



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-5714-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 4 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-015012-17-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015012-17-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: LOGICAL / VALPROATO DE MAGNESIO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VALPROATO DE MAGNESIO 200 mg – 400 mg – 500 mg, autorizado por el Certificado N° 33.955.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2018-20050030-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en el documento IF-2018-20050163-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada:

LOGICAL / VALPROATO DE MAGNESIO, forma farmacéutica y concentración:
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VALPROATO DE MAGNESIO 200 mg – 400 mg – 500
mg, propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

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

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-015012-17-0

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.04 09:28:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

**LOGICAL
VALPROATO DE MAGNESIO**

Comprimidos recubiertos de 200, 400 y 500 mg

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FORMULA CUALI -CUANTITATIVA

LOGICAL 200 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Valproato de magnesio 200 mg

Excipientes: lactosa, celulosa microcristalina, povidona reticulada, estearato de magnesio, acetofalato de celulosa, ftalato de dietilo, dióxido de titanio, amarillo de quinoleína laca aluminica, azul brillante laca aluminica c.s.p.

LOGICAL 400 mg

Cada Comprimido recubierto contiene:

Valproato de magnesio 400 mg

Excipientes: lactosa, celulosa microcristalina, povidona reticulada, estearato de magnesio, acetofalato de celulosa, ftalato de dietilo, dióxido de titanio, amarillo ocaso c.s.p.

LOGICAL 500 mg

Cada Comprimido recubierto contiene:

Valproato de magnesio 500 mg

Excipientes lactosa, celulosa microcristalina, povidona reticulada, estearato de magnesio, acetofalato de celulosa, ftalato de dietilo, dióxido de titanio, azul brillante c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA

Antiepiléptico.

INDICACIONES

Epilepsias generalizadas o parciales:

- Generalizadas primarias: petit mal, grand mal, epilepsias mioclónicas.
- Parciales: con sintomatología simple o compleja.
- Generalizadas secundarias.
- Formas mixtas.

Manía: Logical comprimidos está indicado para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. La eficacia del Valproato fue establecida en estudios de tres semanas de duración en pacientes que cumplían con los criterios del DSM-III-R para el trastorno bipolar y que estaban internados por manía aguda.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



ORIGINAL



La seguridad y eficacia del ácido valproico en el tratamiento prolongado de la manía, es decir, durante más de tres semanas, no han sido evaluadas sistemáticamente en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, los médicos que elijan esta droga para su empleo por períodos prolongados deberán evaluar continuamente la utilidad a largo plazo del fármaco para el paciente en particular.

Migraña: Logical comprimidos está indicado para la profilaxis de las cefaleas migrañosas. No existe evidencia que avale la utilidad de Valproato en el tratamiento del episodio agudo de migraña.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES
ACCION FARMACOLOGICA**

El ácido valproico ejerce fundamentalmente sus efectos farmacológicos en el Sistema Nervioso Central.

Los estudios realizados sugieren dos mecanismos de acción para el Valproato. El primero es un efecto farmacológico directo relacionado con los niveles de Valproato en sangre y cerebro. El segundo, aparentemente indirecto, se relaciona con metabolitos del Valproato, o con la modificación de la neurotransmisión o con un efecto directo sobre las membranas. La hipótesis generalmente más aceptada se basa en el incremento de 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.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

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

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

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

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

La unión a proteínas es saturable y depende de la concentración plasmática y de la presencia de otras drogas y / o metabolitos con alta afinidad. A rangos terapéuticos es del 90% y decrece a medida que la concentración se incrementa.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



ORIGINAL.



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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Epilepsia adultos: Se recomienda una dosis inicial de 5 a 15 mg / kg / día en una toma. Incrementar cada 7 días de 5 a 10 mg / kg / día hasta que las crisis sean controladas o la aparición de efectos adversos impida el incremento de la dosis. La dosis máxima recomendada es de 60 /mg / kg / día. Si la dosis diaria total supera los 250 mg deberá dividirse en al menos dos tomas diarias. El incremento de las dosis de Valproato se relaciona con un aumento en la frecuencia de aparición de efectos adversos, por lo tanto los beneficios obtenidos con la administración de dosis elevadas deberá compararse con los riesgos que conlleva el incremento en la aparición de reacciones adversas. La frecuencia de reacciones adversas (particularmente elevación de enzimas hepáticas) puede estar relacionada con la dosis administrada.

Si la respuesta al tratamiento no es satisfactoria deberán evaluarse los niveles séricos para determinar si los mismos se encuentran dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 µg / ml).

Los pacientes que presenten irritación gastrointestinal con la administración de Valproato podrán beneficiarse con el incremento paulatino de las dosis partiendo de dosis iniciales bajas, o acompañando la administración de la droga con la ingesta de alimentos.

Epilepsia niños: la dosis habitual es de 30 mg / kg / día, debiendo observarse las mismas consideraciones posológicas generales mencionadas respecto de los adultos.(ver Advertencias y Precauciones).

Manía: La dosis inicial recomendada es de 5 a 15 mg / kg / día mg diarios en 2 ó 3 tomas diarias. La dosis deberá incrementarse tan rápidamente como sea posible hasta alcanzar la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentraciones plasmáticas. Los ensayos clínicos controlados que han llevado a la aprobación del Valproato para esta indicación han sido realizados con una dosis inicial de 750 mg / día divididos en tres tomas diarias.

En estudios clínicos controlados con placebo en manía aguda, se dosificó a los pacientes hasta alcanzar una respuesta clínica con una concentración plasmática mínima de entre 50 µg / ml y 125 µg / ml. Las concentraciones máximas generalmente se alcanzaron dentro de los 14 días.

La dosificación máxima recomendada es de 60 mg / kg / día.

No existe ninguna evidencia disponible de estudios controlados que brinde una guía al médico tratante respecto del tratamiento más prolongado de un paciente que mejora de un episodio maniaco agudo durante la terapéutica con Valproato. Mientras que generalmente se concuerda que lo deseable es un tratamiento farmacológico que se extienda más allá de haber logrado una respuesta inicial, tanto para el mantenimiento de dicha respuesta, como para la prevención de nuevos episodios, no existen datos obtenidos sistemáticamente


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



ORIGINAL



que avalen los beneficios del ácido valproico con la prolongación del tratamiento.

Migraña: La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día. Algunos pacientes podrían verse beneficiados con dosis de hasta 1.000 mg / día. Los estudios clínicos no presentaron evidencia de que mayores dosis produjeran mayor eficacia.

CONTRAINDICACIONES

Disfunción o enfermedad hepática significativa de cualquier origen. Trastornos del ciclo de la urea.

Hipersensibilidad al ácido valproico o a cualquier componente del producto.

Embarazo. Lactancia.

ADVERTENCIAS

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

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

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

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

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

La mayor incidencia de defectos congénitos en mujeres con trastornos convulsivos tratadas con drogas antiepilépticas no puede considerarse como

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



ORIGINAL.



una relación de causalefecto. Existen problemas metodológicos intrínsecos para obtener datos adecuados sobre la teratogénesis de la droga en seres humanos; factores genéticos o el estado epiléptico mismo pueden contribuir más a las anomalías congénitas que el tratamiento farmacológico.

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

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

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

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

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

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

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

Hepatotoxicidad: Han sido constatadas muertes por insuficiencia hepática en pacientes que han recibido ácido valproico. Estos incidentes han ocurrido usualmente en los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad seria o fatal puede ser precedida por síntomas inespecíficos como malestar, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómitos y también puede ocurrir pérdida del control de las convulsiones. Los pacientes deben ser evaluados

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEÚTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

TEVA

ORIGINAL



observando la aparición de estos síntomas. Es aconsejable realizar test de función hepática previo al tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo, especialmente durante los primeros seis meses. No se deberá tener en cuenta solamente las pruebas de laboratorio sino también se prestará atención al interrogatorio y al examen clínico. Se deberá hacer particular atención en aquellos pacientes que tienen antecedentes de hepatopatías previas. Se consideran sujetos con riesgo aumentado los niños a quienes se prescribió más de un anticonvulsivante, aquellos con desórdenes metabólicos congénitos, con convulsiones asociados a retardo mental y quienes padecen enfermedad orgánica cerebral. Los niños de menos de 2 años de edad presentan un riesgo considerable de padecer hepatopatías fatales, especialmente aquellos con antecedentes mencionados arriba. El uso de Valproato en esta población de pacientes debe ser empleado con particular cuidado y como monoterapia, evaluándose los beneficios del tratamiento en función del riesgo. Por encima de los 2 años el riesgo disminuye en función del aumento de la edad. El tratamiento debe ser suspendido en presencia de signos de hepatopatía probada, sospechada o aparente. En algunos casos se ha constatado progresión de la disfunción hepática a pesar de la interrupción del tratamiento.

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

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

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 hiperamoniémica, algunas veces fatales, luego de la iniciación del tratamiento con valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas infrecuentes, particularmente la deficiencia de la ornitina



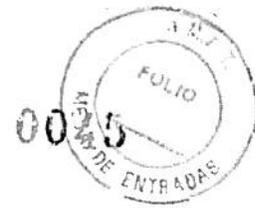
IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

TEV

ORIGINAL



transcarbamilasa. Antes de la iniciación del tratamiento con valproato deberá considerarse la evaluación de trastornos del ciclo de la urea en: (1) Pacientes con una historia inexplicada de encefalopatía o coma, encefalopatía asociada con una carga proteica, encefalopatía relacionada con el embarazo o el post-parto, retraso mental inexplicado, o antecedentes de niveles plasmáticos elevados de amonio o glutamina; (2) Pacientes con vómitos y letargia cíclicos, irritabilidad episódica extrema, ataxia, nitrógeno ureico bajo o supresión proteica; (3) Pacientes con antecedentes familiares de trastornos del ciclo de la urea o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicadas (particularmente varones); (4) Pacientes con otros signos o síntomas de trastornos del ciclo de la urea. Los pacientes que desarrollen síntomas de encefalopatía hiperamoniémica inexplicada mientras reciben tratamiento con valproato deberán recibir tratamiento inmediato (incluyendo discontinuación de la terapia con valproato) y ser evaluados para descartar trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver Precauciones y Contraindicaciones).

Ideación y comportamiento suicida: Las ideas suicidas pueden ser una manifestación de trastornos psiquiátricos preexistentes y pueden llegar a manifestarse hasta que ocurra una significativa remisión de los síntomas. La iniciación del tratamiento deberá acompañarse por una estrecha vigilancia de los pacientes de alto riesgo. Los pacientes tratados con antiepilépticos deben ser estrechamente monitoreados ante la aparición o agravamiento de trastornos de ánimo, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el humor o comportamiento.

PRECAUCIONES

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.

Hiperamonemia: Se han reportado casos de hiperamonemia asociados al uso de Valproato pudiéndose presentar aún con estudios de función hepática normales. Se debe considerar la posibilidad de una encefalopatía por amonio en aquellos pacientes que desarrollan de forma inexplicable letargia y vómitos o cambios en el estado mental, y realizarle una medición de los niveles de amonio en sangre. Si dichos niveles se encuentran elevados, se debe discontinuar el Valproato e instaurar la terapéutica apropiada para el tratamiento de la hiperamonemia e investigar al paciente con el fin de detectar la posibilidad de un trastorno del ciclo de la urea subyacente. Las elevaciones asintomáticas del amonio son más frecuentes y cuando se presentan se



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



ORIGINAL



requiere un estrecho monitoreo de los niveles plasmáticos. De persistir dicha elevación debe considerarse la suspensión del Valproato.

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 amilase 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.

Ha habido reportes de alteración de la función tiroidea asociados al uso de Valproato. El significado clínico de estos hallazgos no ha sido establecido.

La administración de Valproato puede provocar resultados falsos positivos en las pruebas de cetonuria.

Algunos estudios in vitro sugieren que el Valproato estimula la replicación del virus del HIV y el citomegalovirus (CMV) bajo ciertas condiciones experimentales particulares. No se conoce hasta la fecha cuál es la consecuencia clínica de esto, si es que existe alguna. Además, la relevancia que poseen estos estudios in vitro en relación con los pacientes que se hallan bajo tratamiento antirretroviral es incierta. Sin embargo ésta información debe ser tenida en cuenta al interpretar los resultados del monitoreo habitual de la carga viral de los pacientes HIV que reciben Valproato o luego de una infección clínica por CMV.

Hiperamoniemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de topiramato: La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha visto asociada con hiperamoniemia con o sin encefalopatía en pacientes que habían tolerado cada una de las drogas por separado. Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamoniémica a menudo incluyen alteraciones agudas en los niveles de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamoniemia. En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen luego de la interrupción de cualquiera de las drogas. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética. No se sabe si la monoterapia con topiramato

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



ORIGINAL.



está asociada con hiperamoniemia. Los pacientes con errores congénitos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden presentar mayor riesgo de hiperamoniemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre topiramato y ácido valproico puede exacerbar defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles.

Hipotermia: En pacientes en tratamiento con valproato, se ha reportado hipotermia (disminución no intencional de la temperatura corporal a < 35 °C), en asociación o en ausencia de hiperamoniemia. Este evento adverso puede ocurrir también en pacientes medicados concomitantemente con topiramato y valproato, después de comenzar el tratamiento con topiramato o de incrementar su dosis diaria (Ver Interacciones Medicamentosas). Se debe suspender el tratamiento con valproato en los pacientes que desarrollan hipotermia, la cual puede manifestarse con letargo, confusión, coma y alteraciones significativas de otros sistemas, tales como el sistema respiratorio y cardiovascular. El manejo clínico debería incluir el dosaje de amonio en sangre.

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

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

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis: El ácido valproico fue administrado a ratas Sprague Dawley y a ratones ICR (HA/ICR) a dosis de 80 y 170 mg/kg/día (aproximadamente 10-50% de la dosis máxima diaria en humanos en mg/m2) por dos años. Se observaron una variedad de neoplasmas en ambas especies. El hallazgo principal fue un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de fibrosarcomas subcutáneos en ratas machos que recibieron dosis altas y una diferencia estadísticamente significativa y dosis dependientes de adenomas pulmonares benignos en ratones machos que recibieron Valproato. El significado para los seres humanos de estos hallazgos es desconocido.

Mutagénesis: El Valproato no fue mutagénico en un ensayo in vitro (Ames test), no produjo efectos letales en ratones y no incrementó la frecuencia de aberraciones cromosómicas en un estudio citogenético in vivo en ratas. En un estudio en niños epilépticos bajo tratamiento con Valproato se reportó un

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



ORIGINAL



incremento en la frecuencia de intercambios entre cromátides hermanas (IECH), pero esta asociación no se observó en otro estudio en adultos. Hay alguna evidencia de que el incremento de la frecuencia de IECH podría estar asociado a la epilepsia. El significado biológico de un incremento en la frecuencia de IECH es desconocido.

Trastornos de la fertilidad: Estudios de toxicidad crónica en ratas y perros juveniles y adultos mostraron disminución de la espermatogénesis y atrofia testicular a dosis orales iguales o mayores a 400 mg/kg/día en ratas (aproximadamente equivalentes o mayores que la máxima dosis humana en mg/m²) y 150 mg/kg/día o mayores en perros (aproximadamente 1,4 veces o más que la máxima dosis humana en mg/m²). Estudios de fertilidad de segmento I en ratas mostraron que dosis orales mayores de 350 mg/kg/día (aproximadamente igual a la máxima dosis humana en mg/m²) durante 60 días no tuvieron efectos en la fertilidad. **EL EFECTO DEL VALPROATO EN EL DESARROLLO TESTICULAR, EN LA PRODUCCION DE ESPERMA Y EN LA FERTILIDAD EN HUMANOS SE DESCONOCE.**

Uso pediátrico: En niños menores de 2 años de edad el riesgo de insuficiencia hepática fatal está considerablemente aumentado. En este grupo etario se aconseja utilizar el Valproato únicamente como monoterapia, previa evaluación del beneficio terapéutico respecto del riesgo de hepatopatías. No se ha establecido la seguridad ni eficacia del Valproato para el tratamiento de la manía aguda en menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad ni eficacia del Valproato para la profilaxis de la migraña en menores de 16 años.

Uso geriátrico: No han sido enrolados pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos controlados randomizados doble ciego para el tratamiento de la manía en pacientes bipolares. En un estudio de revisión de casos sobre 583 pacientes, 72 (12%) eran mayores de 65 años. Se halló dentro de los mayores de 65 años un porcentaje más elevado de lesiones accidentales, infecciones, dolor, somnolencia y temblor. La discontinuación del Valproato fue ocasionalmente asociada con los dos últimos eventos mencionados. No está claro si estos eventos representan un riesgo adicional en los pacientes mayores o si resultan de una enfermedad médica preexistente o el uso concomitante de otras medicaciones.

Un estudio en ancianos con demencia reveló somnolencia asociada al Valproato, siendo ésta una causa de discontinuación de la medicación. Las dosis de inicio deben reducirse en estos pacientes y las disminuciones de la dosis o la discontinuación debe considerarse en pacientes con somnolencia excesiva.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas:

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.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



ORIGINAL.



INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



ORIGINAL.



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

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

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

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

Existe evidencia de que el ácido valproico puede reducir el clearance no renal (aumento del 50% en la vida media y disminución del 30% en el clearance plasmático del fenobarbital [dosis única de 60 mg]). Este fenómeno puede provocar severa depresión del SNC. También se ha informado que la combinación de ácido valproico y fenobarbital produce depresión del SNC sin elevaciones significativas en los niveles séricos de ambas drogas.

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

Fenitoína: el Valproato desplaza a la fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La coadministración de Valproato (400 mg tres veces por día) y fenitoína (250 mg) en voluntarios sanos fue asociada con un incremento del 60% en la fracción libre de fenitoína. El clearance plasmático total y el volumen de distribución aparente de la fenitoína aumentaron un 30% en presencia del Valproato. Tanto el clearance como el volumen de distribución aparente de la fenitoína libre se vieron reducidos en un 25%.

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

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

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

Rifampicina: un estudio que investigó la administración de una dosis única de Valproato (7 mg/kg) 36 horas después de 5 noches de administración diaria de rifampicina (600mg) reveló un 40% de aumento en el clearance oral del

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



ORIGINAL



Valproato. La coadministración de Valproato y rifampicina podrá requerir el ajuste de la dosis de Valproato.

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

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

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

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

Tolbutamida: los experimentos in vitro revelaron que la fracción libre de la tolbutamida se vio incrementada de 20% a 50% cuando se la agregó a muestras de plasma recolectadas de pacientes tratados con Valproato. Se desconoce su relevancia clínica.

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

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

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

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

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

Topiramato: el uso combinado aumenta el riesgo de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Los síntomas habituales son alteración en el nivel de consciencia, alteraciones cognitivas, letargo o vómitos. En la mayoría de los

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



ORIGINAL



casos los síntomas desaparecen al suspender la medicación. Los pacientes con defectos congénitos del metabolismo o disminución de la actividad mitocondrial del hígado pueden presentar un riesgo incrementado.

REACCIONES ADVERSAS

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

Psiquiátricos: Pueden presentarse trastornos emocionales, depresión, agresión, psicosis, hiperactividad y trastornos del comportamiento.

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

Pancreáticos: Se señalaron excepcionales casos de pancreatitis.

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

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

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

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

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

Linfocitosis, leucopenia y eosinofilia también han sido reportadas.

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

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



ORIGINAL



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

Musculoesqueléticas: debilidad.

Urológicos: enuresis.

Otros: edemas en extremidades.

SOBREDOSIS

Síntomas

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

Tratamiento

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

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 2247 / 6666

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MODO DE CONSERVACION:

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

PRESENTACIONES

LOGICAL 200: envases conteniendo 20, 30, 40, 60, 100 y 500 comprimidos recubiertos, siendo los últimos de USO HOSPITALARIO

LOGICAL 400: envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60, 100 comprimidos recubiertos.

LOGICAL 500: envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de USO HOSPITALARIO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 33.955

IVAX ARGENTINA S.A.

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

Directora Técnica: Rosana Colombo - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: .../.../...

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-20050030-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 2 de Mayo de 2018

Referencia: 15012-17-0 PROSPECTO LOGICAL 33.955

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.02 16:22:20 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.02 16:22:22 -03'00'



ORIGINAL



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**LOGICAL
VALPROATO DE MAGNESIO**

Comprimidos recubiertos de 200, 400 y 500 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA

LOGICAL 200 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Valproato de magnesio 200 mg

Excipientes: lactosa, celulosa microcristalina, povidona reticulada, estearato de magnesio, acetofalato de celulosa, ftalato de dietilo, dióxido de titanio, amarillo de quinoleína laca aluminica, azul brillante laca aluminica c.s.p.

LOGICAL 400 mg

Cada Comprimido recubierto contiene:

Valproato de magnesio 400 mg

Excipientes: lactosa, celulosa microcristalina, povidona reticulada, estearato de magnesio, acetofalato de celulosa, ftalato de dietilo, dióxido de titanio, amarillo ocaso c.s.p.

LOGICAL 500 mg

Cada Comprimido recubierto contiene:

Valproato de magnesio 500 mg

Excipientes lactosa, celulosa microcristalina, povidona reticulada, estearato de magnesio, acetofalato de celulosa, ftalato de dietilo, dióxido de titanio, azul brillante c.s.p.

CONSULTE A SU MÉDICO

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO lea detenidamente esta información. Consérvela por si necesita volver a leerla.

Alergias: Informe a su médico si usted alguna vez tuvo una reacción alérgica, si es alérgico al ácido valproico.

Embarazo: Consulte a su médico. Este medicamento no debe ser usado durante el embarazo.

Lactancia: Consulte a su médico. No utilice LOGICAL durante la lactancia.

Niños: Consulte a su médico. Este medicamento debe ser usado en menores con precaución.

Ancianos: Deben utilizar este medicamento con precaución. .

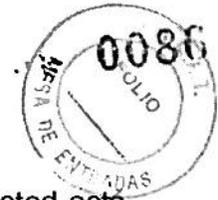
Otros medicamentos: El uso concomitante de otros medicamentos puede provocar una interacción, en estos casos, su médico puede cambiar la dosis, o

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



ORIGINAL



tomar otras precauciones, de ser necesario. Informe a su médico si usted está tomando otro medicamento.

Enfermedades concomitantes: La presencia de otras enfermedades puede afectar el de este producto. Asegúrese de informar a su médico si tienen alguna otra enfermedad.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

¿Cómo actúa LOGICAL?

El valproato de magnesio es un medicamento para el tratamiento de la epilepsia y la manía. También utilizado para la prevención de las migrañas.

¿Para que sirve LOGICAL?

Su médico le ha recetado Valproato de magnesio para el tratamiento de:
Diferentes tipos de epilepsia en adultos y niños.

Manía: que es un trastorno por el que puede sentirse muy excitado, eufórico, agitado, entusiasta o hiperactivo. La manía aparece en una enfermedad denominada "trastorno bipolar".

Migraña: Logical está indicado para la prevención de los dolores fuertes de cabeza.

¿Como debe ser usado LOGICAL?

Como con todo medicamento, por favor siga cuidadosamente las instrucciones de su médico para asegurarse que LOGICAL actúa correctamente.

Consulte a su médico si tiene dudas.

Debe ser administrado por vía oral.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con Valproato de magnesio. No suspenda el tratamiento antes, ya que entonces no se obtendrían los resultados esperados. Del mismo modo tampoco emplee Valproato de magnesio más tiempo del indicado por su médico.

Siga estas instrucciones a menos que su médico le haya dado otras indicaciones distintas.

Recuerde tomar su medicamento.

Este tratamiento ha sido indicado por su médico específicamente para usted y su enfermedad. Dependiendo de la respuesta individual, el médico puede modificar la dosificación de este medicamento. Siga fielmente las instrucciones de su médico en cuanto a la dosis y modo de empleo.

Según criterio médico, como dosis orientativa se sugiere:

Epilepsia adultos: Se recomienda una dosis inicial de 5 a 15 mg / kg / día en una toma. Incrementar cada 7 días de 5 a 10 mg / kg / día hasta que las crisis sean controladas o la aparición de efectos adversos impida el incremento de la dosis. La dosis máxima recomendada es de 60 /mg / kg / día. Si la dosis diaria total supera los 250 mg deberá dividirse en al menos dos tomas diarias. El incremento de las dosis de Valproato se relaciona con un aumento en la

LOGICAL

ORIGINAL



frecuencia de aparición de efectos adversos, por lo tanto los beneficios obtenidos con la administración de dosis elevadas deberá compararse con los riesgos que conlleva el incremento en la aparición de reacciones adversas. La frecuencia de reacciones adversas (particularmente elevación de enzimas hepáticas) puede estar relacionada con la dosis administrada.

Si la respuesta al tratamiento no es satisfactoria deberán evaluarse los niveles séricos para determinar si los mismos se encuentran dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 µg / ml).

Los pacientes que presenten irritación gastrointestinal con la administración de Valproato podrán beneficiarse con el incremento paulatino de las dosis partiendo de dosis iniciales bajas, o acompañando la administración de la droga con la ingesta de alimentos.

Epilepsia niños: la dosis habitual es de 30 mg / kg / día, debiendo observarse las mismas consideraciones posológicas generales mencionadas respecto de los adultos.

Manía: La dosis inicial recomendada es de 5 a 15 mg / kg / día mg diarios en 2 ó 3 tomas diarias. La dosis deberá incrementarse tan rápidamente como sea posible hasta alcanzar la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentraciones plasmáticas. Los ensayos clínicos controlados que han llevado a la aprobación del Valproato para esta indicación han sido realizados con una dosis inicial de 750 mg / día divididos en tres tomas diarias.

En estudios clínicos controlados con placebo en manía aguda, se dosificó a los pacientes hasta alcanzar una respuesta clínica con una concentración plasmática mínima de entre 50 µg / ml y 125 µg / ml. Las concentraciones máximas generalmente se alcanzaron dentro de los 14 días.

La dosificación máxima recomendada es de 60 mg / kg / día.

No existe ninguna evidencia disponible de estudios controlados que brinde una guía al médico tratante respecto del tratamiento más prolongado de un paciente que mejora de un episodio maniaco agudo durante la terapéutica con Valproato. Mientras que generalmente se concuerda que lo deseable es un tratamiento farmacológico que se extienda más allá de haber logrado una respuesta inicial, tanto para el mantenimiento de dicha respuesta, como para la prevención de nuevos episodios, no existen datos obtenidos sistemáticamente que avalen los beneficios del ácido valproico con la prolongación del tratamiento.

Migraña: La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día. Algunos pacientes podrían verse beneficiados con dosis de hasta 1.000 mg / día. Los estudios clínicos no presentaron evidencia de que mayores dosis produjeran mayor eficacia.

Si estima que la acción de este medicamento es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

¿Puede ser utilizado LOGICAL durante el embarazo o el periodo de lactancia?

IVAX ARGENTINA S.A.
BOSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA

IVAX ARGENTINA S.A.
IF-2018-20050163-APN-DREMA-MAT
ALFEDO WEBER
Apoderado



TEVA

ORIGINAL



Durante el embarazo debe discontinuarse su uso, consulte a su médico.
No debe tomar este medicamento si está embarazada o es una mujer en edad fértil, a menos que su médico se lo indique explícitamente. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. Se desaconseja un embarazo no planeado en aquellas mujeres que están siendo tratadas con medicamentos antiepilépticos. Con el fin de recibir una orientación adecuada, consulte a su médico antes de planear un embarazo. Esto permitirá a su médico adaptar el tratamiento y/o dosis y controlar adecuadamente su embarazo.
Informe a su médico tan pronto como conozca su embarazo.
No usar durante el período de lactancia.
Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

¿Puede ser usado LOGICAL en los niños?

LOGICAL no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años para el tratamiento de la manía, ni utilizarse en niños y adolescentes menores de 16 años para la prevención de las migrañas.

¿Puede ser usado LOGICAL en personas de edad avanzada?

LOGICAL puede ser usado con precaución en personas de edad avanzada.

MODO DE CONSERVACIÓN

¿Cómo se debe almacenar LOGICAL?

Conservar dentro de su envase original, cerrado, junto con su estuche y a temperatura ambiente, preferentemente a menos 30 °C.

- No utilice el producto después de la fecha de vencimiento que se indica en el empaque.

EFFECTOS INDESEABLES

¿Cuándo no debe usarse LOGICAL?

No use LOGICAL:

- Si es alérgico y/o hipersensible a cualquiera de los componentes enumerados en el ítem "FÓRMULA".
- 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) graves, principalmente debida a medicamentos.
- Si tiene historia de algún familiar fallecido por alteración de la función del hígado durante el tratamiento con valproato de magnesio.
- Si padece porfiria del hígado (un trastorno metabólico muy raro).
- Si está embarazada.
- Si está en período de Lactancia.

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



¿Qué precauciones deben tomarse cuando se usa LOGICAL?

Tenga especial cuidado con LOGICAL:

- 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 las piernas o empeoramiento de la epilepsia o sensación de malestar generalizado. En este caso, deberá consultar inmediatamente a su médico. En un número muy pequeño de pacientes, el valproato de magnesio 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 de magnesio a niños menores de 3 años y en edad escolar tratados simultáneamente con otros fármacos antiepilépticos además de valproato de magnesio, o que padecen otra enfermedad neurológica o metabólica y formas graves de epilepsia.
- Si se administra valproato de magnesio a niños menores de 3 años se debe evitar especialmente la administración conjunta con ácido acetilsalicílico (aspirina).
- Si padece 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 hipoproteïnemia (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 análisis (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 usted es mujer en edad fértil. La decisión de tomar LOGICAL en mujeres en edad fértil, solo debe tomarse con suficiente información, después de una exhaustiva de la paciente con su médico tratando todos los aspectos relevantes del embarazo y una evaluación de los mismos, y siempre que los beneficios superen el riesgo de malformaciones en el feto.
- Un número reducido de personas que estuvieron en tratamiento con antiepilépticos como ácido valproico ha tenido pensamientos de



ORIGINAL



autolesión o suicidio. Si en cualquier momento tiene estos pensamientos, contacte inmediatamente con su médico.

Conducción y uso de máquinas:

Observe su respuesta a la medicación porque en algunos casos se ha producido somnolencia o ligero mareo, especialmente al inicio del tratamiento o en combinación con otros fármacos antiepilépticos o benzodiazepinas, a las dosis habituales. Si así fuera, absténgase de conducir y manejar maquinaria peligrosa.

Consulte regularmente a su médico.

¿Que reacciones secundarias puede causar LOGICAL?

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

Psiquiátricos: Pueden presentarse trastornos emocionales, depresión, agresión, psicosis, hiperactividad y trastornos del comportamiento.

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

Pancreáticos: Se señalaron excepcionales casos de pancreatitis.

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

Neurológicos (SNC): En pacientes que han recibido Valproato se ha observado sedación, pero este fenómeno se presentó con mayor frecuencia en pacientes tratados con combinación de anticonvulsivantes. La reducción de otra medicación antiepiléptica generalmente provoca la desaparición de la sedación. Se ha informado temblor, probablemente dosisdependiente en pacientes que recibían Valproato. Dificultad de coordinación de los movimientos, Dolor de cabeza, movimiento involuntario de los ojos, Dificultad para hablar, mareos, visión doble, "manchas visuales".

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

Dermatológicos: caída del cabello, erupción cutánea, fotosensibilidad, Síndrome de Steven-Johnson y raramente reacciones de tipo alérgicas en la piel.

Hematológicos: Se señalaron casos de disminución de la coagulación. Se ha informado manchas en la piel, formación de hematomas, y hemorragias.

Variaciones en la cantidad de células que componen la sangre también han sido reportadas.



TEVA

ORIGINAL



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

Endocrinológicos: Se observaron aumento de peso, ausencia de menstruación secundaria e irregularidades menstruales, raramente aumento del tamaño mamario y secreción espontánea de leche. Se han observado también alteración de las pruebas de función tiroidea.

Metabólicas: Niveles de amonio o de sus compuestos en la sangre que se observan en algunas enfermedades congénitas con anomalías en el metabolismo de la urea. Hiperglucemia asociada con evolución fatal de un paciente con hiperglucemia no cetónica preexistente.

Musculoesqueléticas: debilidad.

Urológicos: Micción involuntaria.

Otros: Hinchazón en extremidades.

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 o farmacéutico.

¿Esta tomando otros medicamentos?

Antes de utilizar LOGICAL informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

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

- Neurolépticos (fármacos utilizados para tratar trastornos psicológicos).
- Medicamentos utilizados para tratar la depresión.
- Benzodiazepinas (fármacos utilizados para dormir o para tratar la ansiedad).
- Otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia, incluyendo fenobarbital, fenitoina, primidona, lamotrigina (el riesgo de aparición de erupción cutánea puede incrementarse cuando se administran conjuntamente lamotrigina y ácido valproico), carbamazepina.
- Zidovudina (fármaco utilizado para tratar infecciones por VIH y SIDA).
- Mefloquina (fármaco utilizado para tratar o prevenir la malaria).
- Salicilatos (aspirina).
- Anticoagulantes (fármacos utilizados para prevenir la formación de coágulos de sangre).
- Cimetidina (fármaco utilizado para tratar las úlceras de estómago).
- Eritromicina, ertapenem, meropenem, imipenem (antibióticos).
- Nimodipino, (fármaco utilizado en el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho y trastornos de los vasos sanguíneos).



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA



IVAX ARGENTINA S.A.
IF-2018-20050163-A-EN-DE-RE-ANMAT
ALFREDO WEBER
Apoderado



ORIGINAL



- Etosuximida, felbamato (fármacos utilizados para el tratamiento de la epilepsia).
- Topiramato (es usado como antiepiléptico y estabilizador del estado de ánimo).
- Antiácidos.

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

RECORDATORIO

“Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

No tome dosis mayores a las recomendadas.

Si usa más LOGICAL del que debiera:

Consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico

Una sobredosis de valproato puede ser peligrosa. Entre los síntomas por intoxicación destacan confusión, sedación o incluso coma, debilidad muscular y falta de reflejos. Por ello acuda al centro hospitalario más cercano donde se le tratan los síntomas y se le realizará una monitorización cardio-respiratoria. Se recomienda llevar el envase y el prospecto del medicamento al profesional sanitario.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 2247 / 6666; Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777; Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Si olvidó usar LOGICAL:

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con LOGICAL:

La interrupción brusca del tratamiento, sin indicación expresa de su médico puede ser perjudicial para usted, ya que se podrían desencadenar episodios con convulsiones con graves consecuencias.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACIONES

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Aconsejado



ORIGINAL



LOGICAL 200: envases conteniendo 20, 30, 40, 60, 100 y 500 comprimidos recubiertos, siendo los últimos de USO HOSPITALARIO

LOGICAL 400: envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60, 100 comprimidos recubiertos.

LOGICAL 500: envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de USO HOSPITALARIO.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 33.955

IVAX ARGENTINA S.A.

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

Directora Técnica: Rosana Colombo - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: .../.../...


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA


IVAX ARGENTINA S.A.
IF-2018-20050163-APN/DER/VEA/ANMAT
ALFREDO WEBER
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-20050163-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 2 de Mayo de 2018

Referencia: 15012-17-0 INFORMACIÓN PACIENTE LOGICAL 33.955

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.02 16:22:39 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.02 16:22:40 -03'00'