiepilépticas no puede considerarse como una relación causa efecto. Existen problemas metodológicos intrínsecos para obtener datos adecuados sobre la teratogénesis de la droga en seres humanos; factores genéticos o el estado epiléptico mismo pueden contribuir más a las anomalías congénitas que el tratamiento farmacológico.

Los pacientes que reciben Valproato pueden desarrollar anomalías en la coagulación, una paciente que presentaba fibrinógeno bajo mientras tomaba múltiples anticonvulsivantes, incluyendo Valproato, dio a luz a un bebé con afibrinogenemia que posteriormente falleció de hemorragia. Si se empleara Valproato durante el embarazo, los parámetros de coagulación deberán ser cuidadosamente controlados.

Se ha informado de insuficiencia hepática, con posterior muerte de un recién nacido y de un lactante, después del uso de Valproato durante el embarazo.

Los estudios llevados a cabo en animales también demostraron que el Valproato indujo teratogénesis.

Estudios en ratas y mujeres demostraron que la droga cruza la barrera placentaria. Dosis superiores a 65 mg/ kg/ día administradas a ratas y ratones preñados produjeron anomalías genéticas en la cría, con principal compromiso de costillas y vértebras. Dosis superiores a 150 mg/kg/día administradas a conejas preñadas produjeron resorción fetal (y principalmente) anomalías en los tejidos blandos en la descendencia. En las ratas, el comienzo de la parición se vio demorado de forma dosis-dependiente. El crecimiento posnatal y la supervivencia de la prole se vieron adversamente afectados, particularmente cuando la administración de la droga se prolongó durante toda la gestación y el primer período de la lactancia.

Las medicaciones antiepilépticas no deberán suspenderse en forma abrupta en pacientes que reciben la droga para prevenir crisis mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar el status epilepticus con presencia de hipoxia y riesgo de muerte. En los casos en los que la severidad y la frecuencia de trastorno convulsivo fueran tales que el retiro de la medicación no ofreciera ningún riesgo serio para la paciente, se podrá considerar la interrupción del fármaco antes y durante el embarazo. Sin embargo, aún hasta un ataque convulsivo leve puede presentar cierto riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

El médico deberá comparar los beneficios del tratamiento frente a los riesgos al tratar o aconsejar a mujeres en edad fértil. Si esta droga se empleara durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento, se deberá evaluar la situación respecto del riesgo potencial para el feto.

Como parte de los cuidados prenatales de rutina, se deberán realizar pruebas para detectar defectos del tubo neural u otras anomalías en mujeres embarazadas que reciben Valproato empleando procedimientos aceptados de uso corriente.

Se han informado casos de hipoglucemias en neonatos de madres cometidas a tratamiento con esta droga



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA SOLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina |

www.ivax.com.ar





Hepatotoxicidad: Han sido constatadas muertes por insuficiencia hepática en pacientes que han recibido ácido valproico. Estos incidentes han ocurrido usualmente en los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad seria o fatal puede ser precedida por síntomas inespecíficos como malestar, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómitos y también puede ocurrir pérdida del control de las convulsiones. Los pacientes deben ser evaluados observando la aparición de estos síntomas. Es aconsejable realizar test de función hepática previo al tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo, especialmente durante los primeros seis meses. No se deberá tener en cuenta solamente las pruebas de laboratorio sino también se prestará atención al interrogatorio y al examen clínico. Se deberá hacer particular atención en aquellos pacientes que tienen antecedentes de hepatopatías previas. Se consideran sujetos con riesgo aumentado los niños a quienes se prescribió más de un anticonvulsivante, aquellos con desórdenes metabólicos congénitos, con convulsiones asociados a retardo mental y quienes padecen enfermedad orgánica cerebral. Los niños de menos de 2 años de edad presentan un riesgo considerable de padecer hepatopatías fatales, especialmente aquellos con antecedentes mencionados arriba. El uso de valproato en esta población de pacientes debe ser empleado con particular cuidado y como monoterapia, evaluándose los beneficios del tratamiento en función del riesgo. Por encima de los 2 años el riesgo disminuye en función del aumento de la edad. El tratamiento debe ser suspendido en presencia de signos de hepatopatía probada, sospechada o aparente. En algunos casos se ha constatado progresión de la disfunción hepática a pesar de la interrupción del tratamiento.

Se recomienda precaución cuando se prescriba esta droga a pacientes con enfermedades mitocondriales, asociadas con mutaciones en el gen que codifica para la polimerasa gamma (POLG) del ADN debido al riesgo de hepatotoxicidad grave que puede ser mortal.

Pancreatitis: Han sido reportados casos de pancreatitis en niños y adultos durante el tratamiento con valproato y en ocasiones han sido descriptos como hemorragias de rápida progresión desde el inicio hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido muy cerca del inicio del tratamiento y otros luego de varios años de uso. Los pacientes y sus convivientes deben ser advertidos que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis, la cual requiere una evaluación médica de urgencia. Diagnosticada la pancreatitis se deberá suspender la medicación y se comenzará con las medidas habituales de tratamiento.

Somnolencia en ancianos: Ha sido constatado un número aumentado de ancianos con somnolencia concomitante con la administración de valproato. Esto puede asociarse con deshidratación, pérdida de peso y desnutrición. En ancianos la dosis debe ser incrementada lentamente y con una evaluación permanente de la ingesta, la somnolencia y los otros efectos adversos. Una interrupción del tratamiento debe ser planteada en pacientes ancianos con estos hallazgos.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina |

www.ivax.com.ar



Trombocitopenia: La frecuencia de efectos adversos tales como aumento de las enzimas hepáticas y trombocitopenia pueden estar relacionados con la dosis. Estudios de investigación clínica han constatado que la trombocitopenia puede revertirse con la discontinuación del tratamiento y en un porcentaje de pacientes se evidenció normalización del número de plaquetas aún sin interrupción del mismo. Se deberá evaluar siempre el beneficio terapéutico de un aumento de la dosis en función de una probable mayor incidencia de efectos adversos.

Trastornos del ciclo de la urea:

Se han informado casos de encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatales luego de la iniciación del tratamiento con valproato en pacientes con trastorno del ciclo de la urea. Deberá considerarse la evaluación del trastorno del ciclo de la urea en: pacientes con encefalopatía asociada con una carga proteica, encefalopatía relacionada con el embarazo, retraso mental sin diagnóstico, pacientes con vómitos y letargia prolongada con nitrógeno ureico bajo, o supresión proteica.

Conducta e ideas suicidas:

Las drogas antiepilépticas (DAES), pueden aumentar el riesgo de ideas o de comportamientos suicidas en los pacientes que toman estas drogas para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier DAES para cualquier indicación deben ser supervisados ante la posible aparición o el empeoramiento de una depresión preexistente, los pensamientos o comportamientos suicidas, y/o cualquier cambio inusual en humor o comportamiento.

En la evaluación de 199 estudios clínicos controlados por medio del metanálisis de la FDA (23 de mayo de 2008) con 11 DAES, utilizados para tratar epilepsia; trastorno bipolar; migraña y dolor neuropático, se detectó que los pacientes que los recibieron tuvieron el doble de riesgo de comportamiento o ideación suicida (Riesgo Relativo ajustado 1.8, 9,5% CI:1.2, 2.7).

Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con DAES en los estudios y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir estimar cualquier conclusión sobre el efecto de los DAES sobre suicidio.

El médico que considere prescribir cualquier DAES debe balancear este riesgo con el riesgo de enfermedad no tratada. Las indicaciones para las cuales se prescriben DAES comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad de ideas y comportamiento suicida. Los pacientes, sus cuidadores, y las familias deben ser informados del aumento de riesgo de ideas y comportamiento suicidas y se debe aconsejar de la necesidad de estar alerta para la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento, o la aparición de ideas y comportamiento suicidas.

PRECAUCIONES

Dado que el principio activo puede producir depresión del SNC, debe recomendarse a los pacientes precaución en la realización de actividades que requieran especial atención tales como manejar vehículos o maquinarias potencialmente peligrosas. El

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina |

www.ivax.com.ar



uso de alcohol u otros depresores del SNC en forma concomitante puede incrementar estos riesgos.

Se deberán realizar un control de las pruebas funcionales hepáticas antes de comenzar el tratamiento y una vigilancia periódica durante los 6 primeros meses, muy particularmente en los pacientes de riesgo.

Cabe destacar que, como con la mayoría de los antiepilépticos, puede observarse, especialmente al comienzo del tratamiento, un aumento aislado y transitorio de las transaminasas en ausencia de todo signo clínico. En tal caso se aconseja proceder a un control bioquímico lo más completo posible (particularmente nivel de protrombina), eventualmente reconsiderar la posología y reiterar los controles en función de la evolución de los parámetros del laboratorio.

Dado que se han comunicado casos de trombocitopenia, inhibición de la segunda fase de la agregación plaquetaria y anormalidades en las pruebas de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo) es conveniente efectuar pruebas de control de la coagulación y recuentos plaquetarios, antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. En los pacientes que reciben valproato se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. La aparición de hemorragias, hematomas o trastornos de la hemostasia constituyen una indicación para reducir la dosis de valproato o para suspender el tratamiento.

En la insuficiencia renal conviene tener en cuenta el aumento de las concentraciones de ácido valproico libre en el plasma, y en consecuencia se debe disminuir la posología.

En caso de síndrome doloroso abdominal agudo se recomienda (antes de toda conducta quirúrgica) dosificar la amilaseemia en razón de los excepcionales casos de pancreatitis que se señalaron.

En el niño evitar la prescripción simultánea de derivados salicilados. Aunque es sabido que el valproato sólo excepcionalmente puede provocar manifestaciones de orden inmunológico su utilización en un sujeto que presenta un lupus eritematoso sistémico deberá sopesarse en función del equilibrio beneficio/riesgo.

La administración de valproato puede provocar resultados falsos positivos en las pruebas de cetonuria. Se han reportado alteraciones de las pruebas de función tiroidea en pacientes en tratamiento con valproato.

Hiperamoniemia: El aumento de los valores de amoniaco en sangre puede verse aun con función hepática normal. Las elevaciones del amonio suelen ser asintomáticas y dichos pacientes requieren un monitoreo estrecho de los niveles plasmáticos del amonio.

Hipotermia: Descenso de temperatura corporal por debajo de los 35°C, cuando son tratados con valproato o con combinación del mismo con topiramato. En dicho caso deberá discontinuarse el tratamiento.

Hipersensibilidad multiorgánica: Se ha observado en forma infrecuente en pacientes sometidos a tratamiento con esta droga. Puede ocurrir entre 1 y 40 días del inicio

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

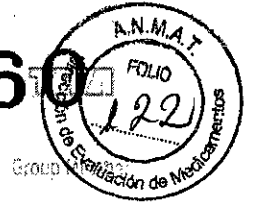

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina |

www.ivax.com.ar





de tratamiento. Se manifiesta por fiebre, erupción, linfadenopatía, adenopatías, anomalías hepáticas y hematológicas.

Mutagénesis: Valproato presentó en un estudio aumento en la frecuencia de intercambio de cromátides hermanas en niños epilépticos tratados con Valproato, pero no se observó dicha asociación en otro estudio realizado en adultos.

Fertilidad: No se conoce el efecto sobre el desarrollo testicular, producción espermática por sobre la fertilidad de los seres humanos.

Lactancia: valproato se excreta por leche materna. Se deberá considerar suspender la lactancia si la madre se encuentra tratada con esta droga.

Pacientes pediátricos: Tienen más riesgo de hepatopatía fatal, por lo cual no se debe indicar en niños menores de 2 años

Gerontes con demencia: Tienen más riesgo de excesiva somnolencia, por lo cual se debe reducir la dosis inicial.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: Interacciones medicamentosas: las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquéllas que elevan los niveles de las glucuroniltransferasas, pueden aumentar el clearance del valproato. Por ej., la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital (o la primidona) pueden duplicar el clearance del valproato. Por lo tanto, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentan vidas medias más largas y concentraciones más elevadas que los pacientes que reciben politerapia con drogas antiepilépticas.

Los inhibidores del citocromo P450, por ej. Los antidepresivos, ejercen poco efecto sobre el clearance del valproato debido a que la oxidación mediada por los microsomas del citocromo P450 es una vía metabólica secundaria de relativamente poca importancia en comparación con la glucuronización y la beta oxidación.

Debido a estas variaciones en el clearance del valproato, siempre que se agreguen o se suspendan inductores enzimáticos, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones de valproato y drogas concomitantes.

La siguiente lista proporciona información sobre el potencial de influencia de varias medicaciones de prescripción corriente sobre la farmacocinética del valproato. Esta lista no está completa y no podría estarlo nunca ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.

Alcohol: el valproato puede potenciar la actividad depresora del alcohol sobre el SNC.

Aspirina: un estudio que comprendió la coadministración de aspirina a dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) con valproato en niños reveló una disminución en la unión a la proteína y una inhibición del metabolismo del valproato.

La fracción libre de valproato se cuadruplicó en presencia de la aspirina en comparación con el valproato solo.

La vía de la β -oxidación que comprende el 2-E-ácido valproico, 3-OH-ácido valproico y 3-ceto ácido valproico, disminuyó el 25% de los metabolitos totales excretados con valproato solo a 8,3% en presencia de aspirina. Se deberá observar precaución al coadministrar valproato y aspirina.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina |

www.ivax.com.ar

Carbamazepina/carbamazepina-10,11-Epóxido: los niveles séricos de carbamazepina (CBZ) disminuyeron un 17%, mientras que los de carbamazepina-10-11-epóxido (CBZ-E) aumentaron en un 45% con la coadministración de valproato y CBZ a pacientes epilépticos.

Clonazepam: el empleo concomitante de ácido valproico y clonazepam puede inducir estados de ausencia en pacientes con antecedentes de crisis de ausencia.

Etosuximida: el valproato inhibe el metabolismo de la etosuximida. La administración de una sola dosis de 500 mg de etosuximida con valproato (800 a 1600 mg/día) a voluntarios sanos se vio acompañada por un incremento del 25% en la vida media de eliminación de la etosuximida sola.

Los pacientes que reciben valproato y etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivantes, deberán ser controlados para detectar alteraciones en las concentraciones séricas de ambas drogas.

Felbamato: las concentraciones medias de valproato en estado constante pueden aumentar en un 28% a 54% cuando se agrega felbamato al tratamiento de pacientes epilépticos estabilizados con valproato. Podrá ser necesario disminuir la dosis de valproato cuando se inicie la administración de felbamato. Podrán requerirse menores dosis de valproato cuando se lo administre concomitantemente con felbamato.

Lamotrigina: la vida media de la lamotrigina aumentó de 26 a 70 horas cuando se coadministró valproato. La dosis de la lamotrigina deberá ser reducida cuando se coadministren ambas drogas.

Litio: la coadministración de valproato (500 mg dos veces por día) y carbonato de litio (300 mg tres veces por día) a hombres sanos no afectó la cinética de estado constante del litio.

Fenobarbital: el valproato demostró inhibir el metabolismo del fenobarbital. La fracción de la dosis de fenobarbital excretada sin modificar aumentó un 50% en presencia del valproato.

Existe evidencia de que el ácido valproico puede reducir el clearance renal (aumento del 50% en la vida media y disminución del 30% en el clearance plasmático del fenobarbital [dosis única de 60 mg]). Este fenómeno puede provocar severa depresión del SNC. También se ha informado que la combinación de ácido valproico y fenobarbital produce depresión del SNC sin elevaciones significativas en los niveles séricos de ambas drogas.

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con barbitúricos deberán controlarse estrechamente para detectar signos de toxicidad neurológica. Se deberán obtener las concentraciones barbitúricas séricas, si fuera posible, y luego disminuir la dosificación del barbitúrico, si fuera necesario.

Fenitoína: el valproato desplaza a la fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La coadministración de valproato (400 mg tres veces por día) y fenitoína (250 mg) en voluntarios sanos fue asociada con un incremento del 60% en la fracción libre de fenitoína. El clearance plasmático total y el volumen de distribución aparente de la fenitoína aumentaron un 30% en

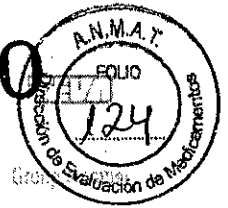
IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina |

www.ivax.com.ar



presencia del valproato. Tanto el clearance como el volumen de distribución aparente de la fenitoína libre se vieron reducidos en un 25%.

En pacientes con epilepsia, hubo informes de crisis convulsivas importantes con la combinación de valproato y fenitoína. La dosis de fenitoína deberá ajustarse según la situación clínica.

Primidona: la primidona se metaboliza a un barbiturato y, por lo tanto, puede interactuar con el valproato de forma idéntica o similar al fenobarbital.

Warfarina: en un estudio in vitro, el valproato aumentó la fracción libre de la warfarina hasta un 32,6%. Se desconoce la relevancia terapéutica de este dato; sin embargo, se deberán controlar los parámetros de coagulación cuando se administró valproato a pacientes que reciben anticoagulantes.

Rifampicina: un estudio que investigó la administración de una dosis única de valproato (7 mg/ kg) 36 horas después de 5 noches de administración diaria de rifampicina (600mg) reveló un 40% de aumento en el clearance oral del valproato. La coadministración de valproato y rifampicina podrá requerir el ajuste de la dosis de valproato.

Antibióticos Carbapenémicos Los antibióticos carbapenémicos (Ertapenem, Meropenem, Imipenem) pueden reducir las concentraciones séricas del ácido valproico a niveles subterapéuticos, y en consecuencia producir pérdida del control de las convulsiones. No se ha dilucidado el mecanismo de esta interacción. Se recomienda controlar frecuentemente las concentraciones séricas de ácido valproico después del inicio del tratamiento con carbapenem. Deberá considerarse un tratamiento antibacteriano o anticonvulsivante alternativo si las concentraciones séricas de ácido valproico descienden significativamente o se deteriora el control de las convulsiones.

Antiácidos: un estudio durante el cual se coadministraron 500 mg de valproato con antiácidos no reveló ningún efecto sobre el grado de absorción del valproato.

Clorpromazina: un estudio en el que se administraron de 100 a 300 mg / día de clorpromazina a pacientes esquizofrénicos que ya recibían valproato (200 mg 2 veces por día) reveló un 15% de aumento en los niveles plasmáticos mínimos de valproato.

Haloperidol: en un estudio en el que se administraron de 6 a 10 mg/ día de haloperidol a pacientes esquizofrénicos que ya recibían valproato (200 mg 2 veces al día) no se registraron cambios significativos en los niveles plasmáticos mínimos de valproato.

Diazepam: el valproato desplaza al diazepam de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo. La coadministración de valproato (1500 mg/ diarios) aumentó la fracción libre de diazepam (10 mg) en un 90% en voluntarios sanos. El clearance plasmático y el volumen de distribución del diazepam libre se redujeron en un 25% y 20%, respectivamente, en presencia del valproato. La vida media de eliminación del diazepam no se vio alterada con el agregado de valproato.

Tolbutamida: los experimentos in vitro revelaron que la fracción libre de la tolbutamida se vio incrementada de 20% a 50% cuando se la agregó a muestras de

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina |

www.ivax.com.ar

plasma recolectadas de pacientes tratados con valproato. Se desconoce su relevancia clínica.

Zidovudina: en 6 pacientes HIV-seropositivos, el clearance de la zidovudina (100 mg c/ 8 horas) disminuyó en un 38% después de la administración de valproato (250 o 500 mg c/ 8hs); la vida media de la zidovudina no se vio alterada.

Acetaminofeno: el valproato no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos del acetaminofeno cuando se lo administró concomitantemente a 3 pacientes epilépticos.

Amitriptilina / Nortriptilina: la administración de una dosis oral única de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntarios sanos (10 hombres y 5 mujeres) que recibían valproato (500 mg 2 veces al día) produjo una disminución del 34% en el clearance plasmático de la amitriptilina y del 34% en el clearance neto de la nortriptilina.

Lorazepam: la administración concomitante de valproato (500 mg 2 veces al día) y lorazepam (1 mg 2 veces al día) a hombres normales se vio acompañada por una disminución del 17% en el clearance plasmático del lorazepam.

Anticonceptivos Esteroides Orales: la administración de una dosis única de etinilestradiol (50 ug)/ levonorgestrel (250 ug) a 6 mujeres bajo tratamiento con valproato (200 mg 2 veces al día) durante 2 meses no reveló ninguna interacción farmacocinética.

Topiramato: el uso combinado aumenta el riesgo de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Los síntomas habituales son alteración en el nivel de consciencia, alteraciones cognitivas, letargo o vómitos. En la mayoría de los casos los síntomas desaparecen al suspender la medicación. Los pacientes con defectos congénitos del metabolismo o disminución de la actividad mitocondrial del hígado pueden presentar un riesgo incrementado.

EMBARAZO: Existen múltiples informes acerca de la aparición de malformaciones congénitas en hijos de mujeres tratadas con drogas antiepilépticas. Si bien estos datos son más extensos en relación con fenobarbital, fenitoína, trimetadiona y parametadiona, no puede excluirse la posibilidad de una asociación con otras drogas anticonvulsivantes. La incidencia de defectos en el tubo neural en el feto puede estar aumentada en mujeres que reciben tratamiento con valproato durante el primer trimestre de embarazo. Se ha estimado que los riesgos de espina bífida es de aproximadamente entre el 1 y el 2%. Por lo descripto, el médico deberá evaluar estas consideraciones para el tratamiento o la orientación de las pacientes en edad reproductiva y deberán evaluarse los riesgos y beneficios potenciales en cada caso en particular (ver advertencias).

LACTANCIA: dado que el valproato puede alcanzar concentraciones significativas en la leche materna y que se desconocen los efectos potenciales sobre el lactante, se aconseja discontinuar la lactancia cuando se indique valproato en mujeres que amamantan.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

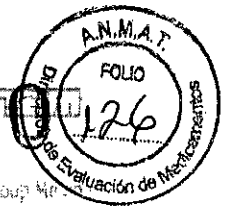
Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina |

www.ivax.com.ar



IVAX

7360



USO PEDIATRICO: En niños menores de 2 años de edad el riesgo de insuficiencia hepática fatal está considerablemente aumentado. En este grupo etario se aconseja utilizar el valproato únicamente como monoterapia, previa evaluación del beneficio terapéutico respecto del riesgo de hepatopatías.

REACCIONES ADVERSAS

Debido a que la mayoría de los pacientes tratados con valproato reciben alguna otra droga anticonvulsivante asociada, no se puede establecer con precisión si los efectos adversos observados en los enfermos corresponden a una droga en particular o a la asociación de las mismas.

Psiquiátricos: Pueden presentarse trastornos emocionales, depresión, agresión, psicosis, hiperactividad y trastornos del comportamiento. En 1% de los casos puede aparecer manía

Gastrointestinales: Al comienzo del tratamiento algunos individuos pueden presentar trastornos digestivos (náuseas, gastralgias) que ceden generalmente al cabo de algunos días sin interrupción del tratamiento.

Pancreáticos: Se señalaron excepcionales casos de pancreatitis.

Hepatopatías: Se han observado frecuentemente aumento de los valores de transaminasas en relación con la dosis. Se ha informado también incremento de las cifras de bilirrubina y alteración de otros test funcionales hepáticos, este fenómeno puede reflejar hepatotoxicidad potencialmente seria.

Neurológicos (SNC): En pacientes que han recibido valproato se ha observado sedación, pero este fenómeno se presentó con mayor frecuencia en pacientes tratados con combinación de anticonvulsivantes. La reducción de otra medicación antiepiléptica generalmente provoca la desaparición de la sedación. Se ha informado temblor, probablemente dosis dependiente en pacientes que recibían valproato. Ataxia, cefalea, nistagmus, disartria, mareos, diplopía, "manchas visuales".

Asterixis e incoordinación han sido raramente observados, lo mismo que casos de coma en pacientes que reciben ácido valproico sólo o en combinación con fenobarbital.

Dermatológicos: caída del cabello, rash cutáneo, fotosensibilidad, Síndrome de Steven-Johnson y raramente eritema multiforme.

Hematológicos: Se señalaron casos de disminución aislada del fibrinógeno. El ácido valproico inhibe la fase secundaria de la agregación plaquetaria, esto puede provocar prolongación del tiempo de sangría. El valproato tiene un efecto inhibitor sobre la segunda fase de la agregación plaquetaria. Se ha informado petequias, formación de hematomas, equimosis y hemorragias francas.

Linfocitosis, leucopenia y eosinofilia también han sido reportadas.

Se recomienda realizar un recuento de plaquetas y evaluación del tiempo de coagulación antes de comenzar el tratamiento y periódicamente luego de iniciado el mismo. También se han comunicado casos de supresión de la médula ósea y anemia.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

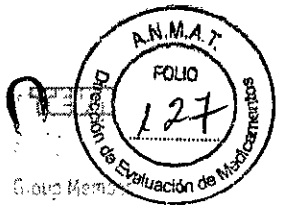
IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina |

www.ivax.com.ar

IVAX

7360



Endocrinológicos: Se observaron aumento de peso, amenorrea secundaria e irregularidades menstruales, raramente aumento del tamaño mamario y galactorrea. Se han observado también alteración de las pruebas de función tiroidea.

Metabólicas: Hiperamoniemia. Hiperglucemia asociada con evolución fatal de un paciente con hiperglucemia no cetónica preexistente.

Musculoesqueléticas: debilidad.

Urológicos: enuresis.

Otros: edemas en extremidades, anafilaxia, Lupus, tos aumentada, otitis, fiebre e hipotermia.

SOBREDOSIFICACION

La sobredosis de valproato puede producir somnolencia, bloqueo cardíaco y coma profundo.

Dada la rápida absorción del valproato el lavado gástrico podría ser útil dependiendo del tiempo transcurrido desde la ingesta.

La medida más importante es mantener las funciones vitales controladas en particular la renal.

La Naloxona podría revertir los efectos depresores del SNC pero dado que también puede revertir los efectos antiepilépticos su uso debería ser muy cuidadoso.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES

Logical Jarabe: envases con 90, 120 y 240 ml con jeringa dosificadora.

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 33.955

Directora Técnica: Rosana B. Colombo - Farmacéutica

LABORATORIOS IVAX ARGENTINA S.A.

Suipacha 1111 Piso 18 (1008) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

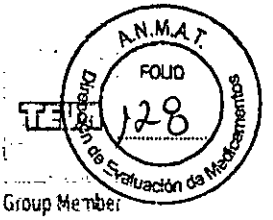
Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina |

www.ivax.com.ar

④



7360



Fecha de última revisión:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

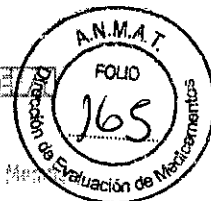
IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina |
www.ivax.com.ar

IVAX

7360



INFORMACION PARA EL PACIENTE

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

**LOGICAL
VALPROATO DE SODIO
Jarabe**

Cada 100 mg contiene

Acido Valproico (como valproato de sodio) 5.000 g

Excipientes c.s.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico.


Si presenta algún efecto adverso descripto o efecto adverso no reportado, **CONSULTE E INFORME SELO A SU MEDICO**


Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, **DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.**

ANTES DE USAR EL FARMACO.

No debe recibir éste medicamento si es alérgico a alguno de sus componentes.

No debe utilizarse LOGICAL JARABE en el embarazo ni en la lactancia.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

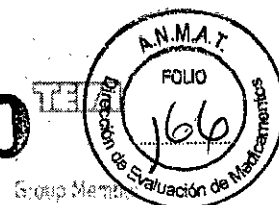

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IVAX

7360



No está indicado este fármaco en menores de 2 años.

No debe administrarse en pacientes con disfunción hepática.

Debe ser administrada con mucha cautela y evaluando riesgo beneficio del tratamiento en pacientes con depresión.

Si usted utiliza otros antiepilépticos cuando comienza con el tratamiento de LOGICAL jarabe , debe informárselo a su médico.

No suspenda este medicamento sin autorización de su médico. Interrumpir este fármaco en forma aguda puede generarle serias complicaciones.

Se debe evitar el consumo de alcohol cuando utilice Logical jarabe.

Si usted utiliza clonazepam, carbamazepina, etosuximida, lamotrigina, litio, fenobarbital, fenitoina, anticoagulantes, diazepam, haloperidol, clorpromazina, anticonceptivos o antidepresivos INFORMESELO A SU MEDICO ANTES DE COMENZAR EL TRATAMIENTO. El uso conjunto de estas drogas y de valproato puede dar como resultado alteraciones en las concentraciones sanguíneas de los fármacos citados.

USO APROPIADO DEL FARMACO.

Se utiliza como antiepiléptico, tanto en crisis con o sin pérdida de conciencia.
Se utiliza como antiepiléptico en crisis de ausencia.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.Á.
ALFREDO WEBER
Apoderado

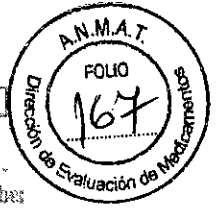
IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



IVAX

7360

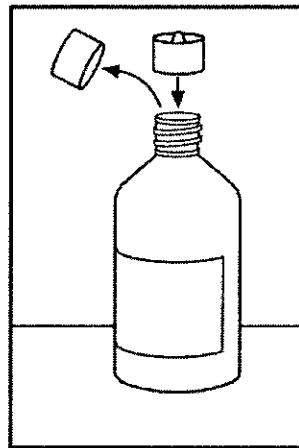


Ácido Valproico (LOGICAL) en jarabe: 1 ml contiene 50 mg del fármaco.

La dosis se calcula en miligramos por kilo (mg/kg) y deberá ser indicada por su médico.

MODO DE USO:

- 1- Agite bien el frasco antes de utilizar el producto
- 2- Retire la tapa de LOGICAL jarabe
- 3- Coloque el inserto suministrado, junto con la jeringa en la boca del frasco y presione hasta que quede perfectamente ajustado.




IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

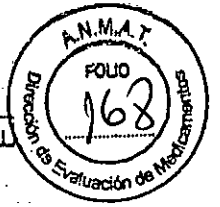

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

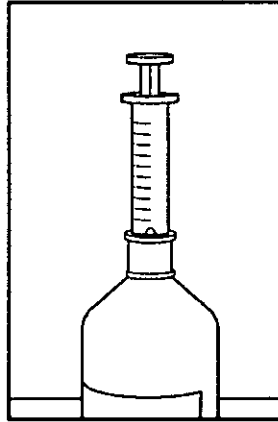


7360

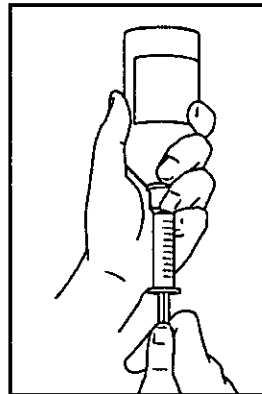


Group Member

4- Introduzca la jeringa dosificadora en el inserto que fue colocado en la boca del frasco.



5- Gire el frasco boca abajo y retire el émbolo de la jeringa hasta obtener la cantidad (dosis) recetada por su médico.




IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

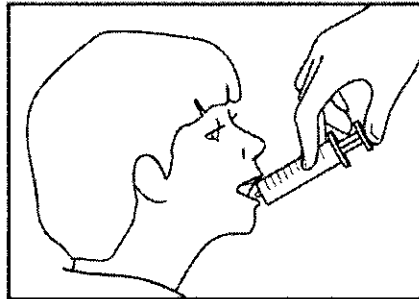

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



6- Administre la dosis contenida en la jeringa directamente en la boca empujando el émbolo hasta el final.



7-Cierre bien el frasco.


8- Lave la jeringa con agua varias veces, limpiándola bien para ser utilizada nuevamente. Tape la jeringa y guárdela

COMO CONSERVAR EL MEDICAMENTO.

Debe conservarlo en su envase original a temperatura no mayor a 30°. Siempre manténgalo alejado del alcance de los niños.

EFFECTOS INDESEABLES

Daño hepático grave (puede ser mortal en niños menores de 2 años): Este riesgo es más factible de suceder en los primeros 6 meses de tratamiento



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

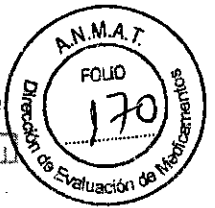
IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



IVAX

7360



Group Member

Daño al feto: Si consume Logical Jarabe, durante el embarazo el feto estará sometido a grandes riesgos. Los defectos neonatales más frecuentes son afección de medula espinal, afección del tubo neural, espina bífida. Esto ocurre en 1-2/100 neonatos (hijos de madres que consumen este fármaco).

El consumo de Logical Jarabe durante el embarazo puede provocar menor coeficiente intelectual en su bebé.

Las mujeres embarazadas no deberán usar esta medicación como preventivo de migrañas

TODAS LAS MUJERES EN EDAD FERTIL DEBERAN HABLAR CON SU MÉDICO A CERCA DE LA POSIBILIDAD DE UTILIZAR OTRO ANTIEPILÉPTICO. EN CASO DE NO PODER UTILIZARSE OTRA MEDICACIÓN, LA PACIENTE DEBERA CONSUMIR PÍLDORAS ANTICONCEPTIVAS.

Daño pancreático: puede producir pancreatitis grave (hasta letal). Si usted siente dolor abdominal que se extiende a la espalda, náuseas o vómitos, comuníquese urgente con su médico.

Trastornos emocionales: depresión, agresión, psicosis, trastornos emocionales. Puede provocar pensamientos suicidas en un pequeño número de pacientes.

Convulsiones: la suspensión brusca de Logical jarabe puede provocar convulsiones prolongadas o reiteradas (status epiléptico).

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



Efectos neurológicos: temblor, inestabilidad, dolor de cabeza, mareos, visión doble, incoordinación. Estos efectos se pueden acentuar si usted se encuentra utilizando también otros antiepilépticos. EN CASO DE QUE USTED RECIBA OTROS ANTIEPILEPTICOS DEBE AVISAR A SU MEDICO. El consumo de Logical jarabe puede producirle lentitud del pensamiento y de las destrezas motoras.

Efectos cutáneos: pueden aparecer manchas rojizas, descamación, hematomas o pequeñas manchas sanguinolentas.

Efectos sobre la coagulación: Puede notar mayor cuantía de sangrado si sufre una herida.

Otros efectos: aumento de peso, alteraciones del ciclo menstrual, debilidad, inflamación de los pies, alteración en la contención de la orina, reacciones alérgicas que pueden manifestarse por rash cutáneo, inflamación de la cara y dificultades para tragar. En caso de presentar estos síntomas consulte urgente a su médico.

PRECAUCIONES

Dado que este medicamento actúa sobre el sistema nervioso central debe evitar el consumo de alcohol u otras medicaciones que depriman el sistema nervioso tales como tranquilizantes o hipnóticos. También es necesario tener especial precaución si conduce un automóvil o máquinas peligrosas



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



IVAX

7360



Group Member

debido a la acción sobre sistema nervioso, sobre todo al comienzo del tratamiento.

Cuando se encuentre en tratamiento con éste fármaco es necesario que visite a su médico periódicamente el cuál le realizará análisis de sangre con el fin de evaluar las funciones hepáticas, los parámetros de coagulación y las concentraciones sanguíneas del fármaco.

Este medicamento produce importantes afecciones al feto tales como malformaciones, falla hepática fatal, muerte. Por esto si usted planea quedar embarazada o ha quedado embarazada durante el uso de este fármaco DEBE INFORMARSELO INMEDIATAMENTE A SU MEDICO.

En niños menores de dos años se puede producir daño hepático fatal por lo cual nunca debe administrarle a un niño este fármaco sin que el médico haya evaluado anteriormente los riesgos y beneficios de esta medicación.

Si usted comienza con dolor abdominal durante la toma de este medicamento, debe consultar urgente a su médico o a la guardia más cercana.

Dado que varios de los efectos adversos descriptos, dependen de la dosis, es importante que RESPETE LA INDICACIÓN DADA POR SU MÉDICO.

Las drogas antiepilépticas pueden agravar la depresión preexistente o generar pensamientos o ideas suicidas. En caso de notar que su


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

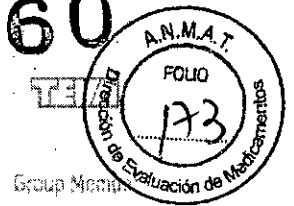

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IVAX

7360



comportamiento está cambiando o nota que tiene este tipo de pensamientos
INFÓRMECELO A SU MÉDICO.

Si usted presenta síntomas tales como: Nauseas, dolor de cabeza, vómitos, debilidad, mareos, dolor abdominal, visión borrosa, pérdida de apetito o aumento de peso, problemas de coordinación consulte urgente a su medico

RECORDATORIO

Este medicamento ha sido prescripto solo para usted y para su problema médico en particular. No recomiende ni administre este fármaco a terceros

PRESENTACION.

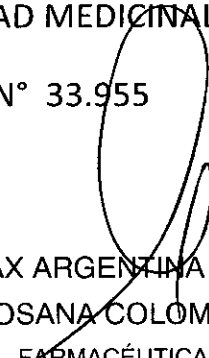
Logical Jarabe: envases con 90, 120 y 240 ml con jeringa dosificadora.
Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que esta en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 33.955


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

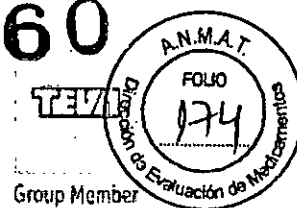
IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar





7360



Directora Técnica: Rosana B. Colombo - Farmacéutica

LABORATORIOS IVAX ARGENTINA S.A.

Suipacha 1111 Piso 18 (1008) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha de última revisión:



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar