



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-87470751- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-87470751- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma a IVAX ARGENTINA S.A., solicita la corrección del error material que se habría deslizado en la Disposición ANMAT N° DI-2020-2229-APN-ANMAT#MS, para la especialidad medicinal aprobada bajo Certificado N° 33.955.

Que el error detectado recae en la aprobación incompleta del Prospecto.

Que dicho error se considera subsanable, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017).

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

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Rectifícase el error material detectado en la Disposición ANMAT N° DI-2020-2229-APN-ANMAT#MS, para la especialidad medicinal aprobada bajo Certificado N° 33.955.

ARTÍCULO 2°.- Autorízase el proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-43186564-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- CANCELASE el proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-12594625-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 33.955 siempre que el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente Disposición y el proyecto de prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-87470751- -APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.10.05 12:28:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.05 12:29:03 -03:00



**PROYECTO DE PROSPECTO
LOGICAL
VALPROATO DE MAGNESIO**

Comprimidos recubiertos de 200 mg y 400 mg

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FORMULA

LOGICAL 200 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Valproato de magnesio	200,000 mg
Lactosa	250,000 mg
Celulosa microcristalina	30,000 mg
Povidona reticulada	15,000 mg
Estearato de magnesio	5,000 mg
Acetofalato de celulosa	40,540 mg
Ftalato de dietilo	16,714 mg
Dioxido de titanio	16,042 mg
Amarillo de quinoleína laca alumínica	1,299 mg
Azul brillante laca alumínica	0,405 mg

LOGICAL 400 mg

Cada Comprimido recubierto contiene:

Valproato de magnesio	400 mg
Lactosa DT	191.3 mg
Celulosa microcristalina	120,0 mg
Povidona reticulada	40,0 mg
Croscarmelosa sódica	24,0 mg
Estearato de magnesio	8,0 mg
Opadry II 85F 19250 clear	24,0 mg
Opadry enteric white	81,7 mg
Laca alumínica amarillo ocaseo al 40%	0,24 mg
Laca alumínica rojo 40 al 40%	0,06 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antiepiléptico.

INDICACIONES

Epilepsias generalizadas o parciales:

- Generalizadas primarias: petit mal, grand mal, epilepsias mioclónicas.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |

www.teva.com.ar





- 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.

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.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |
www.teva.com.ar





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

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

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castellí 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |

www.teva.com.ar





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 terapia 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.

Niñas, adolescentes, mujeres con capacidad de gestación:

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

Valproato se prescribe y dispensa de acuerdo al Plan de Prevención de Embarazo (ver recuadro).

Valproato se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la menor la dosis efectiva. La dosis diaria debe dividirse en al menos dos dosis individuales.

CONTRAINDICACIONES

LOGICAL está contraindicado en las siguientes situaciones:

Disfunción o enfermedad hepática significativa de cualquier origen.

Trastornos del ciclo de la urea.

Hipersensibilidad al ácido valproico o a cualquier componente del producto.

Lactancia.

Tratamiento de la epilepsia

- en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |

www.teva.com.ar





- en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.

Tratamiento del trastorno bipolar y el tratamiento profiláctico de las crisis de migraña

- en el embarazo.
- en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.

ADVERTENCIAS

Plan de prevención de Embarazo

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

LOGICAL está contraindicado en las siguientes situaciones:

Tratamiento de la epilepsia

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

Tratamiento del trastorno bipolar y el tratamiento profiláctico de las crisis de migraña

- en el embarazo.
- en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.

(véase la sección "Contraindicaciones").

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |

www.teva.com.ar





Condiciones del Plan de Prevención de Embarazo:

El médico prescriptor se debe asegurar que:

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

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

Niñas

- Los prescriptores se deben asegurar que los padres/cuidadores de las niñas entienden la necesidad de contactar con un especialista cuando la niña en tratamiento con valproato tenga la menarca.
- El prescriptor se debe asegurar que se les ha facilitado a los padres/cuidadores de las niñas que han tenido la menarca información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |
www.teva.com.ar





- En las pacientes que tuvieron la menarca, el especialista prescriptor debe reevaluar la terapia con valproato anualmente y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Si valproato es el único tratamiento apropiado, se debe evaluar la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y las demás condiciones del Plan de Prevención de Embarazo. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de llegar a la edad adulta.

Test de embarazo

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

Anticoncepción

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

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

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

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

Revisiones anuales del tratamiento por un especialista

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |
www.teva.com.ar





Planificación del embarazo

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

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

Para las indicaciones de trastorno bipolar y migraña si una mujer planea quedarse embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento de trastorno bipolar y migraña y se debe interrumpir el tratamiento con valproato y si fuera necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, y antes de que se suspenda la anticoncepción.

En caso de embarazo

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

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

El farmacéutico se debe asegurar que

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

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

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

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 | www.teva.com.ar





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 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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |
www.teva.com.ar





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

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

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

Trastornos del ciclo de la urea: Se han informado casos de encefalopatía 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 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,

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |
www.teva.com.ar





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.

Contiene lactosa: Aquellos pacientes con condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa galactosa no deben consumir este producto.

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 | www.teva.com.ar





asintomáticas del amonio son más frecuentes y cuando se presentan se 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 amilaseemia en razón de los excepcionales casos de pancreatitis que se señalaron.

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

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 tomada 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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |
www.teva.com.ar





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 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 $< 35\text{ }^{\circ}\text{C}$), 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Valproato está contraindicado como tratamiento para el trastorno bipolar y la migraña durante el embarazo.

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

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

Riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo:

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |
www.teva.com.ar





Malformaciones congénitas

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

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

Los tipos de malformaciones más frecuentes son los defectos del tubo neural, dismorfias faciales, fisuras de labio y paladar, craneosinostosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que afectan a varios sistemas. La suplementación con ácido fólico antes del embarazo puede reducir el riesgo de defectos del tubo neural, el cual puede ocurrir en cualquier embarazo, pero no previene las malformaciones congénitas asociadas al uso de valproato durante el embarazo.

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

Trastornos del desarrollo neurocognitivo

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

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

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

Existen datos limitados sobre los resultados a largo plazo.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |
www.teva.com.ar





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

Teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo mental:

Si una mujer planea un embarazo

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

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

Para las indicaciones de trastorno bipolar y migraña, si una mujer planea quedar embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento de trastorno bipolar y migraña y se debe interrumpir el tratamiento con valproato y si fuera necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción.

Mujeres embarazadas

El valproato como tratamiento para el trastorno bipolar y el tratamiento profiláctico de las crisis de migraña está contraindicado para su uso durante el embarazo.

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

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

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

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

Todas las pacientes con un embarazo expuesto a valproato y sus parejas deben ser referidas a un especialista con experiencia en Teratología para la

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |
www.teva.com.ar





evaluación y el asesoramiento con respecto al embarazo expuesto. Debe realizarse un control prenatal especializado para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.

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

Lactancia: 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.

Carcinogénesis, 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 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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |
www.teva.com.ar





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.

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 antiéplicas.

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castellí 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |
www.teva.com.ar





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.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |

www.teva.com.ar





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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |
www.teva.com.ar





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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |
www.teva.com.ar





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.

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 inhibitorio 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.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castellí 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |
www.teva.com.ar





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.

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

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

Comunicación de efectos adversos:

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

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

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

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.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castellí 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 | www.teva.com.ar





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 30 y 60 comprimidos recubiertos.
LOGICAL 400: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

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:

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A. – CUIT 33-50170702-9

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 |
www.teva.com.ar



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto prod. LOGICAL EX-2020-87470751- -APN-DGA#ANMAT.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.14 19:18:51 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.14 19:18:54 -03:00