



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-27510735-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-27510735-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LOGICAL / AC VALPROICO (como valproato de sodio), Forma Farmacéutica y Concentración: JARABE / AC VALPROICO (como valproato de sodio) 5 g / 100 ml; aprobada por Certificado N° 33.955.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA SA propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada LOGICAL / AC VALPROICO (como valproato de sodio), Forma Farmacéutica y Concentración: JARABE / AC VALPROICO (como valproato de sodio) 5 g / 100 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-13481758-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-13482210-APN-DERM#ANMAT.

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

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos.

Cumplido, archívese.

EX-2022-27510735-APN-DGA#ANMAT

Js

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.02.15 17:10:14 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.15 17:10:15 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

LOGICAL
VALPROATO DE SODIO
Jarabe

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

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 1000.000 ml |

ACCION TERAPEUTICA

Antiepiléptico.

Código ATC: N03AG01

INDICACIONES:

El 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

El ácido valpropico está indicado 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.

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

RE-2023-143392585-APN-DTD#JGM

Absorción

La biodisponibilidad del valproato sódico es casi del 100% tras la administración oral o i.v.

La concentración plasmática en estado de equilibrio se alcanza rápidamente (3 a 4 días) tras la administración oral; con la forma i.v., la concentración plasmática en estado de equilibrio puede alcanzarse en algunos minutos; seguidamente se mantiene con una infusión i.v.

Distribución

Transferencia placentaria (ver Fertilidad, Embarazo y Lactancia)

El valproato atraviesa la barrera placentaria en especies animales y en humanos

- En especies animales, el valproato atraviesa la placenta, en un grado similar al de los humanos.

- En humanos, varias publicaciones evaluaron la concentración de valproato en el cordón umbilical de los recién nacidos en el momento del parto. La concentración sérica de valproato en el cordón umbilical, que representa la de los fetos, fue similar o ligeramente superior a la de las madres.

El volumen de distribución se limita principalmente a la sangre y al intercambio rápido de líquido extracelular. La concentración de ácido valproico en el líquido cefalorraquídeo es similar a la concentración libre en el plasma. Cuando se administra a madres lactantes, el valproato sódico se excreta en la leche materna a concentraciones muy bajas (entre el 1 y el 10% de la concentración sérica total).

El valproato se une fuertemente a las proteínas plasmáticas; la unión a las proteínas es dosis-dependiente y saturable.

Metabolismo

La principal vía de biotransformación del valproato es la glucuronización (~40%) principalmente por UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7.

A diferencia de los demás antiepilépticos, el valproato sódico no incrementa su propia degradación ni la de otros agentes como los estroprogestágenos. Esto es debido a la ausencia de efecto inductor enzimático que implique al citocromo P450.

Eliminación

Aunque la molécula de valproato puede ser dializada, solo se excreta la forma libre (aproximadamente el 10%).

La semivida es de 8 a 20 horas aproximadamente. Habitualmente es más corta en los niños.

El valproato sódico se excreta principalmente en la orina tras su metabolización a través de glucuronoconjugación y β -oxidación.

Pacientes pediátricos

Por encima de los 10 años, los niños y adolescentes tienen aclaramientos de valproato similares a las informados en adultos. En pacientes pediátricos menores de 10 años, el aclaramiento sistémico de valproato varía con la edad. En neonatos y lactantes de hasta 2 meses de edad, el aclaramiento de valproato disminuye en comparación con los adultos y es el más bajo directamente después del nacimiento. En una revisión de la literatura científica, la vida media del valproato en lactantes menores de dos meses mostró una variabilidad considerable que oscila de 1 a 67 horas. En niños de 2 a 10 años, el aclaramiento de valproato es un 50% mayor que en los adultos.

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 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 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.

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.

Niñas y mujeres con capacidad de gestación:

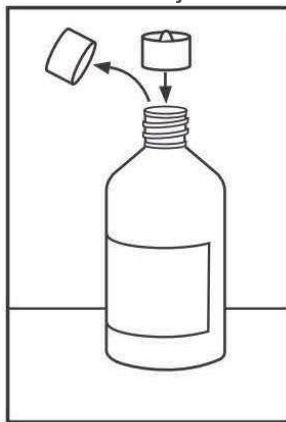
Valproato se debe iniciar y ser supervisado por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, . Valproato no se debe utilizar en niñas, ni en mujeres con capacidad de gestación, a menos que otros tratamientos no sean efectivos o tolerados.

Valproato se prescribe y dispensa de acuerdo al Plan de Prevención de Embarazos con valproato (ver Advertencias).

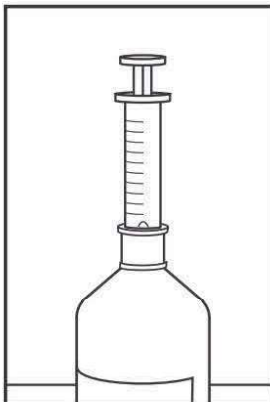
Valproato se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la menor dosis efectiva, si fuera posible como formulaciones de liberación prolongada. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis individuales.

Instrucciones de uso:

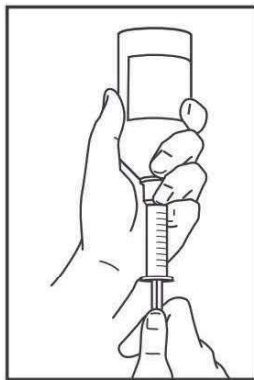
- 1- Agite bien el frasco cada vez que va a utilizar el producto.
- 2- Retire la tapa del frasco de LOGICAL jarabe.
- 3- Coloque el inserto (suministrado junto con la jeringa) en la boca del frasco. Presione hasta que quede perfectamente ajustado.



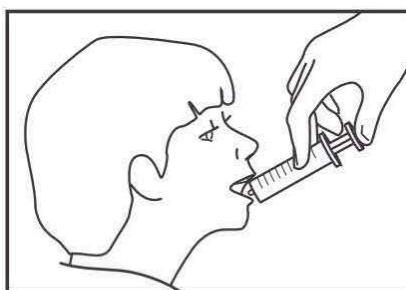
- 4- Introduzca la jeringa dosificadora en el inserto que fue colocado en la boca del frasco.



- 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.
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

LOGICAL está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga.

Está contraindicado en pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea (ver advertencias).

Está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Antecedentes personales o familiares de hepatitis grave, especialmente la relacionada con fármacos.
- Porfiria
- El valproato está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos provocados por mutaciones en el gen nuclear que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG), p. ej., el síndrome de Alpers-Huttenlocher, y en niños menores de 2 años de edad en los que se sospecha que padecen un trastorno relacionado con la POLG (ver Advertencias).

- El valproato está contraindicado en mujeres que están embarazadas y en mujeres en edad fértil que no están utilizando método anticonceptivo eficaz

ADVERTENCIAS

Plan de prevención de Embarazo

Niñas, adolescentes, mujeres con capacidad reproductiva o embarazadas:

El ácido valproico tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos a valproato en el útero tienen un alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo. Por lo tanto, no debe utilizarse en niñas, en adolescentes, en mujeres en edad fértil, ni en mujeres embarazadas a menos que los tratamientos alternativos sean ineficaces o no se toleren.

LOGICAL está contraindicado en las siguientes situaciones:

Tratamiento de la epilepsia

- en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado.
- en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.

(véase la sección "Contraindicaciones").

Condiciones del Plan de Prevención de Embarazo:

El médico prescriptor se debe asegurar que:

- Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrar al paciente en la discusión, garantizar su compromiso, discutir las alternativas terapéuticas y asegurar el entendimiento de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlas.
- En todas las pacientes se debe valorar la posibilidad de embarazo.
- La paciente ha entendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estas riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero.
- La paciente entiende que necesita realizarse un test de embarazo **antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento**, si fuera necesario.
- La paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción.
- La paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz (ver detalles a continuación), sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato.
- La paciente entiende la necesidad de una revisión regular del tratamiento (al menos anualmente) por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia.
- La paciente entiende la necesidad de consultar con su médico tan pronto como esté planeando un embarazo, para asegurar una discusión a tiempo y evaluar el cambio a otras posibles alternativas de tratamiento, antes de la concepción y antes de que se interrumpa el tratamiento anticonceptivo.
- La paciente entiende la necesidad de consultar de forma urgente con su médico en caso de embarazo.
- La paciente ha reconocido que entiende los riesgos y precauciones necesarias asociadas al uso de valproato.

Estas condiciones también afectan a mujeres no activas sexualmente en la actualidad, a menos que el prescriptor considere que existen razones convincentes que indican que no hay riesgo de embarazo.

Niñas

- Los prescriptores se deben asegurar que los padres/cuidadores de las niñas entienden la necesidad de contactar con un especialista cuando la niña en tratamiento con valproato tenga la menarca.
- El prescriptor se debe asegurar que se les ha facilitado a los padres/cuidadores de las niñas que han tenido la menarca información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero.
- En las pacientes que tuvieron la menarca, el especialista prescriptor debe reevaluar la terapia con valproato anualmente y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Si valproato es el único tratamiento apropiado, se debe evaluar la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y las demás condiciones del Plan de Prevención de Embarazo. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de llegar a la edad adulta.

Test de embarazo

Se debe excluir la condición de embarazo antes de empezar el tratamiento con valproato. No se debe iniciar el tratamiento con valproato en mujeres con capacidad de gestación sin un resultado negativo en el test de embarazo (test de embarazo en plasma), confirmado por un médico, para descartar el uso involuntario de valproato durante el embarazo.

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de gestación a las que se les prescriba valproato deben usar métodos anticonceptivos efectivos, sin interrupción, durante toda la duración del tratamiento con valproato.

A estas pacientes se les debe proporcionar información completa sobre la prevención del embarazo y se les debe aconsejar sobre anticoncepción, si no están usando métodos anticonceptivos efectivos.

Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (preferiblemente una forma independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, que incluya un método de barrera.

Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso. Al elegir el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y el cumplimiento con las medidas elegidas, incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.

Revisiones anuales del tratamiento por un especialista

El especialista debe revisar al menos una vez al año si el valproato es el tratamiento más apropiado para la paciente.

Planificación del embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar el tratamiento con valproato y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.

Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del valproato sobre el feto para apoyar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

En caso de embarazo

Si una mujer en tratamiento con valproato quedara embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para volver a evaluar el tratamiento con valproato y considerar las opciones alternativas.

Además, las pacientes con un embarazo expuesto a valproato y sus parejas deben ser derivadas a un especialista con experiencia en Teratología para la evaluación y el asesoramiento del embarazo expuesto.

El farmacéutico se debe asegurar que

Se aconseja a las pacientes que no interrumpan el tratamiento con valproato y que se contacten inmediatamente con un especialista en caso de embarazo planificado o sospecha de embarazo.

Pacientes en los que se sospecha o que presentan enfermedad mitocondrial.

El valproato puede desencadenar o empeorar los signos clínicos de enfermedades mitocondriales subyacentes causadas por mutaciones del ADN mitocondrial, así como del gen nuclear que codifica la POLG. En particular, se han notificado con mayor frecuencia insuficiencia hepática aguda y muerte por causas hepáticas inducidas por valproato en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG), p. ej., el síndrome de Alpers-Huttenlocher.

Se debe sospechar la existencia de trastornos relacionados con la POLG en pacientes con antecedentes familiares o síntomas que indiquen un trastorno relacionado con la POLG, incluidos pero no limitados a estos, encefalopatía idiopática, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estatus epiléptico como cuadro clínico inicial, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivomotora axonal, miopatía, ataxia cerebelosa, oftalmoplejía o migraña complicada con aura occipital. Deben realizarse pruebas de mutaciones de la POLG de acuerdo con la práctica clínica actual para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos (ver Advertencias).

Disfunción hepática

Condiciones de aparición

En casos poco frecuentes se ha comunicado insuficiencia hepática grave, en ocasiones con desenlace mortal. La experiencia con la epilepsia indica que los pacientes con riesgo máximo, especialmente en casos de politerapia anticonvulsivante, son lactantes y niños menores de 3 años de edad con trastornos convulsivos graves, sobre todo aquéllos con lesión cerebral, retraso mental y/o patología metabólica o degenerativa congénita. A partir de los 3 años de edad, la incidencia de aparición se reduce significativamente y declina progresivamente con la edad. En la mayoría de los casos, este tipo de insuficiencia hepática aparece en

el curso de los 6 primeros meses de tratamiento, con una frecuencia máxima entre la segunda y duodécima semana.

Síntomas

Los síntomas clínicos son esenciales para establecer el diagnóstico precoz. En particular deben ser tomados en consideración los procesos siguientes, que pueden preceder a la ictericia, sobre todo en pacientes de riesgo (ver anteriormente:

“Condiciones de aparición”):

- Síntomas inespecíficos, habitualmente de inicio súbito, como astenia, anorexia, letargia y somnolencia que, en ocasiones, se asocian a vómitos repetidos y dolor abdominal.
- En pacientes con epilepsia, recidiva de convulsiones.

Los pacientes (o sus familiares en caso de niños) deben ser informados de la necesidad de notificar inmediatamente a un médico cualquiera de estos signos que experimenten. Deben realizarse de inmediato exámenes, incluyendo la exploración clínica y la evaluación biológica de la función hepática.

Detección

La función hepática debe ser evaluada antes de empezar el tratamiento, monitorizándola luego periódicamente, durante los 6 primeros meses del mismo. Entre los exámenes habituales los más significativos son las pruebas que reflejan la síntesis de las proteínas, especialmente la tasa de protrombina. La confirmación de una tasa de protrombina anormalmente baja, sobre todo asociada a otras anomalías biológicas (reducción significativa del fibrinógeno y de los factores de coagulación; incremento del nivel de bilirrubina y elevación de las transaminasas) exige la suspensión del tratamiento con Valproato. A título de precaución y en caso de que sean administrados concomitantemente, los salicilatos deben ser suspendidos, dado que utilizan la misma vía metabólica.

Pancreatitis: Han sido reportados casos de pancreatitis en niños y adultos durante el tratamiento con valproato y en ocasiones han sido descritos 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.

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, 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 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 amilasa 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.

Se recomienda la realización de pruebas hematológicas (hemograma completo, incluyendo recuento de plaquetas, tiempo de sangría y pruebas de coagulación) antes del inicio del tratamiento o antes de una intervención quirúrgica y en casos de hematomas o hemorragias espontáneos (ver Reacciones Adversas).

Hiperamonemia: El aumento de los valores de amoníaco 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.

Ganancia de peso: Los pacientes deberán ser advertidos de la posibilidad de ganar peso al inicio del tratamiento, por tanto, deberán adoptarse medidas apropiadas para minimizar este riesgo (ver Reacciones Adversas).

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 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.

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.

Carbapenems: No se recomienda el uso simultáneo de ácido valproico/valproato sódico y antibióticos del grupo de los carbapenems (ver Interacciones Medicamentosas).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiacepinas

Valproato puede potenciar el efecto de otros psicotrópicos, como neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiacepinas; por tanto, se recomienda vigilancia clínica y ajustar la dosificación siempre que proceda.

Lítio

Valproato no tiene efecto sobre los niveles séricos de litio.

Fenobarbital

Valproato incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital (a través de la inhibición del catabolismo hepático), con posible aparición de sedación grave, sobre todo en niños. En consecuencia, se recomienda ejercer una vigilancia clínica durante los 15 primeros días del tratamiento de combinación, reducir inmediatamente la dosis de fenobarbital si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de fenobarbital siempre que proceda.

Primidona

Valproato aumenta las concentraciones plasmáticas de primidona con intensificación de sus efectos adversos (como sedación); estos síntomas desaparecen en el tratamiento a largo plazo. Se recomienda vigilancia clínica, sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación, reducir inmediatamente la dosis de primidona si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de primidona siempre que proceda.

Fenitoína

Valproato reduce la concentración plasmática total de fenitoína. Por otra parte, incrementa la forma libre de fenitoína con posibles síntomas de sobredosificación (ácido valproico desplaza a la fenitoína de sus lugares de unión a las proteínas plasmáticas y reduce su catabolismo hepático). Por tanto, se recomienda vigilancia clínica y, cuando se determinen las concentraciones plasmáticas de fenitoína conviene evaluar la forma libre.

Carbamazepina

Se ha descrito que la administración conjunta de valproato y carbamazepina causa toxicidad clínica, el ácido valproico puede incrementar los niveles de carbamazepina hasta un nivel tóxico a pesar de que el nivel de carbamazepina se mantenga dentro del rango terapéutico. Se recomienda vigilancia clínica sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación y ajustar la dosificación cuando proceda.

Lamotrigina

Valproato reduce el metabolismo de lamotrigina e incrementa la vida media de lamotrigina casi dos veces. Esta interacción puede dar lugar a un incremento de la toxicidad de lamotrigina, en particular rash cutáneo grave. Por lo tanto, se recomienda monitorización clínica y ajustar la dosis (reducir la dosis de lamotrigina) cuando proceda.

Zidovudina

El valproato puede incrementar la concentración plasmática de zidovudina dando lugar a un aumento de la toxicidad de este fármaco.

Nimodipino

En pacientes tratados concomitantemente con valproato sódico y nimodipino, la exposición a nimodipino puede incrementarse un 50%. Por lo tanto la dosis de nimodipino se debe disminuir en caso de hipotensión.

Etosuximida

El valproato sódico incrementa la concentración de etosuximida en plasma, con el consiguiente riesgo de efectos adversos. Si se combinan ambos medicamentos se recomienda un control de los niveles plasmáticos de etosuximida.

Felbamato

El ácido valproico puede disminuir hasta un 16% el aclaramiento medio del felbamato.

Olanzapina

El ácido valproico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la olanzapina.

Rufinamida

El ácido valproico puede dar lugar a un incremento en los niveles plasmáticos de rufinamida. Este incremento es dependiente de la concentración de ácido valproico. Debe tenerse precaución particularmente en niños ya que este efecto es mayor en esta población.

Propofol

El ácido valproico puede incrementar los niveles en sangre de propofol. Cuando se administra conjuntamente con valproato, debe considerarse una reducción de propofol.

También se ven afectados el metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas de otras sustancias como la codeína.

Efectos de otros fármacos sobre valproato

Los antiepilépticos con efecto inductor de enzimas (**fenitoína, fenobarbital y carbamazepina**) reducen las concentraciones séricas de ácido valproico y, por lo tanto, reducen su efecto. El uso concomitante con otros medicamentos inductores puede incrementar el riesgo de toxicidad hepática e hiperamonemia. En caso de tratamiento de combinación las dosis deben ajustarse en función de la respuesta clínica y de los niveles plasmáticos obtenidos.

Los niveles de metabolitos de ácido valproico pueden verse incrementados en caso de uso concomitante con fenitoína o fenobarbital. Por lo tanto los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser monitorizados cuidadosamente debido a la posible aparición de signos y síntomas de hiperamonemia.

La combinación de **felbamato** y valproato disminuye el aclaramiento de ácido valproico de un 22% a 50% y consecuentemente incrementa las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. Por ello deben monitorizarse los niveles de valproato.

La **mefloquina** incrementa el metabolismo del ácido valproico y posee un efecto convulsivo; por tanto, la administración concomitante puede producir convulsiones epilépticas.

El uso concomitante de valproato sódico y anticoagulantes (warfarina) o ácido acetilsalicílico puede incrementar la tendencia a hemorragia. El ácido acetil salicílico reduce además la unión a proteínas plasmáticas del ácido valproico pudiendo aumentar las concentraciones séricas libres de valproato. Por lo tanto es recomendable una vigilancia regular de la coagulación sanguínea. El valproato sódico y el ácido acetilsalicílico no deben administrarse conjuntamente en casos de fiebre y dolor, principalmente en bebés y niños.

El uso concomitante con **cimetidina, fluoxetina o eritromicina** puede incrementar las concentraciones séricas de valproato (como consecuencia de la reducción del metabolismo hepático).

Es posible que medicamentos potencialmente hepatotóxicos, incluyendo el alcohol, puedan exacerbar la toxicidad hepática.

Carbapenems

La administración de ácido valproico junto con antibióticos del grupo de los carbapenems, disminuye los niveles plasmáticos hasta un 60% en aproximadamente dos días. Debido al rápido comienzo y el grado de disminución, la administración conjunta de agentes carbapenems a pacientes estabilizados con ácido valproico no es aconsejable y debe evitarse.

Rifampicina puede disminuir los niveles en sangre de valproato dando lugar a una falta de efecto terapéutico. Por lo tanto puede ser necesario un ajuste en la dosis de valproato cuando se administra conjuntamente con rifampicina.

Inhibidores de la proteasa

Los inhibidores de la proteasa como lopinavir, ritonavir disminuyen los niveles plasmáticos de valproato cuando se administran concomitantemente.

Colestiramina

La colestiramina puede llevar a una disminución de los niveles plasmáticos de valproato cuando se administran concomitantemente.

Otras interacciones

La administración concomitante de valproato y **topiramato** o **acetazolamida** se ha asociado con encefalopatía y/o hiperamonemia. En pacientes tratados con estos dos fármacos, deben monitorizarse cuidadosamente los signos y síntomas de encefalopatía hiperamonémica,

Quetiapina

La administración conjunta de valproato y quetiapina puede incrementar el riesgo de neutropenia/leucopenia.

En diabéticos con sospecha de cetoacidosis debe tenerse en cuenta la posibilidad de obtener resultados falso-positivos en el test de excreción de cuerpos cetónicos ya que el valproato sódico es metabolizado parcialmente a cuerpos cetónicos.

Habitualmente, el valproato carece de efecto inductor enzimático; en consecuencia, no reduce la eficacia de **agentes estroprogestagénicos** en mujeres que toman anticonceptivos hormonales.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Valproato está contraindicado como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia.

Valproato está contraindicado para su uso en mujeres con capacidad de gestación a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo

Riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo

Valproato tiene efectos teratogénicos que pueden causar malformaciones congénitas y también puede ocasionar trastornos graves del desarrollo neurocognitivo en hijos expuestos durante el embarazo.

Tanto la monoterapia con valproato como la politerapia con valproato, están asociadas a un desenlace anormal del embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiepiléptica que incluya valproato está asociada con un riesgo mayor de malformaciones congénitas que la monoterapia con valproato.

Malformaciones congénitas

Los datos derivados de dos metaanálisis muestran que del 8% a 13% de los hijos de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con valproato durante el embarazo sufren malformaciones congénitas. Esto representa un riesgo más elevado de sufrir malformaciones graves respecto a la población general, para el cual el riesgo es de aproximadamente el 2-3%.

Los datos disponibles indican que el riesgo es dosis-dependiente. El riesgo es mayor con dosis elevadas (más de 1g al día) y los datos disponibles no permiten establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo.

Los tipos de malformaciones más frecuentes son los defectos del tubo neural, dismorfias faciales, fisuras de labio y paladar, craneosinostosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que afectan a varios sistemas.

La suplementación con ácido fólico antes del embarazo puede reducir el riesgo de defectos del tubo neural, el cual puede ocurrir en cualquier embarazo, pero no previene las malformaciones congénitas asociadas al uso de valproato durante el embarazo.

La exposición al valproato en el útero también puede ocasionar discapacidad auditiva o sordera debido a malformaciones del oído y/o la nariz (efecto secundario) y/o toxicidad directa sobre la función auditiva. Los casos describen sordera o discapacidad auditiva unilateral y bilateral. No se reportaron los desenlaces para todos los casos. Cuando se reportaron los desenlaces, la mayoría de los casos no se recuperaron.

Trastornos del desarrollo neurocognitivo

La exposición a valproato en el útero puede conllevar efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo es dosis-dependiente, pero los datos disponibles no permiten establecer una dosis umbral por debajo de la cual no existan riesgos. El periodo gestacional de mayor riesgo para estos efectos es incierto y no se puede excluir la posibilidad de riesgo en cualquier etapa del embarazo.

Estudios en niños en edad preescolar con antecedentes de exposición a valproato en el útero muestran que hasta un 30-40% de los niños experimenta retrasos en las etapas iniciales de desarrollo, como por ejemplo hablar y caminar más tarde, capacidades intelectuales disminuidas, aptitudes lingüísticas deficientes (habla y comprensión) y problemas de memoria.

El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años de edad) con antecedentes de exposición al valproato en el útero fue en promedio de 7-10 puntos menor que el de niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir la influencia de otros factores, existe evidencia en los niños expuestos a valproato de que el riesgo de padecer deficiencias intelectuales es independiente del CI de la madre.

Existen datos limitados sobre los resultados a largo plazo.

Los datos son limitados en cuanto a otras posibles consecuencias a largo plazo. Estos niños presentan también un mayor riesgo de padecer trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces más) y autismo infantil (aproximadamente cinco veces más) que la población general del estudio y podrían presentar una mayor tendencia a desarrollar síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), aunque los datos sobre esto último son más limitados.

Riesgo en el neonato

- Se han notificado casos muy raros de síndrome hemorrágico en neonatos de madres que han tomado valproato durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de coagulación. También se ha notificado afibrinogenemia, que puede ser mortal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir del descenso de los factores dependientes de vitamina K inducidos por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por lo tanto, en neonatos, se deben analizar el recuento de plaquetas, el nivel de fibrinógeno en plasma, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación.

- Se han notificado casos de hipoglucemia en neonatos de madres que han tomado valproato durante el tercer trimestre del embarazo.

- Se han notificado casos de hipotiroidismo en neonatos de madres que han tomado valproato durante el embarazo.
- Puede aparecer un síndrome de retirada (como agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hipercinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre del embarazo.

Teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo mental:

Si una mujer planea un embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe reevaluar el tratamiento con valproato y considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción.

Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del valproato sobre el feto para ayudar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Mujeres embarazadas

El valproato como tratamiento para la epilepsia está contraindicado en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado.

Si una mujer en tratamiento con valproato se queda embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Durante el embarazo, las convulsiones clónicas tónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de muerte para la madre y el feto.

Si a pesar de los riesgos conocidos del valproato en el embarazo y después de una cuidadosa consideración del tratamiento alternativo, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir valproato para la epilepsia, se recomienda:

- Utilizar la mínima dosis efectiva y dividir la dosis diaria de valproato en varias dosis menores para tomar a lo largo del día. El uso de formulaciones de liberación prolongada es preferible a otras formulaciones para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas.

Todas las pacientes con un embarazo expuesto a valproato y sus parejas deben ser referidas a un especialista con experiencia en Teratología para la evaluación y el asesoramiento con respecto al embarazo expuesto. Debe realizarse un control prenatal especializado para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.

La administración de suplementos de folato antes del embarazo puede disminuir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que prevenga los defectos congénitos o malformaciones debido a la exposición al valproato.

Lactancia

Valproato se excreta en la leche materna en una concentración entre el 1% y el 10% de los niveles en suero materno. Se han observado trastornos hematológicos en neonatos lactantes/lactantes cuyas madres han estado en tratamiento (ver Reacciones Adversas).

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Valproato teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Se ha notificado amenorrea, ovarios poliquísticos e incremento de los niveles de testosterona en mujeres que utilizan valproato (ver Reacciones Adversas). La administración de valproato también puede disminuir la fertilidad en hombres (ver

Reacciones Adversas). Los casos notificados indican que los trastornos de la fertilidad son reversibles después de la interrupción del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Valproato actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos, así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas son las molestias gastrointestinales (dolor, náuseas y diarrea) que suelen ocurrir al comienzo del tratamiento, aunque normalmente desaparecen a los pocos días de discontinuar el tratamiento. Puede tener lugar un incremento de peso. Por lo que el aumento del peso deberá estar estrechamente controlado, ya que puede ser un factor de riesgo en el síndrome del ovario poliquístico. Se han observado casos graves (e incluso mortales) de daño hepático, particularmente en niños tratados con dosis altas o en combinación con otros antiepilépticos.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Trastornos congénitos, familiares y genéticos:

Frecuencia no conocida: trastornos del espectro autista (ver Fertilidad, embarazo y lactancia), malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo (ver Advertencias y Fertilidad, embarazo y lactancia).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuentes: anemia, trombocitopenia (ver Advertencias).

Poco frecuentes: pancitopenia, leucopenia.

Raras: insuficiencia de la médula ósea incluyendo aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis.

Exploraciones complementarias:

Raras: disminución de los factores de coagulación (al menos uno), pruebas de coagulación anómalas (como tiempo de protrombina prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, tiempo de trombina prolongado, INR prolongado) (ver Advertencias y ver Fertilidad, embarazo y lactancia), déficit de biotina/déficit de biotinidasa.

Frecuencia no conocida: debido a que el valproato se excreta principalmente a través del riñón, parcialmente en forma de cuerpos cetónicos. La prueba de eliminación de cuerpos cetónicos puede dar falsos positivos en pacientes diabéticos.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy Frecuentes: temblor.

Frecuentes: trastornos extrapiramidales, estupor*, somnolencia, convulsiones*, fallo de memoria, dolor de cabeza, nistagmo, mareo (tras la inyección intravenosa, puede aparecer mareo al cabo de unos minutos y por lo general se resuelve espontáneamente en pocos minutos).

Poco frecuentes: coma*, encefalopatía*, letargo*, parkinsonismo reversible, ataxia, parestesia, agravamiento de las convulsiones (ver sección Advertencias).

Raras: demencia reversible asociada a atrofia cerebral reversible, trastorno cognitivo.

* Se han descrito unos pocos casos de estupor y letargia, que han conducido en ocasiones a coma transitorio (encefalopatía); se trataba de casos aislados o asociados a un aumento de la aparición de crisis convulsivas durante el tratamiento, atenuándose tras la suspensión del tratamiento o la reducción de la dosis. Estos casos han sido descritos con mayor frecuencia durante un tratamiento combinado (en particular con fenobarbital o topiramato) o tras un incremento súbito de las dosis de valproato.

Trastornos del oído y laberinto:

Raras: sordera.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

De frecuencia desconocida: derrame pleural.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas*.

Frecuentes: vómitos, trastorno gingival (principalmente hiperplasia gingival), estomatitis, dolor en la parte superior del abdomen, diarrea aparece frecuentemente en algunos pacientes al comienzo del tratamiento y desaparece normalmente después de unos pocos días, sin interrumpir el tratamiento.

* También observadas unos minutos después de la inyección intravenosa y que resuelven espontáneamente en pocos minutos.

Poco frecuentes: pancreatitis que puede llegar a ser mortal. (ver Advertencias).

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: insuficiencia renal.

Raras: enuresis, nefritis tubulointersticial, síndrome de Fanconi reversible aunque el mecanismo de acción sigue siendo desconocido.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: enfermedades de las uñas y del lecho ungueal, hipersensibilidad, alopecia transitoria y/o relacionada con la dosis.

Poco frecuentes: angioedema, erupción, trastornos del pelo (como textura anormal, cambios de color, crecimiento anormal del pelo).

Raras: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, Síndrome DRESS (Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuente: se han notificado casos de disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento prolongado con Valproato.

El mecanismo por el cual Valproato afecta al metabolismo óseo se desconoce.

Raros: lupus eritematoso sistémico (ver Advertencias), rabdomiólisis (ver Advertencias).

Trastornos endocrinos:

Poco frecuentes: Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH), hiperandrogenismo (hirsutismo, virilización, acné, alopecia de patrón masculino y/o andrógenos elevados).

Raras: hipotiroidismo (ver Advertencias).

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Frecuentes: hiponatremia, aumento de peso*.

* al tratarse de un factor de riesgo para el síndrome del ovario poliquístico debe ser monitorizado cuidadosamente.

Raras: obesidad, hiperamonemia* (ver Advertencias).

* Casos de hiperamonemia aislada y moderada, que no se acompaña de alteraciones en las pruebas de función hepática, y que no debe ser motivo para suspender el tratamiento. Asimismo, se ha notificado hiperamonemia asociada a síntomas neurológicos. En estos casos, debe considerarse la realización de exploraciones adicionales (ver Advertencias).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):

RE-2023-143392585-APN-DTD#JGM

Raras: síndrome mielodisplásico.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hemorragia (ver Advertencias y Fertilidad, embarazo y lactancia).

Poco frecuentes: vasculitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: hipotermia, edema periférico no grave.

Trastornos hepato biliares:

Frecuentes: lesión hepática (ver Advertencias).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuentes: dismenorrea.

Poco frecuente: amenorrea.

Raras: infertilidad masculina, ovario poliquístico.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: estado de confusión, alucinaciones, agresividad*, agitación*, trastornos de la atención*

Raras: comportamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*, trastornos del aprendizaje*.

*Estas reacciones adversas han sido principalmente observadas en la población pediátrica.

Riesgo de Malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo (ver sección "FERTILIDAD, EMBARAZO y LACTANCIA").

Valproato tiene efectos teratogénicos que pueden causar malformaciones congénitas y también puede ocasionar trastornos graves del desarrollo neurocognitivo en los hijos expuestos durante el embarazo.

Comunicación de efectos adversos:

Si el paciente experimenta cualquier tipo de efecto adverso, debe consultar inmediatamente al médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También se pueden comunicar los efectos adversos al Laboratorio Ivax Argentina SA a través del teléfono del Programa de Apoyo a Paciente, 0800-666-3342 o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4340-0866 o la página web <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

SOBREDOSIFICACION

Entre los signos clínicos de intoxicación destacan confusión, sedación o incluso, coma con hipotonía muscular, miastenia e hipo o arreflexia. En algunos casos también se ha observado hipotensión, miosis, alteraciones cardiovasculares y respiratorias, colapso circulatorio/shock, acidosis metabólica, hipocalcemia e hipernatremia. Se han descrito fallecimientos tras una sobredosis masiva; no obstante, en general el desenlace es favorable.

En adultos y niños, los altos niveles plasmáticos provocan reacciones neurológicas anormales y cambios de comportamiento. No obstante, los síntomas pueden ser variables y se han descrito convulsiones en presencia de niveles plasmáticos muy elevados. Se han comunicado casos de hipertensión intracraneal asociada a edema cerebral.

La presencia de sodio en las presentaciones con valproato puede dar lugar a hipernatremia cuando existe una sobredosis.

No se conoce un antídoto específico. El tratamiento en régimen hospitalario de la sobredosis debe ser sintomático y se debe monitorizar la función cardiorrespiratoria.

En caso de intoxicación oral se realizará lavado gástrico que, puede ser útil hasta 10 a 12 horas tras la ingestión, y se administrará carbón activado, mejor antes de

RE-2023-143392585-APN-DTD#JGM

los 30 minutos después de la ingestión. En este caso, es necesario una vigilancia médica intensiva.

En algunos casos aislados se ha utilizado con éxito la naloxona. Puede ser útil la diuresis forzada o la hemodiálisis. La diálisis peritoneal es poco eficaz.

En caso de sobredosis masiva, hemodiálisis y hemoperfusión han sido utilizadas con éxito.

No hay una experiencia suficiente sobre la eficacia de la perfusión de carbón activado hematogénico o sobre el remplazo completo de plasma o transfusión sanguínea. Por esta razón, particularmente en niños, se recomienda el tratamiento hospitalario intensivo, sin técnicas especiales de desintoxicación, pero con control de la concentración plasmática.

Manejo

En caso de sobredosis de valproato que provoque hiperamonemia, se puede administrar carnitina por vía intravenosa para intentar normalizar los niveles de amonio.

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

Fecha de última revisión:

[LOGO]



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-27510735 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.06 15:19:39 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.06 15:19:40 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LOGICAL®
VALPROATO DE SODIO
Jarabe

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

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 1000.000 ml |

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto
- Esta información no reemplaza la información brindada por su médico.
- Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

ADVERTENCIA

Valproato sódico, puede dañar seriamente al feto cuando se toma durante el embarazo. Si es mujer con capacidad de gestación, debe usar un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción), sin interrupciones durante todo el tratamiento con LOGICAL. Programe una cita urgente con su médico si desea quedarse embarazada o si piensa que está embarazada. No deje de tomar LOGICAL a menos que su médico se lo diga, ya que su enfermedad puede empeorar

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Logical pertenece al grupo de medicamentos denominados antiepilépticos. Está indicado en el tratamiento de diferentes tipos de epilepsia de adultos y niños.

¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR Logical® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar Logical®?

No debe utilizar este medicamento:

- * Si es alérgico (hipersensible) al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de Logical, o a cualquier otro medicamento, debe comunicárselo a su médico.
- * si padece actualmente cualquier enfermedad del hígado o páncreas.
- * si ha padecido previamente cualquier enfermedad del hígado.
- * si alguno de sus parientes próximos tiene antecedentes de enfermedad del hígado (hepatitis) grave, principalmente debida a medicamentos.

RE-2023-143392585-APN-DTD#JGM



* si tiene historia de algún familiar fallecido por alteración de la función del hígado durante el tratamiento con valproato sódico.

* si padece porfiria del hígado (un trastorno metabólico muy raro).

* si tiene un problema genético que produce un trastorno mitocondrial (p. ej., síndrome de Alpers-Huttenlocher).

* si tiene un trastorno metabólico conocido, como un trastorno del ciclo de la urea.

Si cree que puede tener alguno de estos problemas o si tiene alguna duda, consulte a su médico antes de tomar Logical.

Logical jarabe es un medicamento utilizado en el tratamiento de la epilepsia. Si es mujer con capacidad de gestación, no debe tomar Logical. Su médico le informara

¿Puedo tomar Logical® con otros medicamentos?

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica, homeopáticos, plantas medicinales y otros productos relacionados con la salud ya que puede ser necesario interrumpir el tratamiento o ajustar la dosis de alguno de ellos.

Algunos medicamentos pueden alterar el efecto de Logical o viceversa. Entre estos medicamentos se incluyen:

- Neurolépticos (medicamentos utilizados para tratar trastornos psicológicos).
- Medicamentos utilizados para tratar la depresión.
- Benzodiacepinas (medicamentos utilizados para dormir o para tratar la ansiedad).
- Olanzapina y quetiapina (medicamentos utilizados para tratar trastornos psiquiátricos).
- Otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia, incluyendo fenobarbital, fenitoína, primidona, lamotrigina (el riesgo de aparición de erupción cutánea grave puede aumentar cuando se administran conjuntamente lamotrigina y ácido valproico), carbamazepina, etosuximida, felbamato y topiramato. La administración conjunta de Valproato con topiramato se ha asociado con encefalopatía y/o hiperamonemia (afección del cerebro y del sistema nervioso que se presenta como una complicación de trastornos hepáticos con o sin aumento de amonio en sangre).
- Zidovudina (medicamento utilizado para tratar infecciones por VIH y SIDA).
- Mefloquina (medicamento utilizado para tratar o prevenir la malaria).
- Salicilatos (aspirina).
- Anticoagulantes (medicamentos utilizados para prevenir la formación de coágulos de sangre).
- Cimetidina (medicamento utilizado para tratar las úlceras de estómago).
- Eritromicina y rifampicina (antibióticos).
- Rufinamida.
- Acetazolamida.
- Inhibidores de la proteasa, como lopinavir, ritonavir (utilizados para el tratamiento de VIH).
- Colestiramina.
- Propofol (anestésico).

Valproato puede incrementar los efectos de Nimodipino (medicamento utilizado en el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho y trastornos de los vasos sanguíneos).

La actividad de éstos y otros medicamentos puede quedar afectada por Logical, o bien pueden afectar directamente la actividad de Logical. Es posible que necesite diferentes dosis de medicamento o bien puede necesitar tomar medicamentos distintos. Su médico o farmacéutico le aconsejará.

Informe a su médico o enfermero si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos: agentes carbapenems (antibióticos usados para el tratamiento de infecciones bacterianas). La combinación de ácido valproico y antibióticos del grupo de los carbapenems debe evitarse porque disminuye el efecto del valproato sódico.

Si no está seguro pregunte a su médico o farmacéutico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

¿CÓMO DEBO TOMAR LOGICAL®?

RE-2023-143392585-APN-DTD#JGM

Tome Logical® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración del tratamiento.

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

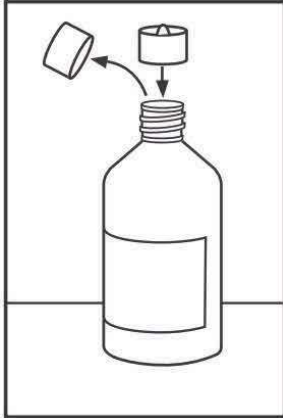
La dosis se calcula en miligramos por kilo (mg/kg) y deberá ser indicada por su médico.

MODO DE USO:

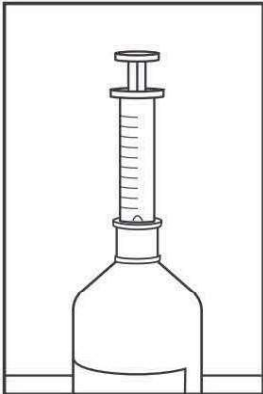
1- Agite bien el frasco antes de utilizar el producto

2- Retire la tapa de LOGICAL jarabe

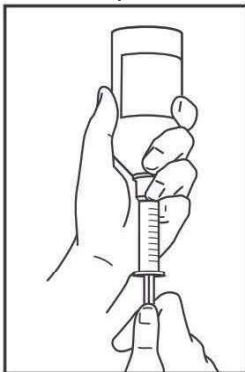
3- Coloque el inserto suministrado, junto con la jeringa en la boca del frasco y presione hasta que quede perfectamente ajustado.



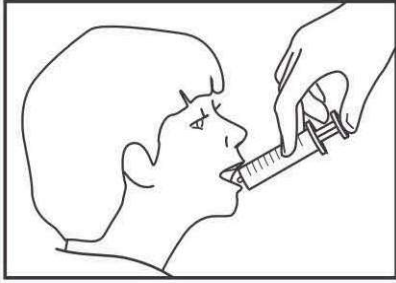
4- Introduzca la jeringa dosificadora en el inserto que fue colocado en la boca del frasco.



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



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

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

En caso de olvido de una dosis, espere a la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Continúe tomando el tratamiento de acuerdo a las instrucciones de su médico. Si ha olvidado varias dosis contacte inmediatamente con su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Logical

La suspensión brusca del tratamiento con Logical sin indicación expresa de su médico puede ser perjudicial para usted, ya que se podrían desencadenar episodios con convulsiones con graves consecuencias. No suspenda o altere la dosis de Logical sin consultar previamente con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si toma más de la dosis indicada de Logical®, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

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 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.

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.

Advertencias y precauciones

- * Si sabe que existe en su familia un problema genético que produce un trastorno mitocondrial.
- * Su médico debe revisar sus pruebas de función hepática antes de que usted inicie el tratamiento y periódicamente durante los 6 primeros meses, especialmente en pacientes de riesgo.

- * Si usted, o su hijo, desarrolla repentinamente una enfermedad, especialmente si ésta aparece en los primeros meses de tratamiento y, en particular, si ésta incluye vómitos repetidos, fatiga extrema, dolor de abdomen, somnolencia, debilidad, pérdida de apetito, dolor en la parte superior del estómago, náuseas, ictericia (coloración amarilla de la piel u ojos), hinchazón de

RE-2023-143392585-APN-DTD/JGM



las piernas o empeoramiento de la epilepsia o sensación de malestar generalizado. En este caso, deberá consultar a su médico inmediatamente. En un número muy pequeño de pacientes, Valproato puede afectar al hígado o al páncreas. La alteración de la función hepática junto con la alteración del páncreas aumenta el riesgo de desenlace mortal.

* Si se administra Valproato a niños menores de 3 años y en edad escolar tratados simultáneamente con otros fármacos antiepilépticos además de Logical, o que padecen otra enfermedad neurológica o metabólica y formas graves de epilepsia.

* Si se administra Logical a niños menores de 3 años se debe evitar especialmente la administración conjunta con ácido acetilsalicílico (aspirina).

* Si padece lupus eritematoso sistémico.

* Si se sospecha de padecer cualquier trastorno metabólico, particularmente trastornos hereditarios de déficit de enzimas, como alteraciones del ciclo de la urea, ya que hay mayor riesgo de que se incremente el nivel de amonio en sangre.

* Si sufre un deterioro de las funciones del riñón o hipoproteinemia (disminución de los niveles de proteínas en sangre). En este caso, es posible que su médico desee controlar los niveles de valproato en sangre o bien adaptar la dosis.

* Si padece alteraciones de la sangre (coagulación sanguínea o trombocitopenia). Se recomienda la realización de un hemograma completo antes del inicio del tratamiento o antes de una intervención quirúrgica y en casos de hematomas o hemorragias espontáneas.

* Si se produce un aumento de peso al inicio del tratamiento.

* Si padece déficit de carnitina palmitoiltransferasa tipo II debido al riesgo de sufrir rabdomiólisis.

* Un número reducido de personas que estuvieron en tratamiento con antiepilépticos como ácido valproico han tenido pensamientos de autolesión o suicidio. Si en cualquier momento tiene estos pensamientos, contacte inmediatamente con su médico.

* Como con otros medicamentos antiepilépticos, las convulsiones pueden empeorar o aparecer con mayor frecuencia mientras se toma este medicamento. Si esto sucede contacte con su médico inmediatamente.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Advertencia importante para las mujeres:

Epilepsia

- Para epilepsia, no debe utilizar LOGICAL si está embarazada, a menos que no funcione ningún otro tratamiento.

- Para epilepsia, si es mujer con capacidad de gestación, no debe tomar LOGICAL, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con LOGICAL. No deje de tomar LOGICAL o su anticonceptivo, hasta que haya hablado esto con su médico. Su médico le aconsejará.

Riesgos del valproato cuando se toma durante el embarazo independientemente de la enfermedad para la que lo utilice.

Hable con su médico inmediatamente si está planeando tener un bebé o está embarazada.

Valproato conlleva un riesgo cuando se toma durante el embarazo. Con la dosis más alta, el riesgo es mayor, pero todas las dosis tienen un riesgo.

Valproato puede causar defectos congénitos graves y puede afectar a la forma en la que el niño se desarrolla y crece. Los defectos congénitos que se han notificado incluyen espina bífida (donde los huesos de la espina dorsal no se desarrollan adecuadamente); malformaciones del cráneo y de la cara, del corazón, de riñón, del aparato urinario, de los órganos sexuales y defectos de las extremidades.

RE-2023-143392585-APN-DTD#JGM



Se han informado problemas de audición o sordera en niños expuestos al valproato durante el embarazo.

Si toma valproato durante el embarazo tiene un riesgo mayor que otras mujeres de tener un niño con defectos congénitos que requiera tratamiento médico. Como valproato ha sido utilizado durante muchos años, se sabe que, de las mujeres que toman valproato, alrededor de 10 bebés de cada 100 tendrán defectos congénitos, en comparación con 2 a 3 bebés de cada 100 nacidos de mujeres que no tienen epilepsia.

Se estima que hasta el 30-40% de los niños en edad preescolar cuyas madres tomaron valproato durante el embarazo pueden tener problemas de desarrollo en la infancia. Los niños afectados pueden hablar y caminar con lentitud, ser intelectualmente menos capacitados que otros niños y tener dificultades del lenguaje y la memoria.

En los niños expuestos a valproato se diagnostican con mayor frecuencia trastornos de espectro autista y existen algunas evidencias de que estos niños podrían desarrollar síntomas de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH).

Antes de recetarle este medicamento, su médico le habrá explicado qué le puede ocurrir a su bebé si usted se queda embarazada mientras toma valproato. Si decide más tarde que quiere tener un bebé, no debe dejar de tomar su medicamento o su método anticonceptivo hasta que lo hable con su médico.

Si es un padre o cuidador de una niña en tratamiento con valproato, debe contactar con su médico cuando su niña en tratamiento con valproato tenga la menarca.

Consulte a su médico sobre la toma de ácido fólico mientras intenta tener un bebé. El ácido fólico puede disminuir el riesgo general de espina bífida y de abortos tempranos que existen durante todos los embarazos. Sin embargo, es poco probable que reduzca el riesgo de defectos congénitos asociados con el uso de valproato.

Elija y lea las situaciones que le afectan de las descritas a continuación:

- ESTOY COMENZANDO EL TRATAMIENTO CON LOGICAL.
- ESTOY TOMANDO LOGICAL Y NO TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ.
- ESTOY TOMANDO LOGICAL Y TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ.
- ESTOY EMBARAZADA Y ESTOY TOMANDO LOGICAL

ESTOY COMENZANDO EL TRATAMIENTO CON LOGICAL

Si esta es la primera vez que le han recetado LOGICAL, su médico le habrá explicado los riesgos para el feto si usted se queda embarazada.

Si usted tiene capacidad de gestación, necesitará asegurarse de utilizar un método anticonceptivo eficaz sin interrupción durante todo su tratamiento con LOGICAL. Consulte a su médico si necesita consejo sobre anticoncepción.

Mensajes importantes:

- **Se debe excluir el embarazo antes de comenzar el tratamiento con LOGICAL, mediante el resultado de una prueba de embarazo, confirmada por su médico.**
- **Debe usar un método para el control de la natalidad eficaz (anticoncepción) durante todo el tratamiento con LOGICAL.**
- Debe hablar con su médico sobre los métodos adecuados para el control de la natalidad (anticoncepción). Su médico le dará información sobre cómo prevenir un embarazo y puede derivarlo a un especialista para que le aconseje sobre el control de la natalidad.
- Debe realizar consultas regulares (al menos anuales) con un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia. Durante estas visitas, su médico se asegurará de que conozca y haya entendido todos los riesgos y advertencias

RE-2023-Y43592385-APN-DTD#JGM



relacionados con el uso de valproato durante el embarazo.

- **Informe a su médico si quiere tener un bebé.**
- **Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.**

ESTOY TOMANDO LOGICAL Y NO TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ

Si continúa el tratamiento con LOGICAL pero no planea tener un bebé, asegúrese de utilizar un método anticonceptivo eficaz sin interrupción durante todo su tratamiento con LOGICAL. Consulte a su médico si necesita consejo sobre anticoncepción.

Mensajes importantes:

- Debe usar un método para el control de la natalidad eficaz (anticoncepción) durante todo el tratamiento con LOGICAL.
- Debe hablar con su médico sobre anticoncepción (control de la natalidad). Su médico le dará información sobre cómo prevenir un embarazo y puede derivarla a un especialista para que le aconseje sobre el control de la natalidad.
- Debe realizar consultas regulares (al menos anuales) con un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia. Durante esta visita, su médico se asegurará de que conozca y haya entendido todos los riesgos y advertencias relacionados con el uso de valproato durante el embarazo.
- Informe a su médico si quiere tener un bebé.
- Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

ESTOY TOMANDO LOGICAL Y TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ

Si está planeando tener un bebé, primero programe una cita con su médico.

No deje de tomar LOGICAL o su método anticonceptivo, hasta que lo hable con su médico. Su médico le aconsejará.

Los bebés nacidos de madres que han estado en tratamiento con valproato tienen riesgos importantes de defectos congénitos y problemas de desarrollo que pueden ser gravemente debilitantes. Su médico le derivará a un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, para que las opciones de tratamiento alternativo se puedan evaluar desde el principio. Su especialista puede realizar varias acciones para que su embarazo se desarrolle de la mejor manera posible y los riesgos para usted y el feto se reduzcan tanto como sea posible.

Su especialista puede decidir que cambie la dosis de LOGICAL o que cambie a otro medicamento, o que deje su tratamiento con LOGICAL mucho tiempo antes de quedarse embarazada para asegurarse que su enfermedad está estable.

Consulte a su médico sobre la toma de ácido fólico cuando está intentando tener un bebé. El ácido fólico puede disminuir el riesgo general de espina bífida y de aborto temprano que existe en todos los embarazos. Sin embargo, no es probable que se reduzca el riesgo de defectos congénitos asociados al uso de valproato.

Mensajes importantes:

- No deje de tomar LOGICAL a menos que su médico se lo diga.
- No deje de utilizar sus métodos anticonceptivos (anticoncepción) antes de haber hablado con su médico y trabajar juntos en un plan para asegurarse que su enfermedad está controlada y se reducen los riesgos para su bebé.
- Primero programe una cita con su médico. Durante esta visita su médico se



asegurará de que conoce y ha entendido todos los riesgos y advertencias relacionados con el uso de valproato durante el embarazo.

- Su médico intentará que cambie a otro medicamento o que suspenda el tratamiento con LOGICAL mucho tiempo antes de quedarse embarazada.
- Programe una cita urgente con su médico si está embarazada o si piensa que puede estar embarazada.

ESTOY EMBARAZADA Y ESTOY TOMANDO LOGICAL

No deje de tomar LOGICAL a menos que su médico se lo diga, ya que su enfermedad puede empeorar. Programe una cita urgente con su médico si está embarazada o si piensa que puede estar embarazada. Su médico la aconsejará.

Los bebés nacidos de madres que han estado en tratamiento con valproato tienen riesgos importantes de defectos congénitos y problemas de desarrollo que pueden ser gravemente debilitantes.

Su médico le derivará a un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, para que pueda evaluar las opciones de un tratamiento alternativo.

En circunstancias excepcionales cuando LOGICAL sea la única opción de tratamiento durante el embarazo será estrechamente monitoreada, tanto para el manejo de su enfermedad subyacente como para comprobar cómo se está desarrollando el feto. Usted y su pareja pueden recibir asesoramiento y apoyo en relación al embarazo con exposición a valproato.

Consulte a su médico sobre la toma de ácido fólico. El ácido fólico puede disminuir el riesgo general de espina bífida y de aborto temprano que existe en todos los embarazos. Sin embargo, no es probable que se reduzca el riesgo de defectos congénitos asociados al uso de valproato.

reduzca el riesgo de defectos congénitos asociados al uso de valproato.

Mensajes importantes:

- Programe una cita urgente con su médico si está embarazada o si piensa que puede estar embarazada.
- No deje de tomar LOGICAL a menos que su médico se lo diga.
- Asegúrese de que la remitan a un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia para evaluar la necesidad de opciones de tratamiento alternativas.
- Debe tener asesoramiento sobre los riesgos de LOGICAL durante el embarazo, incluyendo teratogenicidad y efectos del desarrollo en niñas.
- Asegúrese de que le remiten a un especialista en control prenatal para detectar la posible aparición de malformaciones.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER Logical®?

Al igual que todos los medicamentos, Logical® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Éstos raramente son graves y, en la mayoría de los casos, son reversibles. Usted puede requerir tratamiento médico si aparece alguno de estos efectos adversos:

Informe a su médico inmediatamente si aparece cualquiera de los siguientes efectos adversos graves. Es posible que necesite atención médica urgente:

• Somnolencia, cambio en el nivel de conciencia (incluido coma), confusión, comportamiento lento o

anormal y pérdida de memoria asociado o no a una mayor frecuencia o gravedad de los

ataques convulsivos, particularmente si está tomando fenobarbital o topiramato. RE-2023-14339-2585-APPENDIX#JGM

utilizados para el tratamiento de las convulsiones) al mismo tiempo o si la dosis de valproato se ha aumentado repentinamente.

- Confusión que puede estar causada por una disminución en los niveles de sodio de la sangre o por una

condición denominada Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH).

- Problemas con el equilibrio y la coordinación, sensación de letargo o sentirse menos alerta, asociados

con vómitos. Esto se puede deber a un incremento de su cantidad de amonio en sangre.

- Incremento en el número y la gravedad de las convulsiones.

- Vómitos repetidos, fatiga extrema, dolor de abdomen, somnolencia, debilidad, pérdida de apetito, dolor

intenso en la parte superior del estómago, náuseas, ictericia (coloración amarilla de la piel o el blanco de los ojos), hinchazón de las piernas o empeoramiento de la epilepsia o sensación de malestar generalizado. Estos pueden ser síntomas de trastornos graves del hígado y el páncreas.

- Reacciones alérgicas que pueden manifestarse como:

- Ampollas con desprendimiento de la piel (ampollas, descamación o sangrado en cualquier parte de la piel (incluidos labios, ojos, boca, nariz, genitales, manos o pies) con o sin erupción, con síntomas a veces similares a los de la gripe como fiebre, escalofríos o dolor muscular - estos pueden ser signos de afecciones denominadas 'necrólisis epidérmica tóxica' o 'síndrome de Stevens Johnson').

- Inflamación de origen alérgico con presencia de ronchas dolorosas que causan picor (frecuentemente alrededor de los ojos, los labios, la garganta y en algunas ocasiones en manos y pies) – estos pueden ser síntomas de “angioedema”.

- Síndrome que implica erupción en la piel, fiebre, aumento de tamaño de los nódulos linfáticos y posible fallo de otros órganos – estos pueden ser signos de una afección denominada “DRESS” o erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos.

- Aparición espontánea de áreas de color morado o sangrado debido a problemas de coagulación de la sangre que aparecen en los análisis de sangre.

- Descenso grave de los glóbulos blancos de la sangre o insuficiencia de la médula ósea que aparece en

los análisis de sangre, que se manifiesta a veces con fiebre y dificultad respiratoria.

- Glándula tiroidea hipoactiva, que puede causar cansancio o aumento de peso (hipotiroidismo).

- Dolor en las articulaciones, fiebre, fatiga, sarpullido. Estos pueden ser signos de lupus eritematoso

sistémico.

- Agitación (temblor), contracciones musculares incontrolables, inestabilidad al caminar (parkinsonismo,

trastorno extrapiramidal, ataxia).

- Dificultad para respirar y dolor debido a la inflamación de las membranas que recubren los pulmones

(derrame pleural).

- Dolor muscular y debilidad muscular (rabdomiólisis).

- Sedación, trastornos extrapiramidales.

- Enfermedad del riñón (insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial) que puede manifestarse como una

reducción de la diuresis.

Los efectos adversos muy frecuentes son:

- Trastornos del sistema nervioso: temblor.

- Trastornos gastrointestinales: náuseas.

Los efectos adversos frecuentes son:

- Trastornos de la sangre: anemia y reducción del número de plaquetas (trombocitopenia).

RE-2023-143392583-APN:DTD#JGM



- Trastornos del sistema nervioso: realización de movimientos involuntarios (trastornos extrapiramidales), estupor, somnolencia, convulsiones, fallo de memoria, dolor de cabeza, movimientos rápidos e involuntarios de los ojos (nistagmo), mareo. En casos aislados o asociados a un aumento de las crisis convulsivas durante el tratamiento, se han descrito casos de confusión que disminuyen tras la suspensión del tratamiento y la reducción de la dosis.
- Trastornos renales y urinarios: incontinencia urinaria
- Trastornos del oído: problemas auditivos o sordera.
- Trastornos gastrointestinales: vómitos, problemas en las encías (principalmente hipertrofia), inflamación e hinchazón en la boca, úlceras y sensación de quemazón en la boca (estomatitis), dolor en la parte superior del abdomen y diarrea, aparecen frecuentemente en algunos pacientes al comienzo del tratamiento y desaparecen normalmente a los pocos días sin interrumpir el tratamiento.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: alteración de la uña y la piel debajo de la uña, hipersensibilidad, pérdida de cabello (transitorio y/o relacionado con la dosis).
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del sodio en sangre (hiponatremia), aumento de peso.
- Trastornos vasculares: hemorragia.
- Trastornos hepatobiliares: lesión hepática.
- Trastornos del aparato reproductor: menstruación dolorosa (dismenorrea).
- Trastornos psiquiátricos: estado de confusión, alucinaciones, agresividad*, agitación*, trastornos de la atención* (* observados sobre todo en niños).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte inmediatamente a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicar los efectos adversos al Laboratorio Ivax Argentina a través del teléfono del Programa de Apoyo a Paciente, 0800-666-3342, o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4340-0866 o la página web: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

¿CÓMO DEBO CONSERVAR Logical®?

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 90 ml, 120 ml y 240 ml con jeringa dosificadora.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 33.955.
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión: .../.....

[LOGO]

RE-2023-143392585-APN-DTD#JGM



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-27510735 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.06 15:20:23 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.06 15:20:24 -03:00