



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 8042

BUENOS AIRES, 29 NOV 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013267-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos prospectos para el producto LOGICAL / VALPROATO DE SODIO, Forma farmacéutica y concentración: JARABE 5,000 g/100 ml, autorizado por el Certificado N° 33.955.

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

Que a fojas 50 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

MB

9



DISPOSICIÓN N° 8042

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 13 a 39, desglosando de fojas 13 a 21, para la Especialidad Medicinal denominada LOGICAL / VALPROATO DE SODIO, propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

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

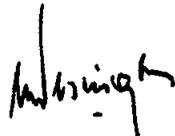
ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-013267-11-9

DISPOSICIÓN N° 8042

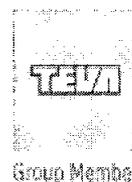
js

M3


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



8042



PROYECTO DE PROSPECTO

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

**LOGICAL
VALPROATO DE SODIO**
Jarabe

FORMULA

Cada 100 ml contiene:

Ácido valproico (como valproato de sodio)	5,000 g
Hidróxido de sodio	1,384 g
Azúcar	70,000 g
Metilparabeno	0,070 g
Propilparabeno	0,030 g
Sorbitol al 70%	15,000 g
Colorante rojo Punzó 4R	0,001 g
Esencia de cereza	0,200 g
Agua purificada c.s.p.	100,000 ml

ACCION TERAPEUTICA

Antiepiléptico.

INDICACIONES

Epilepsias generalizadas o parciales:

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

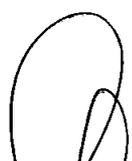
ACCION FARMACOLOGICA

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

FARMACOCINETICA

Después de su administración oral el valproato de sodio se disocia en ion valproato, es rápidamente absorbido, y la biodisponibilidad sanguínea es cercana al 100%. El volumen de distribución está limitado esencialmente a la sangre y al líquido extracelular


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

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

13

con un intercambio rápido. Difunde al líquido cefalorraquídeo y al cerebro, y la vida media plasmática oscila entre 15 y 17hs, y depende del uso de drogas concomitantes. Las comidas retrasan la absorción de valproato pero no la cantidad total de droga que se absorbe.

Los pacientes en politerapia presentan una vida media de valproato disminuída 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.

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Jarabe: 1 ml de jarabe contiene 50 mg

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 60mg/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 mcg/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.

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)

CONTRAINDICACIONES

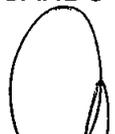
Disfunción o enfermedad hepática significativa de cualquier origen.

Embarazo. Hipersensibilidad al ácido valproico.

Lactancia.

ADVERTENCIAS

EMBARAZO: EL VALPROATO PUEDE PRODUCIR EFECTOS TERATOGENICOS COMO DEFECTOS EN EL CIERRE DEL TUBO NEURAL (POR EJEMPLO ESPINA BÍFIDA), POR LO QUE EL USO DE VALPROATO EN MUJERES POTENCIALMENTE FÉRTILES REQUIERE UNA VALORACION DEL BENEFICIO TERAPEUTICO EN RELACION CON EL RIESGO DE DAÑO FETAL. ESTO ES ESPECIALMENTE IMPORTANTE CUANDO SE CONTEMPLA SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ALFREDO WEBER
 Apoderado

IVAX Argentina SA

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

MB

UNA PATOLOGÍA ESPONTÁNEAMENTE REVERSIBLE NO ASOCIADA HABITUALMENTE CON LA GENERACIÓN DE DAÑO PERMANENTE O RIESGO DE MUERTE (MIGRAÑA).

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

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

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

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

La mayor incidencia de defectos congénitos en mujeres con trastornos convulsivos tratadas con drogas antiepilépticas no puede considerarse como una relación 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 anormalidades en la coagulación, una paciente que presentaba fibrógeno bajo mientras tomaba múltiples anticonvulsivantes, incluyendo Valproato, dio a luz a un bebe 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 anormalidades 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) anormalidades 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


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ALFREDO WEBER
 Apoderado

IVAX Argentina SA

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

MB

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

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 nauseas, 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.

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.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina-SA

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

MB



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

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

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

PRECAUCIONES

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


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

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

MB

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: Interacciones medicamentosas: las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellas 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.

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

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

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

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


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

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

MS

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 administró valproato a pacientes que reciben anticoagulantes.

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

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

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

103

(500 mg 2 veces al día) produjo una disminución del 34% en el clearance plasmático de la amitriptilina y del 34% en el clearance neto de la nortriptilina.

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

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

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

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

Pancreáticos: Se señalaron excepcionales casos de pancreatitis.

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

Neurológicos (SNC): En pacientes que han recibido valproato se ha observado sedación, pero este fenómeno se presentó con mayor frecuencia en pacientes tratados con combinación de anticonvulsivantes. La reducción de otra medicación antiepiléptica

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

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

NB

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.

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

Musculoesqueléticas: debilidad.

Urológicos: enuresis.

Otros: edemas en extremidades.

SOBREDOSIFICACION

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

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

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

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

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

PRESENTACIONES

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

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:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

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