



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-47-1416-18-1

---

VISTO, el Expediente n° 1-47-1416-18-1 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LAFEDAR S.A. solicita se autorice una nueva forma farmacéutica para la especialidad medicinal denominada FLAXVAN 500 / DIVALPROATO DE SODIO, autorizada por Certificado n° 40.195.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos N° 9.763/94, Decreto N° 150/92 (t.o Decreto N° 177/93) y normas complementarias.

Que como surge de la información aportada la firma recurrente ha cumplido con los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LAFEDAR S.A. la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, en la concentración de DIVALPROATO DE SODIO 538,10 mg (equivalentes a 500 mg de Ácido Valproico), para la especialidad medicinal que se denominará FLAVAN 500, con la siguiente composición de excipientes: ALMIDON PREGELATINIZADO 70,00 mg, POVIDONA 40,00 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 30,00 mg, COPOVIDONA 50,00 mg, CROSCARMELOSA DE SODIO 50,00 mg, TALCO 30,00 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA MC 112 c.s.p. 900,00 mg, COLORANTE ROJO FD&C N°40 LACA ALUMINICA 0,184 mg, COMPONENTES DE OPADRY QX 321A180025: COPOLIMERO MACROGOL (PEG)-POLIVINIL ALCOHOL 10.800 mg, TALCO 7,425 mg, DIOXIDO DE TITANIO 6,750 mg, GLICEROL MONOCAPRILOCAPRATO 1,080 mg, POLIVINIL ALCOHOL 0,945 mg, COMPONENTES DE ACRYL-EZE II 493Z180022: COPOLIMERO DE ACIDO METACRILICO 50,985 mg, TALCO 18,076 mg, DIOXIDO DE TITANIO 12,051 mg, POLOXAMERO 407 6,026 mg, SILICATO DE CALCIO 3,708 mg, BICARBONATO DE SODIO 0,973 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 0,881 mg; a expendirse en FRASCO DE PEAD DE COLOR BLANCO CON TAPA A ROSCA Y PRECINTO DE SEGURIDAD, en envases que contienen 5, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LAS DOS ULTIMAS PRESENTACIONES PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO, efectuándose la elaboración completa en el establecimiento LAFEDAR S.A. (VALENTIN TORRA 4880, LOCALIDAD PQUE. IND. GRAL. MANUEL BELGRANO, PARANA, PCIA. ENTRE RIOS); con la condición de expendio de venta BAJO RECETA y un período de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES, CONSERVADO A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C.

ARTICULO 2°.- Acéptanse los rótulos primarios según GEDO N° IF-2018-45532447-APN-DERM#ANMAT, IF-2018-46025930-APN-DERM#ANMAT; prospectos según GEDO N° IF-2018-45467179-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente según GEDO N° IF-2018-45467992-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado n° 40.195 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4°.- Inscríbese la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

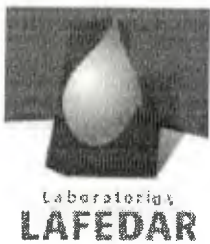
ARTICULO 5°.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica en los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

ARTICULO 6°.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición, rótulos, prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente n° 1-47-1416-18-1

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.11.10 12:49:13 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.11.10 12:49:16 -03:00



**Proyecto de Rótulo: envase secundario**

**FLAXVAN 500  
DIVALPROATO DE SODIO  
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta  
Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo un frasco de 50 comprimidos recubiertos

Fórmula: Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene: Divalproato de sodio (equivalente a 500 mg de Ácido Valproico) 538,10 mg. Excipientes: Almidón pregelatinizado; Povidona; Dióxido de silicio coloidal; Copovidona; Croscarmelosa sódica; Talco; Celulosa microcristalina MC112, Opadry QX 321A180025, Acryl-EZE II 493Z180022 y Colorante Rojo FD&C N°40 laca aluminica como ingredientes inactivos.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 40.195

**Director técnico:** Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

**Lote N°:** .....

**Fecha de vencimiento:** .....

SE RECOMIENDA CONSERVAR LOS COMPRIMIDOS DE FLAXVAN ENTRE 15 Y 30°C.

LAFEDAR S.A.  
Valentín Torrá 4880  
(3100) Paraná  
Entre Ríos

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

Nota: este mismo proyecto de rótulo, será utilizado para los envases conteniendo 500 Y 1000 comprimidos recubiertos, siendo estos últimos de uso hospitalario exclusivo.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

CUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TECNICO  
LAFEDAR S.A.



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 1416-18-1 ROTULO ENV SECUNDARIO FLAXVAN 500

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.09.14 14:14:35 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.09.14 14:14:36 -03'00'



**Proyecto de Rótulo: envase primario frasco**

**FLAXVAN 500  
DIVALPROATO DE SODIO  
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta  
Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 50 comprimidos recubiertos

Fórmula: Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene: Divalproato de sodio (equivalente a 500 mg de Ácido Valproico) 538,10 mg. Excipientes: Almidón pregelatinizado; Povidona; Dióxido de silicio coloidal; Copovidona; Croscarmelosa sódica; Talco; Celulosa microcristalina MC112, Opadry QX 321A180025, Acryl-EZE II 493Z180022 y Colorante Rojo FD&C N°40 laca aluminica como ingredientes inactivos.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 40.195

**Director técnico:** Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

**Lote N°:** .....

**Fecha de vencimiento:** .....

SE RECOMIENDA CONSERVAR LOS COMPRIMIDOS DE FLAXVAN ENTRE 15 Y 30°C.

LAFEDAR S.A.  
Valentín Torrá 4880  
(3100) Paraná  
Entre Ríos

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

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 1416-18-1 ROTULO ENV PRIMARIO FLAXVAN 500

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.09.18 12:07:24 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.09.18 12:07:26 -03'00'



## 9.1. PROYECTO DE PROSPECTO

**FLAXVAN 500**

**FLAXVAN 250**

**FLAXVAN 125**

**DIVALPROATO DE SODIO**

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

### COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

*FLAXVAN 125: Cada comprimido recubierto de 125 mg contiene: Divalproato de sodio (equivalente a 125 mg de Ácido Valproico) 134,525 mg. Excipientes: Almidón pregelatinizado; Povidona; Dióxido de silicio coloidal; Copovidona; Croscarmelosa sódica; Talco; Celulosa microcristalina MC112, Opadry QX 321A180025, Acryl-EZE II 493Z180022 y Colorante Rojo FD&C N°40 laca aluminica como ingredientes inactivos.*

*FLAXVAN 250: Cada comprimido recubierto de 250 mg contiene: Divalproato de sodio (equivalente a 250 mg de Ácido Valproico) 269,05 mg. Excipientes: Almidón pregelatinizado; Povidona; Dióxido de silicio coloidal; Copovidona; Croscarmelosa sódica; Talco; Celulosa microcristalina MC112, Opadry QX 321A180025, Acryl-EZE II 493Z180022 y Colorante amarillo FD&C N°6 laca aluminica como ingredientes inactivos.*

*FLAXVAN 500: Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene: Divalproato de sodio (equivalente a 500 mg de Ácido Valproico) 538,10 mg. Excipientes: Almidón pregelatinizado; Povidona; Dióxido de silicio coloidal; Copovidona; Croscarmelosa sódica; Talco; Celulosa microcristalina MC112, Opadry QX 321A180025, Acryl-EZE II 493Z180022 y Colorante Rojo FD&C N°40 laca aluminica como ingredientes inactivos.*

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Anticonvulsivante. Código ATC: N03AG01

### **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

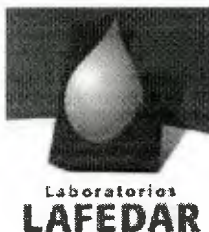
#### Epilepsia

FLAXVAN Comprimidos recubiertos está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales complejas que ocurran aisladas o asociadas con otro tipo de crisis. FLAXVAN también está indicado como tratamiento único o combinado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas en pacientes, y como adyuvante en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia.

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente





### Manía

FLAXVAN Comprimidos está indicado para el tratamiento de episodios maníacos en el trastorno bipolar cuando el **litio** está contraindicado o no se tolera. Puede considerarse la continuación del tratamiento después de un episodio maniaco en aquellos pacientes que hayan respondido a valproato para manía aguda.

Un episodio maniaco se caracteriza por un claro período de humor anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de manía incluyen logorrea, hiperactividad motora, necesidad reducida de sueño, vuelo de ideas, delirios de grandeza, pobreza de juicio, agresividad y posible hostilidad.

### Migraña

FLAXVAN 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 este tipo de cefalea.

### **LIMITACIONES IMPORTANTES**

Debido al riesgo para el feto de disminución del IQ (coeficiente intelectual), defectos en el tubo neural y otras malformaciones congénitas mayores, que pueden ocurrir en etapas muy tempranas del embarazo, Valproato no debe ser administrado a una mujer en potencial edad fértil, a menos que la droga sea esencial para el manejo de su condición médica.

FLAXVAN comprimidos está contraindicado para la profilaxis como migrañas en mujeres embarazadas.

### **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

#### **Farmacodinamia**

El valproato sódico es un anticonvulsionante dotado de un amplio espectro de actividad antiepiléptica.

El valproato produce principalmente sus efectos en el sistema nervioso central.

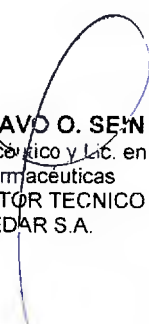
En estudios farmacológicos en animales de experimentación se ha demostrado que el valproato sódico posee propiedades anticonvulsionantes en diversos modelos de epilepsia experimental (crisis generalizadas y parciales).


También en humanos se ha demostrado la actividad antiepiléptica del valproato sódico en diversos tipos de epilepsia.

Su mecanismo de acción principal parece relacionado con un aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA.

En algunos estudios *in vitro* se ha demostrado que el valproato sódico estimula la reproducción del virus VIH-1, no obstante, este efecto es modesto, inconstante, no está relacionado con la dosis ni se ha descrito en pacientes.

Existen datos limitados sobre la eficacia del ácido valpróico en el tratamiento de los tics infantiles (menores de 15 años).

  
**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacólogo y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

  
**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



## Farmacocinética

### Absorción/Biodisponibilidad

Dosis orales equivalentes de productos conteniendo Divalproato de sodio (FLAXVAN) y cápsulas conteniendo Ácido Valproico administran sistemáticamente cantidades equivalentes de ión Valproato. Si bien el índice de absorción del ión Valproato puede variar según la formulación administrada (líquida, sólida o dispersable), las condiciones de uso (por ejemplo, en ayunas o posprandial) y el método de administración (por ejemplo, sea que el contenido de la cápsula espolvoree sobre la comida o se ingiera intacta), estas diferencias serán de escasa importancia clínica bajo las condiciones de estado de equilibrio alcanzadas con el uso crónico para el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, al iniciar el tratamiento, es posible que existan diferencias importantes en la  $T_{m\acute{a}x}$  y  $C_{m\acute{a}x}$  entre los diferentes fármacos que contienen Valproato. Por ejemplo, en estudios de dosis únicas, el efecto de la alimentación influyó más sobre el índice de absorción del comprimido (aumento en la  $T_{m\acute{a}x}$  de 4 a 8 horas) que sobre el de las cápsulas dispersable (aumento en la  $T_{m\acute{a}x}$  de 3.3 a 4.8 horas).

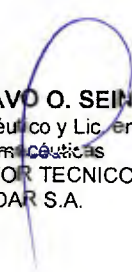
Mientras que el índice de absorción desde el tracto gastrointestinal y la fluctuación en las concentraciones plasmáticas de Valproato varían según el régimen posológico y la formulación, es poco probable que se vea afectada la eficacia del Valproato como anticonvulsivante cuando se lo emplea en forma crónica. La experiencia con regímenes posológicos de 1 a 4 tomas diarias y los estudios en modelos de epilepsia en primates en los que se utilizó un ritmo de infusión constante, indican que la biodisponibilidad sistemática diaria total (grado de absorción) es el principal determinante del control de las convulsiones, y que las diferencias en las relaciones de las concentraciones plasmáticas máximas a mínimas entre las formulaciones de Valproato no son importantes como antimaníaco o antimigrañoso.


La coadministración de productos orales conteniendo Valproato con las comidas y el reemplazo entre las distintas formulaciones de Divalproato de sodio y Ácido Valproico no deberá provocar daños clínicos en el manejo de los pacientes epilépticos (ver Posología y Forma de administración). Sin embargo, cualquier variación en la posología o el agregado o interrupción de medicaciones concomitantes normalmente deberán ser acompañados por un estrecho monitoreo del estado clínico y de las concentraciones plasmáticas de Valproato.

### Distribución

*Unión a las proteínas:* La unión del Valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, y la fracción libre aumenta desde alrededor del 10% a 40 mcg/ml hasta el 18.5% a 130 mcg/ml. La unión del Valproato a las proteínas se ve reducida en los ancianos, en pacientes con hepatopatías crónicas, pacientes con insuficiencia renal y en presencia de otras drogas (por ejemplo, Aspirina). Por el contrario, el Valproato puede desplazar a ciertas drogas que se unen a las proteínas (por ejemplo, Fenitoína, Carbamazepina, Warfarina y Tolbutamina) (ver Indicaciones Medicamentosas).

*Distribución en el SNC:* Las concentraciones de Valproato en el líquido cefalorraquídeo se aproximan a las concentraciones libres en el plasma (alrededor del 10% de la concentración total).

  
**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

  
**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



### Metabolismo

El Valproato es metabolizado casi en su totalidad por el hígado. En los pacientes adultos que reciben monoterapia, el 30-50% de una dosis administrada aparece en la orina como conjugado glucurónico. La otra vía metabólica principal es la beta-oxidación en las mitocondrias, lo que generalmente representa más del 40% de la dosis. Normalmente, menos del 15-20% de la dosis es eliminada por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de una dosis administrada se excreta intacta en la orina.

La relación entre la dosis y la concentración total de Valproato es no lineal, la concentración no aumenta en forma proporcional a la dosis, sino que aumenta en menor grado debido a la saturación de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas. La cinética de la droga unida es lineal.

### Eliminación

El aclaramiento plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato total son de 0,56 l/h/1,73 m<sup>2</sup> y de 11 litros/1,73 m<sup>2</sup> respectivamente. El aclaramiento plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato libre son de 4,6 l/h/1,73m<sup>2</sup> y de 9,2 l/h/1,73 m<sup>2</sup>. La vida media terminal promedio del Valproato como monoterapia osciló entre 9 y 16 horas después de la administración oral de 250 mg a 1g.

Los estimados citados se aplican principalmente a pacientes que no reciben drogas que afectan los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Por ejemplo, los pacientes que reciben drogas antiepilépticas enzimo-inductoras (Carbamazepina, Fenitoína y Fenobarbital) depurarán al Valproato más rápidamente. Debido a estos cambios en el aclaramiento del Valproato, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones antiepilépticas cuando se agregan o retiran fármacos antiepilépticos concomitantes.

### Poblaciones Especiales

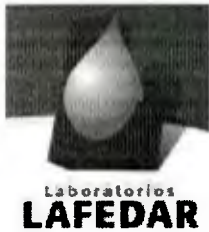
*Neonatos:* Dentro de los primeros dos meses de vida, los niños presentan una capacidad marcadamente disminuida para eliminar el Valproato en comparación con los niños mayores y los adultos. Esto se debe al menor aclaramiento (quizás por el desarrollo demorado del sistema de la glucuroniltransferasa y otros sistemas enzimáticos comprometidos en la eliminación del Valproato) y al mayor volumen de distribución (en parte por la unión disminuida a las proteínas plasmáticas). Por ejemplo, en un estudio, la vida media en los niños menores de 10 días de vida osciló entre 10 y 67 horas en comparación con un rango de 7 a 13 horas en niños mayores de 2 meses.

*Niños:* Los pacientes pediátricos (por ejemplo, entre 3 meses y 10 años) poseen un 50% más de aclaramiento, expresado por peso (es decir, ml/min/kg), que los adultos. Los niños mayores de 10 años presentan parámetros farmacocinéticos similares a los de los adultos.

*Ancianos:* La capacidad de los pacientes añosos (rango etario: 68 a 89 años) para eliminar al Valproato ha demostrado ser reducida en comparación con la de los adultos jóvenes (entre 22 y 26 años). El aclaramiento intrínseco está reducido en un 39%; la fracción libre de Valproato está aumentada en un 42%. Por consiguiente, se deberá reducir la dosificación inicial en los ancianos (ver Posología y Forma de Administración).

**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR-S.A.

**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



**Sexo:** No existen diferencias en el aclaramiento de la fracción libre, ajustado según el área de superficie corporal, entre hombres y mujeres ( $4.8 \pm 0.17$  y  $4.7 \pm 0.07$  l/h por  $1.73\text{m}^2$ , respectivamente).

**Raza:** Los efectos de la raza sobre la cinética del Valproato no han sido estudiados.

**Hepatopatía** (Ver Contraindicaciones y Advertencias): La enfermedad hepática altera la capacidad para eliminar al Valproato. También está asociada con menores concentraciones de albúmina y mayores fracciones libres (aumento de 2 a 2.6 veces) de Valproato. Por consiguiente, el monitoreo de las concentraciones totales puede ser engañoso ya que las concentraciones libres pueden ser muy elevadas en pacientes con hepatopatía, mientras que las concentraciones totales puede parecer normales.

**Nefropatías:** Se ha informado de una ligera reducción (27%) en el aclaramiento de Valproato libre en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $< 10\text{ml/min}$ ); sin embargo, la hemodiálisis generalmente reduce las concentraciones de Valproato en alrededor del 20%. Por lo tanto, no será necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, la unión a las proteínas se ve considerablemente reducida, por lo que el monitoreo de las concentraciones totales puede llevar a conclusiones erróneas.

#### Niveles Plasmáticos y Efecto Clínico

La relación entre concentración plasmática y respuesta clínica está bien documentada. Un factor contribuyente es la unión no lineal y concentración-dependiente del Valproato a las proteínas, lo que afecta al aclaramiento de la droga. Por lo tanto, el monitoreo de la concentración sérica total de Valproato no constituye un índice confiable de los tipos bioactivos del Valproato.

Por lo tanto, debido a que la unión del Valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, la fracción libre aumenta desde aproximadamente 10% a 40 mcg/ml hasta 18,5% a 130 mcg/ml. En ancianos, en los pacientes hiperlipidémicos y en aquellos con enfermedad hepática y renal, las fracciones libres son más elevadas de lo previsto.

#### Epilepsia

Comúnmente, se considera que el rango terapéutico en la epilepsia es de 50 a 100 mcg/ml de Valproato total, a pesar de que algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones plasmáticas menores o mayores.

#### Manía

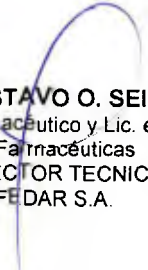
En estudios clínicos controlados con placebo en manía aguda, los pacientes fueron dosificados hasta alcanzar la respuesta clínica con concentraciones plasmáticas mínimas de entre 50 y 125 mg/ml (Ver Posología y Forma de Administración).


### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

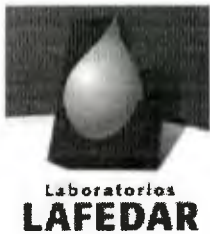
#### General

Los comprimidos FLAXVAN se administran por vía oral y deben ingerirse enteros, **sin masticar**.

#### Epilepsia

  
**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

  
**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



Crisis parciales complejas (CPC): para adultos y niños de 10 ó más años.

*Monoterapia (terapia inicial):* Los pacientes deberán iniciar el tratamiento con dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosis deberá incrementarse de 5 a 10 mg/kg/semana para lograr la respuesta clínica óptima. Normalmente la respuesta clínica óptima es alcanzada a dosis diarias menores de 60 mg/kg/día. Si no se logran respuestas clínicas satisfactorias, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si se encuentran o no dentro del rango terapéutico aceptado usualmente (50 – 100 µg/ml). No pueden hacerse recomendaciones sobre la seguridad del uso de valproato con dosis superiores a 60 mg/kg/día.

*Cambio a monoterapia:* Los pacientes deberán iniciar el tratamiento con dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosis deberá incrementarse de 5 a 10 mg/kg/semana para lograr la respuesta clínica óptima. Normalmente la respuesta clínica óptima es alcanzada a dosis diarias menores de 60 mg/kg/día. Si no se logran respuestas clínicas satisfactorias, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si se encuentran o no dentro del rango terapéutico aceptado usualmente (50 – 100 µg/ml). No pueden hacerse recomendaciones sobre la seguridad del uso de valproato con dosis superiores a 60 mg/kg/día. La dosificación de drogas antiepilépticas concomitantes puede ser reducida aproximadamente en un 25% cada 2 semanas. Esta reducción puede iniciarse paralelamente al comienzo del tratamiento con Divalproato, o postergarse por 1 ó 2 semanas si existiese la posibilidad de reaparición de convulsiones con esta disminución. La velocidad y duración de la reducción de drogas antiepilépticas concomitantes puede ser muy variable y los pacientes deberán ser monitoreados durante este periodo debido al potencial aumento de convulsiones.

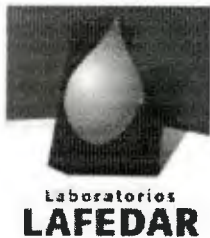
*Tratamiento adyuvante:* FLAXVAN comprimidos puede ser adicionado a la receta del paciente en dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosis podrá incrementarse de 5 a 10 mg/kg/semana para lograr la respuesta clínica óptima. Normalmente la respuesta clínica óptima es alcanzada a dosis diarias menores de 60 mg/kg/día. Si no se logran respuestas clínicas satisfactorias, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si se encuentran o no dentro del rango terapéutico aceptado usualmente (50 – 100 µg/ml). No pueden hacerse recomendaciones sobre la seguridad del uso de valproato con dosis superiores a 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excede los 250 mg, deberá administrarse en dosis divididas.

En un estudio realizado sobre tratamiento adyuvante para convulsiones parciales complejas, en los cuales los pacientes fueron recetados con carbamazepina o fenitoína además de valproato, no fue necesario un ajuste de dosis de carbamazepina o fenitoína. Sin embargo, dado que valproato puede interactuar con estas u otras drogas antiepilépticas como también con otras drogas administradas concomitantemente, se recomienda durante el curso inicial de la terapia, realizar determinaciones periódicas de la concentración plasmática de las drogas antiepilépticas administradas de manera conjunta.

Crisis de ausencia simples y complejas: La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día aumentando a intervalos de una semana de 5 a 10 mg/kg/día hasta que las crisis sean controladas o los efectos colaterales descarten posteriores aumentos. La dosificación máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excediera los 250 mg se deberá administrar en dosis divididas.

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas/  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



Conversión de la terapia con Ácido Valproico a la de Divalproato de sodio: En pacientes que hayan recibido previamente Ácido Valproico, el tratamiento con Divalproato de sodio deberá iniciarse a la misma dosis diaria y régimen de administración. Una vez estabilizado el paciente con Divalproato de sodio, podrá elegirse un esquema de administración de dos o tres tomas al día en pacientes seleccionados.

#### Manía

La dosis inicial recomendada es de 750 mg diarios en tomas divididas. 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. La dosificación máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

#### Migraña

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces por día. Algunos pacientes podrían verse beneficiados con dosis de hasta 1 g/día. Los estudios clínicos no presentaron evidencia de que mayores dosis produjeran mayor eficacia.

#### Recomendaciones Posológicas Generales

*Posología en pacientes geriátricos:* Debido a una disminución en el aclaramiento de la fracción libre de Valproato y posiblemente a una mayor susceptibilidad a la somnolencia en los ancianos, deberá reducirse la dosis inicial en estos pacientes. La dosificación deberá incrementarse más lentamente y con monitoreo periódico de la ingesta nutricional y líquida, deshidratación, somnolencia y otras reacciones adversas. La reducción o discontinuación de la dosis de valproato deberá ser considerada en pacientes con ingesta deficiente de líquidos o alimentos y en pacientes con excesiva somnolencia. La dosis terapéutica definitiva deberá lograrse en función de la tolerancia y la respuesta clínica del paciente (ver Advertencias).

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

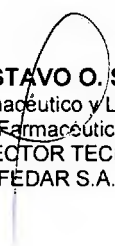
*Irritación gastrointestinal:* Los pacientes que sufren irritación gastrointestinal podrán verse beneficiados con la administración de la medicación junto a las comidas o aumentando lentamente la dosis desde un nivel inicial bajo.


### CONTRAINDICACIONES

El Divalproato de sodio no deberá administrarse en pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa.

El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea (ver Advertencias).

***El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con conocida enfermedad de Alpers o Alpers Huttenlocher (ver Advertencias – Hepatotoxicidad).***

  
GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

  
LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o a alguno de los componentes de la Especialidad Médica.

Divalproato está contraindicado para el uso como profilaxis en mujeres embarazadas con cefalea migrañosa.

## **ADVERTENCIAS**

### **Hepatotoxicidad**

Se han producido casos fatales de insuficiencia hepática en pacientes que recibían Ácido Valproico. Por lo regular, se registraron durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad severa o fatal puede ser precedida por síntomas inespecíficos, tales como malestar general, debilidad, letargo, edema facial anorexia y vómitos. En pacientes epilépticos también se podrá perder el control de las crisis. Los pacientes deberán ser estrechamente vigilados para detectar la aparición de los síntomas, deberán realizarse pruebas de la función hepática antes de la terapéutica y a intervalos frecuentes durante la misma, especialmente en los primeros seis meses de tratamiento. Deberá tenerse precaución cuando se administre FLAXVAN a pacientes con antecedentes de hepatopatía. Los pacientes que reciben politerapia anticonvulsiva, los niños, aquéllos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo. La experiencia indica que los niños menores de dos años presentan un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal especialmente si reúnen las condiciones mencionadas precedentemente. En estos pacientes, FLAXVAN deberá administrarse con extrema cautela y con agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. Hasta el momento no se han realizado estudios con Valproato de sodio en niños menores de 2 años. La experiencia con Valproato ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes mayores decrece considerablemente con la edad.

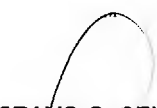
La droga deberá suspenderse inmediatamente ante la sospecha o evidencia de disfunción hepática significativa. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de haberse interrumpido la administración de la droga.


### **Pacientes con sospecha y/o enfermedad mitocondrial**

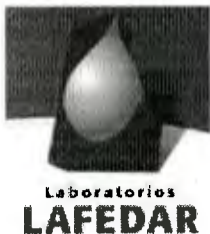
***Se recomienda precaución cuando se prescriba Divalproato de sodio a pacientes con sospecha de enfermedades mitocondriales asociadas con mutaciones en el gen que codifica para la polimerasa gamma (POLG) del ADN debido al riesgo de hepatotoxicidad grave, que puede ser mortal. El Divalproato de sodio no debe administrarse a pacientes con conocida enfermedad de Alpers o Alpers-Huttenlocher (ver Contraindicaciones).***

### **Pancreatitis**

Se han informado casos de pancreatitis potencialmente mortales en niños y adultos tratados con Valproato. Algunos de los casos se describieron como pancreatitis hemorrágicas cuyos síntomas iniciales progresaron rápidamente hasta la muerte. Algunos casos se presentaron poco después de iniciado el tratamiento y otros después de varios años de terapéutica. En base a los casos informados, el índice excede al esperado en la

  
GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

  
LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



población general y hubo casos en los cuales la pancreatitis recidivó después de reiniciado el tratamiento con Valproato. Los pacientes y/o sus tutores deberán ser advertidos de que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren evaluación clínica inmediata. Si se diagnóstica pancreatitis se deberá suspender la terapéutica con Valproato e iniciar tratamiento alternativo de la afección clínica subyacente, según indicación clínica.

#### Somnolencia en ancianos

En los pacientes de edad avanzada, la dosificación deberá incrementarse más paulatinamente, con monitoreo periódico de la ingesta de líquidos y nutrientes, deshidratación, somnolencia y de otros episodios adversos. Se deberá considerar la reducción de la dosis o la suspensión de Valproato en pacientes con deficiente ingesta hídrica o alimentaria y en pacientes con excesiva somnolencia (ver Posología y Forma de administración).

#### Trombocitopenia

La frecuencia de episodios adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia [ver *Precauciones*]) puede ser dosis-dependiente. Por lo tanto, se deberá evaluar el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más elevadas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

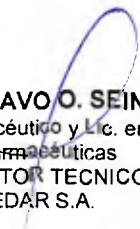
#### Trastornos del ciclo de la urea


Se han informado casos de encefalopatía hiperamoniémica, algunas veces fatales, luego de la iniciación del tratamiento con Divalproato 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 de encefalopatía o coma, encefalopatía asociada con una carga proteica, encefalopatía relacionada con el embarazo o el post-parto, retraso mental inexplicado, o antecedentes de niveles plasmáticos elevados de amonio o glutamina;
- (2) Pacientes con vómitos y letargia cíclicos, irritabilidad episódica extrema, ataxia, nitrógeno ureico bajo o supresión proteica;
- (3) Pacientes con antecedentes familiares de trastornos del ciclo de la urea o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicadas (particularmente varones);
- (4) Pacientes con otros signos o síntomas de trastornos del ciclo de la urea. Los pacientes que desarrollen síntomas de encefalopatía hiperamoniémica inexplicada mientras reciben tratamiento con Valproato deberán recibir tratamiento inmediato (incluyendo discontinuación de la terapia con Valproato) y ser evaluados para descartar trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver *Precauciones* y *Contraindicaciones*).

#### Conducta e ideas suicidas

Se ha reportado un incremento del riesgo de conducta o pensamientos de suicidio en pacientes tratados con antiepilépticos para cualquiera de las indicaciones. Este mayor riesgo de conducta o pensamiento suicidas con los antiepilépticos se observó ya en la primera semana después de iniciado el tratamiento y continuó durante el periodo de tratamiento evaluado. El riesgo relativo de conducta o pensamientos suicidas fue más elevado en los estudios clínicos en epilepsia que en los estudios clínicos en trastornos

  
**GUSTAVO O. SEÍN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

  
**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente





psiquiátricos u otros trastornos, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares en las indicaciones para epilepsia y psiquiátricas. Los pacientes tratados con antiepilépticos para alguna de las indicaciones deben ser monitoreados por posible aparición o agravamiento de la depresión, conducta o pensamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento.

El médico que esté considerando recetar Divalproato de Sodio u otro antiepiléptico deberá evaluar el riesgo de conducta o pensamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad sin tratar. La epilepsia y muchos otros trastornos para los cuales se recetan antiepilépticos se encuentran de por sí asociados con morbilidad y mayor riesgo de conducta y pensamientos suicidas.

En caso de aparición de conductas y pensamientos suicidas durante el tratamiento, el médico deberá considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente puede estar relacionada con la enfermedad que está siendo tratada. Se deberá informar a los pacientes, cuidadores y familiares que los antiepilépticos aumentan el riesgo de conducta y pensamientos suicidas y advertirles de la necesidad de estar alertas ante la aparición o agravamiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento, o la aparición de conducta o pensamientos suicidas o daño hacia ellos mismos. Los comportamientos que generen preocupación deben ser informados inmediatamente al médico.

#### Interacciones con antibióticos carbapenémicos

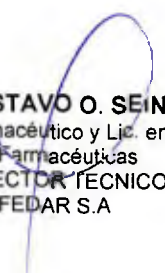
Los antibióticos carbapenémicos (Ertapenem, Imipenem, Meropenem) pueden reducir las concentraciones séricas del Ácido Valproico a niveles subterapéuticos y en consecuencia producir pérdida del control de las convulsiones. Se recomienda controlar frecuentemente las concentraciones séricas de Ácido Valproico después del inicio del tratamiento con Carbapenem. Deberá considerarse un tratamiento antibacteriano o anticonvulsivante alternativo si las concentraciones séricas de Ácido Valproico disminuyen significativamente o si retornan las convulsiones (ver Interacciones Medicamentosas).


#### Empleo durante el embarazo

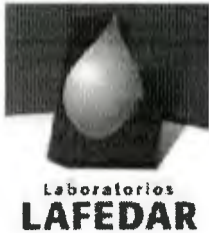
El Valproato puede producir efectos teratogénicos. Existen datos que sugieren una incidencia aumentada de malformaciones congénitas asociadas con el uso de Valproato en mujeres con trastornos convulsivos durante el embarazo, cuando se la comparó con: 1) La incidencia en mujeres con trastornos convulsivos que no usaron drogas antiepilépticas a lo largo del embarazo, 2) La incidencia en mujeres con trastornos convulsivos que usaron otras drogas antiepilépticas, y 3) con la incidencia en la población general.

Por lo tanto, solo se considerará el uso del Ácido Valproico en mujeres de edad fértil, después de haberlo tratado con profundidad con la paciente, y de haber considerado los riesgos contra los beneficios potenciales del tratamiento.

Existen numerosos artículos en la literatura que indican que el empleo de agentes antiepilépticos durante el embarazo produce una mayor incidencia de defectos congénitos. Por lo tanto, las drogas antiepilépticas deberán administrarse a mujeres en edad fértil únicamente si demuestran ser imprescindibles para el control de su enfermedad.

  
**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A

  
**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



Los datos descriptos a continuación, fueron obtenidos casi exclusivamente de mujeres que recibían Valproato para tratar epilepsia.

La incidencia de defectos del tubo neural en el feto puede aumentar en madres tratadas con Valproato durante el primer trimestre del embarazo. El centro de control de enfermedades de EE.UU. (CDC) ha estimado que el riesgo de una mujer expuesta al Ácido Valproico de dar a luz a un hijo con espina bífida es de aproximadamente 1 a 2%.

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

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

Se han comunicado informes de retraso en el desarrollo, autismo y/o trastorno del espectro autista en los hijos de mujeres que recibieron Ácido Valproico durante el embarazo.

Los pacientes que reciben Valproato pueden desarrollar anormalidades de la coagulación. Una paciente que presentaba niveles bajos de fibrinógeno mientras tomaba anticonvulsivantes múltiples, incluyendo Valproato, dio a luz un bebé con afibrinogenemia que posteriormente falleció de hemorragia. Los parámetros de coagulación deberán ser estrechamente controlados cuando se emplee Valproato durante el embarazo. Se ha informado de insuficiencia hepática que provocó la muerte de un recién nacido y de un lactante después de la administración de Valproato durante el embarazo.

***Se ha informado de hipoglucemia en neonatos cuyas madres tomaron Valproato durante el embarazo.***

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 casos en los que la severidad y la frecuencia del 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.

## **PRECAUCIONES**

### **Disfunción hepática**

Ver Contraindicaciones y Advertencias.

### **Pancreatitis**

Ver Advertencias.

### **Generales**

**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



Dado que se han comunicado casos de trombocitopenia (ver Advertencias), inhibición de la segunda fase de la agregación plaquetaria y anomalías en los parámetros de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomienda realizar pruebas de coagulación y recuentos plaquetarios antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. En los pacientes tratados con FLAXVAN se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. En un estudio clínico con Divalproato de sodio empleado como monoterapia en pacientes epilépticos, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente con concentraciones totales de Valproato  $\geq 110$  mcg/ml (mujeres) ó  $\geq 135$ mcg/ml (hombres). La presencia de hemorragias, hematomas o trastornos de la hemostasia/coagulación constituyen una indicación para reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Dado que Divalproato de sodio puede interactuar con agentes que actúan como inductores enzimáticos, administrados en forma concomitante, se recomienda la determinación periódica de los niveles plasmáticos del Valproato y de dichas drogas concomitantes durante el curso inicial de la terapéutica, según indicación clínica (ver Precauciones – Interacciones Medicamentosas).

El Valproato es eliminado parcialmente en la orina como un cetometabolito, lo que puede llevar a una falsa interpretación de cetonuria.

Se ha informado de alteraciones en las pruebas de la función tiroidea asociadas con la administración de Valproato. Se desconoce su significado clínico. 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.

Existen estudios *in vitro* que sugieren que el Valproato estimula la replicación de los virus HIV y CMV bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconocen sus consecuencias clínicas, si las hubiera. Además, estos hallazgos *in vitro* son de dudosa importancia para aquellos pacientes que reciben un tratamiento antirretroviral de máxima supresión. Sin embargo, estos datos deberán tenerse en cuenta al interpretar los resultados del control rutinario de la carga viral en pacientes con HIV que reciben Valproato o durante el seguimiento clínico de pacientes con CMV.

#### **Reacción de hipersensibilidad multiorgánica**

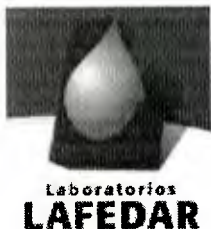
Se han informado reacciones aisladas de hipersensibilidad multiorgánica con una estrecha relación temporal después de la iniciación de la terapéutica con Valproato en adultos y niños (mediana de tiempo hasta la detección 21 días, rango 1 a 40). Aunque escasos, muchos de estos casos necesitaron hospitalización y, al menos, un deceso ha sido reportado.

Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, generalmente, aunque no exclusivamente, los pacientes presentaron fiebre y erupción asociadas con compromiso de otros sistemas orgánicos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, pruebas anormales de la función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, eosinofilia,

**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia.

Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden presentarse otros signos y síntomas de otros sistemas no mencionados anteriormente.

Si se sospecha esta reacción, se deberá discontinuar el Valproato e iniciar un tratamiento alternativo.

Aunque no es muy clara la existencia de una sensibilidad cruzada con otras drogas que pudieran producir este síndrome, la experiencia entre drogas asociadas con hipersensibilidad multiorgánica indicaría esta posibilidad.

#### Hiperamoniemia

La Hiperamoniemia se ha reportado en asociación con la terapia con Divalproato y puede presentarse aun con test de función hepática normales. En pacientes que desarrollen letargia y vómitos inexplicados o cambios en el estado mental, deberá considerarse la encefalopatía hiperamoniémica por lo que deberán medirse los niveles de amonio.

Asimismo, deberá considerarse la hiperamoniemia en pacientes con hipotermia (ver Precauciones – Hipotermia).

Si el amonio estuviera aumentado se deberá discontinuar el tratamiento con Valproato. Deberán iniciarse intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamoniemia y tales pacientes deberán someterse a una investigación para trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver Contraindicaciones y Advertencias-Trastornos del ciclo de urea y Precauciones- Hiperamoniemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato).

Las elevaciones asintomáticas del amonio son más frecuentes, y cuando se presentan, requieren un estrecho monitoreo de los niveles plasmáticos de amonio. Si persiste la elevación, deberá considerarse la discontinuación del tratamiento con Valproato.

#### Hiperamoniemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato

La administración concomitante de Topiramato y Ácido Valproico se ha visto asociada con hiperamoniemia con o sin encefalopatía en pacientes que habían tolerado cada una de las drogas por separado.

Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamoniémica a menudo incluyen alteraciones agudas en los niveles de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómitos.

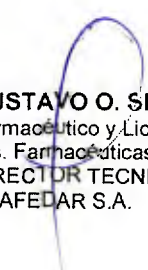
La hipotermia también puede ser una manifestación de la hiperamoniemia (ver Precauciones – Hipotermia).


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.

  
GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

  
LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



Aunque no se ha estudiado, una interacción entre Topiramato y Ácido Valproico puede exacerbar defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles (ver Contraindicaciones y Advertencias – Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones – Hiperamoniemia).

#### Hipotermia

Se ha comunicado hipotermia, definida como el descenso no intencional de la temperatura corporal por debajo de 35°C, asociada con el tratamiento con Valproato junto con y en ausencia de hiperamoniemia. Esta reacción adversa también puede producirse en pacientes que reciben tratamiento concomitante de Topiramato con Valproato luego de iniciado el tratamiento con Topiramato o al aumentar la dosis diaria de Topiramato (ver Interacciones Medicamentosa – Topiramato). Deberá considerarse la suspensión del tratamiento con Valproato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse en una variedad de anomalías clínicas tales como letargia, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas orgánicos importantes tales como el sistema cardiovascular y respiratorio. El tratamiento y la evaluación clínica deben incluir análisis de los niveles de amoníaco en sangre.

#### Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad

*Carcinogénesis:* Se desconoce el significado de los hallazgos en animales para los seres humanos.

*Mutagénesis:* El Valproato no demostró ser mutagénico en un ensayo bacteriano *in vitro* (Test de Ames). Se informó de un aumento en la frecuencia de intercambio de cromátides hermanas en niños epilépticos tratados con Valproato, pero no se observó dicha asociación en otro estudio en adultos. Existe evidencia de que este aumento podría estar asociado con la epilepsia, pero se desconoce su significado biológico.

*Fertilidad:* Se desconoce el efecto del Valproato sobre el desarrollo testicular, la producción espermática o sobre la fertilidad en seres humanos.

#### Embarazo

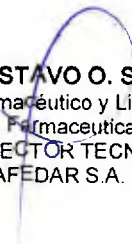
Embarazo Categoría D: Ver Advertencias.


#### Lactancia

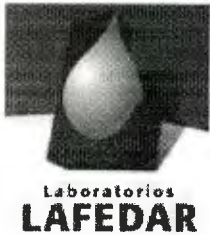
El Valproato se excreta en la leche materna. Se ha informado concentraciones del 1 al 10% de las concentraciones séricas en la leche materna. Se desconoce su efecto sobre el lactante. Se deberá considerar la discontinuación de la lactancia cuando se administre Divalproato sódico a mujeres en este periodo.

#### Pacientes Pediátricos

La experiencia ha indicado que los niños de menos de dos años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúne las condiciones mencionadas precedentemente (ver Advertencias). Cuando se utilice en estos pacientes, FLAXVAN deberá emplearse con precaución y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. La experiencia de epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes de más de dos años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad.

  
GUSTAVO O. SEÍN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

  
LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



Los niños pequeños, especialmente aquéllos que reciben drogas que actúen como inductores enzimáticos, necesitarán dosis de mantenimiento más elevadas para alcanzar las concentraciones deseadas de Ácido Valproico libre y total.

La variabilidad de la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de las concentraciones séricas de Ácido Valproico total. La interpretación de las concentraciones de Ácido Valproico en los niños deberá incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y la unión proteica.

La seguridad y la eficacia de Divalproato de sodio para el tratamiento de la manía aguda no han sido estudiadas en individuos menores de 18 años.

La seguridad y la eficacia de Divalproato de sodio para profilaxis de la migraña no han sido estudiadas en individuos menores de 16 años.

#### Pacientes geriátricos

No se dispone de suficiente información como para avalar la seguridad y eficacia de Divalproato de sodio en la profilaxis de las migrañas en pacientes de más de 65 años.

Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga y suspensión del tratamiento debido a somnolencia (ver Advertencias – Somnolencia en ancianos). En estos pacientes se deberá reducir la dosis inicial y considerar reducciones en la dosificación o suspensión del tratamiento en pacientes con excesiva somnolencia (ver Posología y Forma de Administración).

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

#### Efectos de las drogas coadministradas sobre el aclaramiento del Valproato

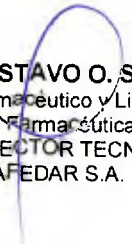
Las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellas que elevan los niveles de las glucuronil-transferasas (*por ejemplo Ritonavir*), pueden aumentar el aclaramiento del Valproato. Por ejemplo, la Fenitoína, la Carbamazepina y el Fenobarbital (o Primidona) pueden duplicar el aclaramiento del Valproato. Por lo tanto, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentarán vidas medias más prolongadas y concentraciones más elevadas que los pacientes bajo politerapia con drogas anticonvulsivantes.


En cambio, los inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450, por ejemplo, los antidepresivos, ejercen poco efecto sobre el aclaramiento 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.

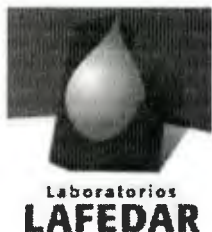
Debido a estas variaciones en el aclaramiento del Valproato, siempre que se agreguen o se suspendan agentes enzimoinductores, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones de Valproato y drogas concomitantes.

La siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de varias medicaciones comúnmente recetadas sobre la farmacocinética del Valproato.

#### Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa

  
GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.  
  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



**Ácido acetilsalicílico:** La coadministración de Ácido acetilsalicílico en niñosa dosis antipiréticas (reveló una menor unión a las proteínas y una inhibición del metabolismo del Valproato. La fracción libre de Valproato se cuadruplico en presencia de Ácido acetilsalicílico en comparación con el Valproato solo. Se deberá observar precaución al coadministrar Valproato y Ácido acetilsalicílico.

**Felbamato:** La administración de Felbamato concomitante puede aumentar la concentración máxima media del Valproato. Podrá ser necesario disminuir la dosis del Valproato cuando se inicie la administración del Felbamato.

**Antibióticos carbapenémicos:** Se ha informado de una reducción clínicamente significativa de la concentración sérica del Ácido Valproico en pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos (Ertapenem, Imipenem, Meropenem) que puede producir pérdida del control de las convulsiones. No se ha dilucidado el mecanismo de esta interacción. Se recomienda controlar frecuentemente las concentraciones séricas del Acido Valproico después del inicio del tratamiento con Carbapenem. Deberá considerarse un tratamiento antibacteriano o anticonvulsivante alternativo si las concentraciones séricas de Ácido Valproico disminuyen significativamente o si retornan las convulsiones (ver Advertencias).

**Rifampicina:** La coadministración de Rifampicina puede aumentar el aclaramiento oral del Valproato. Podrá ser necesario un ajuste en la dosis del Valproato cuando se coadministre con Rifampicina.

**Anticonceptivos hormonales conteniendo estrógenos:** Lo anticonceptivos hormonales con estrógenos pueden incrementar el clearance de valproato, lo que puede resultar en una disminución de la concentración de valproato y consecuentemente en el potencial incremento de la frecuencia de convulsiones. Deben monitorearse las concentraciones séricas de valproato y la respuesta clínica a pacientes que se les adicionan o discontinúan productos con estrógenos.

#### Efectos del Valproato sobre otras drogas

El Valproato demostró ser inhibidor débil de algunas isozimas del citocromo P450, epoxihidrasas y glucuroniltransferasas. La siguiente lista proporciona información del potencial de la coadministración de Valproato sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de varias medicaciones de prescripción corriente.

#### Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa del Valproato

**Amitriptilina / Nortriptilina:** Valproato puede provocar una disminución en el aclaramiento plasmático de Amitriptilina y Nortriptilina. La administración concomitante de Valproato y Amitriptilina raramente ha sido asociada con toxicidad. Se recomienda controlar los niveles de Amitriptilina en pacientes tratados concomitantemente con Valproato. En presencia de Valproato deberá considerarse una reducción de la dosis de Amitriptilina/Nortriptilina.

**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 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 este tipo de crisis.

**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



*Diazepam:* El Valproato desplaza al Diazepam de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo. El aclaramiento plasmático y el volumen de distribución del Diazepam libre se redujeron en un 25% y 20% respectivamente en presencia de Valproato. La vida media de eliminación del Diazepam no varió con la administración de Valproato.

*Etosuximida:* El Valproato inhibe el metabolismo de la Etosuximida (aumentando su concentración en plasma). Los pacientes tratados con Valproato y Etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivantes, deberán ser controlados para detectar alteraciones en las concentraciones séricas de ambas drogas.

*Lamotrigina:* Valproato aumenta la vida media de eliminación de Lamotrigina. Deberá reducirse la dosis de Lamotrigina cuando se coadministre con Valproato. Se han reportado reacciones cutáneas serias (tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica) cuando se administró Lamotrigina concomitantemente con Valproato.

*Fenobarbital:* El Valproato demostró inhibir el metabolismo del Fenobarbital. Existe evidencia de severa depresión del SNC, con o sin elevaciones significativas en los niveles séricos del barbitúrico o del Valproato. Se recomienda estrecho monitoreo en pacientes que reciban tratamiento concomitante con barbitúricos por posibles signos de toxicidad neurológica.

*Primidona:* La primidona se metaboliza a barbiturato y, por lo tanto, puede interactuar con el Valproato en forma similar al Fenobarbital.

*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 fue asociada con un incremento en la fracción libre de la Fenitoína, aumento del aclaramiento plasmático total y del volumen de distribución aparente de la Fenitoína y disminución del aclaramiento y del volumen de distribución aparente de la Fenitoína libre..

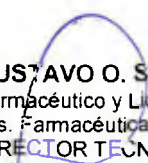
Se han registrado crisis convulsivas en paciente epilépticos con la combinación de Valproato y Fenitoína. La dosis de Fenitoína deberá ajustarse según requerimientos clínicos.


*Tolbutamida:* Cuando en experimentos *in vitro* se agregó Tolbutamida en muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con Valproato, la fracción libre de la Tolbutamida aumento de 20 a 50%. Se desconoce la relevancia clínica de este desplazamiento.

*Topiramato:* La administración concomitante de Ácido Valproico y Topiramato se ha asociado con hiperamoniemia con y sin encefalopatía (ver Contraindicaciones y Advertencias-Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones- Hiperamoniemia e Hiperamoniemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato).

La administración concomitante de Topiramato con Ácido Valproico también ha sido asociada con hipotermia en pacientes que han tolerado estos dos agentes por separado. Se recomiendan determinaciones de los niveles de amoníaco en sangre en pacientes que informaron aparición de hipotermia (ver Precauciones – Hipotermia y Precauciones – Hiperamoniemia).

*Warfarina:* En un estudio *in vitro* el Valproato aumentó la fracción libre de la Warfarina. Si bien se desconoce la relevancia terapéutica de este hallazgo, se recomienda controlar los

  
GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

  
LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente





parámetros de coagulación cuando se administre FLAXVAN a pacientes que reciben anticoagulante.

*Zidovudina:* Valproato disminuyó el acaramiento de Zidovudina en pacientes HIV seropositivos; la vida media de la Zidovudina no se vio alterada.

Drogas para las que no se ha observado interacción o su interacción es clínicamente poco importante

*Litio:* La administración concomitante de valproato (500 mg dos veces por día) y carbonato de litio (300 mg tres veces por día) a voluntarios hombres sanos (n = 16) no tuvo efectos significativos en la cinética del litio.

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

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

*Olanzapina:* No es necesario realizar ajuste en la dosis de olanzapina cuando ésta es administrada concomitantemente con valproato. La administración concomitante de valproato (500 mg dos veces por día) con olanzapina (5 mg) a adultos sanos (n = 10) causó una reducción de 15% en la concentración máxima y una reducción de 35% del área bajo la curva de olanzapina.

*Anticonceptivos orales esteroides:* La administración de una dosis única de etinilestradiol (50 µg) / levonorgestrel (250 µg) a 6 mujeres bajo terapia con valproato (200 mg dos veces por día) durante dos meses no revelaron interacción farmacocinética alguna.


**REACCIONES ADVERSAS**


Manía

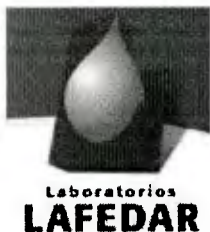
La incidencia de episodios emergentes del tratamiento fue determinada sobre la base de los datos combinados de dos estudios clínicos controlados con placebo llevados a cabo con Divalproato de sodio en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Las reacciones adversas fueron habitualmente de severidad leve o moderada, pero a veces fueron lo suficientemente serias como para interrumpir el tratamiento.

A continuación se detallan aquellos episodios adversos informados por los pacientes cuya incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue mayor al 5% y mayor de la del grupo placebo, o donde la incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue significativamente mayor que en el grupo placebo. Los vómitos fueron el único episodio informado por un número significativamente ( $p < 0.05$ ) mayor de pacientes tratados con Divalproato de sodio que con placebo:

Náuseas, Somnolencia, Mareos, Vómitos, Lesión Accidental, Astenia, Dolor Abdominal, Dispepsia, Erupción.

  
GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

  
LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



Los siguientes episodios adversos se produjeron con una incidencia igual o mayor con placebo que con Divalproato de sodio: dorsalgia, cefalea, dolor (inespecífico), constipación, diarrea, temblor y faringitis

Además se registraron los siguientes episodios adversos en más de 1% pero no más del 5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio en estudios clínicos controlados:

- *Generales*: Dolor torácico, escalofríos y fiebre, quistes, infecciones y rigidez de cuello.
- *Sistema cardiovascular*: hipertensión, hipotensión, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia y vasodilatación.
- *Sistema digestivo*: anorexia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, absceso y vasodilatación.
- *Sistema hemolinfático*: equimosis.
- *Trastornos metabólicos/nutricionales*: edema, edema periférico.
- *Sistema musculo esquelético*: artralgia, artrosis, calambres en las piernas, contracciones espasmódicas.
- *Sistemas nervioso*: sueño anormales, agitación, ataxia, reacción catatónica, confusión, depresión, diplopía, disartria, alucinaciones, hipertonia, hipo quinesia, insomnio, parestesia, hiperreflexia, discinesia tardía, trastornos del pensamiento, vértigo.
- *Sistema respiratorio*: disnea, rinitis.
- *Piel y faneras*: alopecia, lupus eritematoso discoide, piel seca, forunculosis, erupción maculo papulosa, seborrea.
- *Sentidos especiales*: ambliopía, conjuntivitis, sordera, sequedad ocular, otalgia, dolor ocular y tinitus.
- *Sistema genitourinario*: dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria.

#### Migraña


A continuación se detallan los episodios adversos informados por los pacientes de los estudios controlados con placebo cuya incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue superior a la del tratado con placebo.


- *Sistema gastrointestinal*: Náuseas, Dispepsia, Diarrea, Vómitos, Dolor Abdominal, Aumento del Apetito.
- *Sistema Nervioso*: Astenia, Somnolencia, Mareos, Temblor.
- *Otro*: Aumento de peso, Dorsalgia, Alopecia.

Los siguientes episodios adversos se produjeron en por lo menos 5% de los pacientes tratado con Divalproato de sodio, con una incidencia igual o mayor en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron Divalproato de sodio: dolor (inespecífico), infección, síndrome gripal y faringitis.

Los siguientes episodios adversos adicionales fueron informados en más del 1% pero en no más del 5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio en los estudios clínicos controlados:

- *Generales*: dolor pectoral, escalofríos, edema facial, fiebre y malestar.

  
GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

  
LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

- *Sistema cardiovascular*: vasodilatación.
- *Sistema digestivo*: anorexia, constipación, boca seca, flatulencia, trastorno gastrointestinal (inespecífico) y estomatitis.
- *Sistema hemolinfático*: equimosis.
- *Trastornos metabólicos/nutricionales*: edema periférico, TGO y TGP elevadas.
- *Sistema musculo esquelético*: calambres en las piernas y mialgia.
- *Sistema nervioso*: sueños anormales, amnesia, confusión, depresión, labilidad emocional, insomnio, nerviosismo, parestesia, trastornos del habla, trastornos del pensamiento y vértigo.
- *Sistema respiratorio*: aumento de la tos, disnea, rinitis y sinusitis.
- *Piel y faneras*: prurito y erupción.
- *Sentidos especiales*: conjuntivitis, trastornos auditivos, perversión del gusto y tinnitus.
- *Sistema genitourinario*: cistitis, metrorragia y hemorragia vaginal.

### Epilepsia

Crisis parciales complejas (CPC). basados en un estudio controlado contra placebo de terapéutica adyuvante de crisis parciales complejas, el Divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado siendo los efectos adversos de leves a moderados en severidad. La intolerancia fue la razón primaria de discontinuación en los pacientes tratados con Divalproato de sodio (6%) comparado con un 1% de los pacientes tratados con placebo.

A continuación se enumeran los efectos adversos emergentes del tratamiento, informados en > 5% en pacientes tratados con Divalproato de sodio y para los que la incidencia fue mayor que en el grupo placebo, en el estudio controlado contra placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de CPC. Dado que los pacientes también estaban tratados con otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar en la mayoría de los casos si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos al Divalproato de sodio solamente o la combinación con otras drogas antiepilépticas.

- *Generales*: Cefalea, Astenia, Fiebre.
- *Sistema gastrointestinal*: Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal, Diarrea, Anorexia, Dispepsia, Constipación.
- *Sistema nervioso*: Somnolencia, Temblor, Mareos, Diplopía, Ambliopía / visión borrosa, Ataxia, Nistagmus, Labilidad emocional, Anormalidades del pensamiento, Amnesia.
- *Sistema Respiratorio*: Síndrome gripal, Infección, Bronquitis, Rinitis.
- *Otros*: Alopecia, Pérdida de peso.

A continuación se muestran los efectos adversos emergentes del tratamiento informado en el grupo de Divalproato a altas dosis, y para los cuales la incidencia fue mayor que en el grupo de dosis bajas, en un estudio controlado de monoterapia con Divalproato de sodio para CPC. Dado que a los pacientes se les estaba discontinuando otra droga antiepiléptica durante la primera fase del estudio, no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos sólo al Divalproato de sodio o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.



- *Generales:* Astenia.
- *Sistema digestivo:* Náuseas, Diarrea, vómitos, dolor abdominal, anorexia, dispepsia.
- *Sistema hemolinfático:* Trombocitopenia, equimosis.
- *Metabólico/nutricional:* Aumento de peso, Edema periférico.
- *Sistema nervioso:* Temblor, Somnolencia, Mareos, Insomnio, Nerviosismo, Amnesia, Nistagmus, Depresión.
- *Sistema respiratorio:* Infección, Faringitis, Disnea.
- *Piel y faneras:* Alopecia.
- *Sentidos especiales:* Ambliopía / visión borrosa, Tinnitus.

La cefalea ocurrió sólo en > 5% de los pacientes del grupo de altas dosis con igual o mayor incidencia que en el grupo de bajas dosis.


Los efectos adversos adicionales siguientes fueron informados en más del 1% pero en menos del 5% de los 358 pacientes tratados con Divalproato en los estudios controlados de CPC.


- *Generales:* dorsalgia, dolor de pecho, malestar.
- *Sistema cardiovascular:* taquicardia, hipertensión, palpitaciones.
- *Sistema digestivo:* aumento del apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis, absceso periodontal.
- *Sistema hemolinfático:* petequias.
- *Trastornos metabólicos/nutricionales:* aumento de TGO y TGP.
- *Sistema musculo esquelético:* mialgia, sacudidas, artralgia, calambres en las piernas, miastenia.
- *Sistema nervioso:* ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertonía, incoordinación, sueños anormales, trastorno de personalidad.
- *Sistema respiratorio:* sinusitis, tos incrementada, neumonía, epistaxis.
- *Piel y faneras:* erupción, prurito, piel seca.
- *Sentidos especiales:* perversión del gusto, visión anormal, otitis media.
- *Sistema urogenital:* incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea.

#### Otras poblaciones de pacientes

Los efectos adversos que se informaron con todas las presentaciones de Valproato en ensayos en epilepsia, informes espontáneos, y otras fuentes, se describen a continuación por sistema corporal.

*Sistema gastrointestinal:* Los efectos adversos informados más frecuentemente en la iniciación del tratamiento son náuseas, vómitos e indigestión. Dichos efectos son transitorios y raramente requieren discontinuación de la terapéutica. Se ha informado diarrea, calambres abdominales y constipación. También han sido informados anorexia con pérdida de peso y aumento del apetito con aumento de peso. La administración de Divalproato de sodio con capa entérica puede provocar una reducción de los efectos colaterales gastrointestinales en algunos pacientes.

  
**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TECNICO  
LAFEDAR S.A.

  
**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



Sistema nervioso central: se observaron efectos sedantes en pacientes que recibían Valproato solo, aunque con mayor frecuencia en pacientes que recibían terapéutica combinada. La sedación habitualmente desaparece con la reducción de la otra medicación antiepiléptica. Se ha observado temblor (posiblemente relacionado con la dosis), alucinaciones, ataxia, cefalea, nistagmo, diplopía, asterixis, "manchas delante de los ojos", disartria, mareos, confusión, hipoestesia, vértigo, incoordinación y parkinsonismo con el uso de Valproato. Se han registrado raros casos de coma en pacientes que recibían Valproato solo o en combinación con Fenobarbital. En raras ocasiones se manifestó encefalopatía con o sin fiebre o hipoeramonemia inmediatamente después de instituir la monoterapia con Valproato, sin evidencia de disfunción hepática o de niveles plasmáticos inadecuadamente altos. Aunque se ha informado de recuperación luego de la discontinuación de la droga, se registraron casos fatales en pacientes con encefalopatía hiperamoniémica, particularmente en pacientes con trastornos subyacentes del ciclo de la urea. (Ver Advertencias – Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones).

También se ha informado de pseudoatrofia cerebral reversible y demencia en asociación con la terapéutica con Valproato.

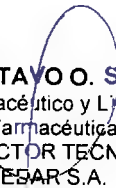
Dermatológicos: Se ha observado un aumento transitorio en la pérdida del cabello, erupción cutánea, fotosensibilidad, prurito generalizado, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Se han reportado casos aislados de necrólisis epidérmica tóxica, incluyendo un caso fatal en un lactante de 6 meses al que se le administraba Valproato y otras medicaciones concomitantes. También se ha informado otro caso fatal de necrosis epidérmica tóxica, en un paciente de 35 años de edad con SIDA que recibía muchas medicaciones concomitantes y quien tenía antecedentes de múltiples reacciones dermatológicas provocadas por fármacos. Se han informado reacciones cutáneas serias con la coadministración de Lamotrigina y Valproato (ver Precauciones – Interacciones Medicamentosas).


Psiquiátricos: Se han comunicado casos de trastornos emocionales, depresión, psicosis, agresividad, hiperactividad, hostilidad y deterioro del comportamiento.

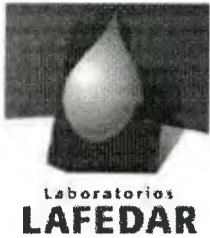
Musculoesqueléticos: Debilidad.

Se han recibido informes de disminución de masa ósea, potencialmente derivando en osteoporosis y osteopenia, durante el tratamiento prolongado con anticonvulsivantes, incluido Valproato. Algunos estudios han indicado que el aporte suplementario de calcio y vitamina D puede ser beneficioso para los pacientes que se encuentran en tratamiento crónico con Valproato.

Hematológicos: Se han presentado casos de trombocitopenia e inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria las que pueden estar reflejadas en alteración en el tiempo de sangría, petequias, hematomas, epistaxis y franca hemorragia (ver Precauciones – Interacciones Medicamentosas). Se han observado casos de linfocitosis relativa, macrocitosis, anemia incluyendo la forma macrocítica con o sin deficiencia de folatos, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis, hipofibrinogenemia y porfiria intermitente aguda. También se informó leucopenia, eosinofilia y supresión de la médula ósea.

  
**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

  
**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



**Hepáticos:** Es frecuente observar ligeras elevaciones de las transaminasas (por ejemplo, TGO y TGP) y de la LDH, las que parecen ser dosis-dependientes. Ocasionalmente, los resultados de las pruebas de laboratorio incluyen también aumentos en la bilirrubina sérica y alteraciones en otras pruebas de la función hepática, estos resultados pueden ser reflejo de hepatotoxicidad potencialmente severa (ver Advertencias).

**Endócrinos:** Hubieron informes de menstruaciones irregulares y amenorrea secundaria, y raros casos de tumefacción mamaria, tumefacción de la glándula parótida y galactorrea en pacientes bajo tratamiento con Valproato, Se ha informado de pruebas anormales de la función tiroidea (ver Precauciones – Generales). Ha habido informes infrecuentes de enfermedad ovárica poliquística. No se ha establecido una relación causa/efecto.

**Pancreáticos:** Se han comunicado episodios de pancreatitis aguda, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con Valproato (ver Advertencias).

**Metabólicos:** Hiperamonemia (ver Precauciones), hiponatremia y secreción inadecuada de hormona antidiurética. Se han registrado casos raros de síndrome de Fanconi, principalmente en niños. Se ha informado concentraciones disminuidas de carnitina aunque su relevancia clínica no se ha establecido. Se ha informado de hiperglicinemia (concentración plasmática elevada de glicina), la que fue asociada con la muerte de un paciente con hiperglicinemia no-cetósica pre-existente.

**Genitourinarios:** Enuresis e infección del tracto urogenital.

**Sentidos especiales:** Pérdida de la audición reversible o irreversible, no se ha establecido una relación causa/efecto. También se informó otalgia.

**Otros:** Se ha informado reacción alérgica, anafilaxias, edema de las extremidades, lupus eritematoso, dolor óseo, incremento de tos, neumonía, otitis media, bradicardia, vasculitis cutánea, fiebre e hipotermia.

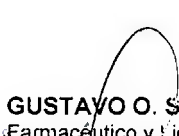
## **INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES**


Los pacientes y/o sus tutores deberán ser advertidos de que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren evaluación clínica inmediata.

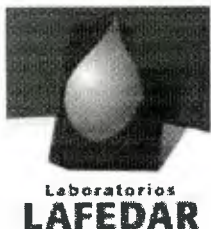
Los pacientes y/o sus tutores deberán ser informados de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica (ver Precauciones-Hiperamonemia) y deberán, a su vez, informar al médico tratante en caso de que apareciera alguno de los síntomas.

Dado que FLAXVAN puede producir depresión del SNC, especialmente cuando se combina con otros depresores del mismo (por ejemplo: alcohol), se aconsejaría a los pacientes evitar actividades riesgosas, tales como conducir automóviles u operar maquinarias peligrosas hasta asegurarse de que la droga no les provoque somnolencia.

Dado que el Divalproato de sodio ha estado asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las mujeres de edad fértil que consideren la utilización de Divalproato de sodio deberán ser advertidas acerca de los riesgos con el uso de Valproato de sodio durante el embarazo.

  
**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

  
**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



**Se han notificado casos raros de residuos del medicamento en las heces, algunos de los cuales se produjeron en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluida ileostomía o colostomía) o funcionales con tiempos de tránsito GI cortos. En algunos informes, los residuos del medicamento se produjeron en el contexto de la diarrea. Se recomienda controlar los niveles plasmáticos de valproato en pacientes que presentan residuos del medicamento en las heces y el estado clínicos de los pacientes. Si estuviera clínicamente indicado, podrá considerarse el tratamiento alternativo.**

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

La sobredosis de Valproato puede producir somnolencia, bloque cardíaco y coma profundo. Se han comunicado casos fatales; sin embargo, hubo pacientes que se recuperaron de niveles de Valproato de hasta 2120 mcg/ml.

En los casos de sobredosificación, la fracción de droga no unida a la proteína es alta, y la hemodiálisis o la hemodiálisis junto con hemoperfusión pueden eliminar gran parte de la droga. El beneficio del lavado gástrico o la emesis variarán según el tiempo transcurrido desde la ingestión del fármaco. Se deberá aplicar medidas generales de apoyo prestando particular atención al mantenimiento de una adecuada diuresis.

La Naloxona puede revertir los efectos depresores de la sobredosis de Valproato sobre el SNC. Debido a que la Naloxona teóricamente también podría revertir los efectos antiepilépticos del Valproato, deberán emplearse con precaución en pacientes con epilepsia.

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

- **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247.**
- **Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658 – 7777.**

### **CONSERVACIÓN**

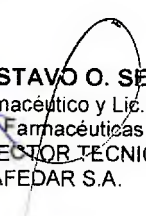
Se recomienda conservar los comprimidos de FLAXVAN entre 15 y 30°C.


### **PRESENTACIÓN**

FLAXVAN 125: Envases conteniendo 50, 500 y 1000 comprimidos, las dos últimas presentaciones para USO HOSPITALARIO exclusivo.

FLAXVAN 250: Envases conteniendo 50, 500 y 1000 comprimidos, las dos últimas presentaciones para USO HOSPITALARIO exclusivo.

FLAXVAN 500: Envases conteniendo 50, 500 y 1000 comprimidos, las dos últimas presentaciones para USO HOSPITALARIO exclusivo.

  
**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

  
**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



Laboratorios  
**LAFEDAR**



ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°: 40.195

***Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.***

***Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas.***

***Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica***

**Director Técnico:** Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

**LAFEDAR S.A.**

Valentín Torr  4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Fecha de última revisión: ...../...../.....

**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
**DIRECTOR TÉCNICO**  
LAFEDAR S.A.

**LAFEDAR S.A.**  
**RICARDO C. GUIMAREY**  
Presidente





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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

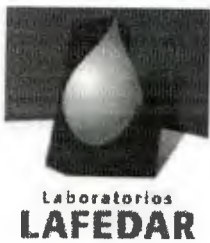
**Referencia:** 1416-18-1 PROSPECTO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.09.14 11:17:19 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.09.14 11:17:20 -03'00'



**9.2. PROYECTO DE PROSPECTO: Información para el paciente**

**FLAXVAN 500**

**FLAXVAN 250**

**FLAXVAN 125**

**DIVALPROATO DE SODIO**

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

**POR FAVOR, LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO.**

**CONSERVE ESTE PROSPECTO, QUIZA NECESITE VOLVER A LEERLO.**

**SI USTED TIENE ALGUNA PREGUNTA QUE NO SE RESPONDE EN ESTE PROSPECTO, CONSULTE A SU MEDICO O FARMACÉUTICO.**

**ESTE MEDICAMENTO SE LE HA RECETADO A USTED Y NO DEBE DARSELO A OTRAS PERSONAS, AUNQUE TENGAN LOS MISMOS SINTOMAS, DADO QUE PUEDE PERJUDICARLES.**

**TENGA EN CUENTA QUE, SI LO USA EN FORMA INADECUADA, ES POSIBLE QUE LE CAUSE EFECTOS NEGATIVOS O QUE DEJE DE SER EFICAZ.**

**SI CONSIDERA QUE ALGUNO DE LOS EFECTOS ADVERSOS QUE SUFRE ES GRAVE O SI APRECIA CUALQUIER EFECTO ADVERSO NO MENCIONADO EN ESTE PROSPECTO, INFORME A SU MÉDICO O FARMACÉUTICO.**

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Ci. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMARE  
Presidente



## ¿QUE CONTIENE FLAXVAN COMPRIMIDOS?

*FLAXVAN 125: Cada comprimido recubierto de 125 mg contiene: Divalproato de sodio (equivalente a 125 mg de Ácido Valproico) 134,525 mg. Excipientes: Almidón pregelatinizado; Povidona; Dióxido de silicio coloidal; Copovidona; Croscarmelosa sódica; Talco; Celulosa microcristalina MC112, Opadry QX 321A180025, Acryl-EZE II 493Z180022 y Colorante Rojo FD&C N°40 laca aluminica como ingredientes inactivos.*

*FLAXVAN 250: Cada comprimido recubierto de 250 mg contiene: Divalproato de sodio (equivalente a 250 mg de Ácido Valproico) 269,05 mg. Excipientes: Almidón pregelatinizado; Povidona; Dióxido de silicio coloidal; Copovidona; Croscarmelosa sódica; Talco; Celulosa microcristalina MC112, Opadry QX 321A180025, Acryl-EZE II 493Z180022 y Colorante amarillo FD&C N°6 laca aluminica como ingredientes inactivos.*

*FLAXVAN 500: Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene: Divalproato de sodio (equivalente a 500 mg de Ácido Valproico) 538,10 mg. Excipientes: Almidón pregelatinizado; Povidona; Dióxido de silicio coloidal; Copovidona; Croscarmelosa sódica; Talco; Celulosa microcristalina MC112, Opadry QX 321A180025, Acryl-EZE II 493Z180022 y Colorante Rojo FD&C N°40 laca aluminica como ingredientes inactivos.*

## ¿QUÉ ES FLAXVAN COMPRIMIDOS Y PARA QUE SE UTILIZA?

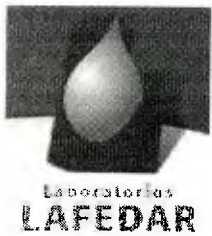
**FLAXVAN** comprimidos recubiertos es un medicamento para el tratamiento de la epilepsia y la manía y para prevenir la migraña.

**FLAXVAN** comprimidos recubiertos se utiliza en el tratamiento de:

- diferentes tipos de **epilepsia** de adultos y niños mayores de 10 años. Puede utilizarse como único tratamiento o asociado con otros medicamentos.
- **manía**, es un trastorno por el que puede sentirse muy excitado, eufórico, agitado, entusiasta o hiperactivo. La manía aparece en una enfermedad denominada "trastorno bipolar".
- la **migraña** o jaqueca es una enfermedad crónica, de causa no conocida que se manifiesta por crisis o ataques repetitivos de dolores de cabeza, que suelen ser en forma de latidos o pulsaciones, con una duración de 4 a 72 horas, puede estar asociada a náuseas, molestia a la luz y al ruido, que empeora con la actividad física y que afecta, por lo común, a la mitad del cráneo.

GUSTAVO O. BEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Ci. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMARE  
Presidente



## ANTES DE TOMAR FLAXVAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Nunca olvide indicar al médico que le prescribe este medicamento todas las enfermedades que padece actualmente o haya padecido anteriormente.

### ¿QUE PERSONAS NO PUEDEN UTILIZAR FLAXVAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS?

**FLAXVAN** comprimidos recubiertos está contraindicado en los siguientes casos:

- Si tiene alergia al principio activo o a alguno de los componentes del producto.
- Si usted sufre una enfermedad del hígado.
- Si usted sufre una anomalía genética que altera el ciclo de la Urea
- Si usted sufre una enfermedad llamada enfermedad de *Alpers* o *Alpers Huttenlocher*.

### ¿QUE CUIDADOS DEBO TENER ANTES DE UTILIZAR FLAXVAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS?

Tenga especial cuidado con **FLAXVAN** comprimidos recubiertos e Informe a su médico en los siguientes casos:

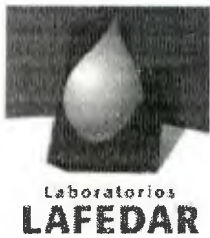
- Si usted ha sufrido alguna enfermedad del hígado anteriormente.
- Si usted recibe otros medicamentos anticonvulsivos.
- Si usted sufre de otras enfermedades del metabolismo hereditarias.
- Si usted o su hijo sufre trastornos convulsivos severos acompañados de retardo mental, enfermedad cerebral orgánica.
- Si usted es una persona de edad avanzada.
- Si usted es mujer en edad fértil, informe a su médico si está embarazada, planifica quedar embarazada o si está dando de mamar.
- Si usted tiene problemas de coagulación de la sangre o recuentos bajos de plaquetas.
- Si usted sufre HIV SIDA.

### ¿QUÉ CUIDADOS DEBO TENER MIENTRAS ESTOY UTILIZANDO FLAXVAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS?

Si usted sufre dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia (falta de apetito), consulte inmediatamente a su médico ya que pueden ser síntomas de pancreatitis.

GUSTAVO C. BEIN  
Farmacólogo y Lic. en  
Farmacia  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMARE.  
Presidente



Informe inmediatamente a su médico si usted desarrolla alguno de los siguientes síntomas: letargo, vómitos inexplicados, cambios en el estado mental. Su médico podrá medir sus niveles de amonio, ya que pueden ser síntomas de una enfermedad llamada encefalopatía hiperamoniémica. La hipotermia (disminución de la temperatura corporal por debajo de 35°C) también puede ser una manifestación de la hiperamoniemia

Informe inmediatamente a su médico si usted desarrolla alguno de los siguientes síntomas, en especial durante los primeros 6 meses de tratamiento: malestar general, debilidad, letargo, hinchazón de la cara, anorexia y vómitos, en pacientes epilépticos también se podrá perder el control de las crisis. Su médico podrá realizarle análisis de la función del hígado.

Los antiepilépticos aumentan el riesgo de conducta y pensamientos suicidas. Es necesario estar alertas ante la aparición o agravamiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento, o la aparición de conducta o pensamientos suicidas o daño hacia usted mismo. Los comportamientos que generen preocupación deber ser informados inmediatamente al médico.

Su médico podrá realizarle pruebas de coagulación y recuento de plaquetas antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. Además, su médico podrá realizarle estas pruebas si usted va a ser sometido a un procedimiento quirúrgico.

Informe a su médico si sufre alguno de los siguientes signos y síntomas: fiebre y erupción (salpullido) asociada, picazón, dolores articulares, cansancio.

## USO DE OTROS MEDICAMENTOS

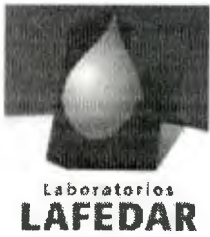
Con el fin de evitar posibles interacciones con otros medicamentos, informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

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

- medicamentos utilizados para tratar la depresión (Amitriptilina, Nortriptilina).
- benzodiazepinas (fármacos utilizados para dormir o para tratar la ansiedad como Clonazepam y Diazepam).
- otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia, incluyendo fenobarbital, fenitoína, primidona, lamotrigina, carbamazepina, etosuximida, felbamato.
- Topiramato (otro medicamento anticonvulsivo).
- Tolbutamida (medicamento para la diabetes).
- zidovudina (fármaco utilizado para tratar infecciones por HIV y SIDA).
- ácido acetilsalicílico (aspirina).
- Anticoagulantes como la warfarina (fármacos utilizados para prevenir la formación de coágulos de sangre).
- eritromicina y rifampicina (antibióticos).

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacólogo y Lic. en  
Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMARE.  
Presidente



- carbapenemes (antibióticos usados para el tratamiento de infecciones bacterianas).
- Anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos.
- Anticonceptivos orales esteroides.
- Litio: medicamento utilizado para tratar el trastorno bipolar y la manía.
- Colestiramina.
- Quetiapina y Olanzapina: medicamentos utilizados para tratar trastornos psiquiátricos.

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

## EMBARAZO Y LACTANCIA

**Embarazo:** El Divalproato de sodio ha estado asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento. Si usted es mujer en edad fértil su médico le advertirá sobre la utilización de Divalproato de sodio y sus riesgos durante el embarazo.

Antes de que se le prescriba este medicamento por primera vez o si usted es una mujer en tratamiento con FLAXVAN comprimidos recubiertos que está planeando un embarazo, es necesario que reciba el consejo de un especialista y que se le informe sobre los diferentes riesgos de su uso en el embarazo.

Si usted recibe tratamiento antiepiléptico deberá utilizar un método anticonceptivo eficaz y consultar a su médico antes de planear un embarazo. Divalproato de sodio no altera la eficacia de los anticonceptivos orales.

En caso de embarazo, informe a su médico tan pronto como lo sepa.

**Lactancia:** Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

## CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS

Se aconseja evitar actividades riesgosas, tales como conducir automóviles u operar maquinarias peligrosas hasta asegurarse de que la droga no le provoca adormecimiento.

## ¿CÓMO SE USA FLAXVAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Si tiene dudas, consulte a su médico.

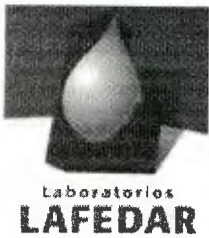
Recuerde tomar su medicamento.

Este medicamento se le ha prescrito personalmente en una situación precisa:

- No debe tomarse en otra situación.

GUSTAVO C. SEM  
Farmacólogo y Lic. en  
Cs. Farmacológicas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMARE  
Presidente



- No debe interrumpir o prolongar el tratamiento sin indicación del médico.
- No debe aconsejarlo a otra persona.

Su dispensación no puede repetirse si el médico no lo indica expresamente en la receta o sin presentación de una nueva receta.

Los comprimidos FLAXVAN se administran por vía oral y deben ingerirse enteros, **sin masticar.**

Crisis parciales complejas (CPC): para adultos y niños de 10 ó más años

- *Monoterapia (terapia inicial):* el tratamiento se inicia en dosis de 10 a 15 mg/kg/día, incrementando de 5 a 10 mg/kg por semana, su médico le indicará cuando se alcance la respuesta clínica óptima.
- *Cambio a monoterapia:* La dosificación de las drogas antiepilépticas concomitantes puede ser reducida habitualmente en aproximadamente el 25% cada 2 semanas. Esta reducción puede iniciarse junto con el comienzo del tratamiento con Divalproato (según se indica en *Monoterapia (terapia inicial)*), o postergarse por 1 ó 2 semanas si existiera algún temor de aparición de convulsiones con esta reducción.
- *Tratamiento adyuvante:* Ver *Monoterapia (terapia Inicial)*. Si la dosis total excede los 250 mg deberán administrarse en dosis divididas.

Crisis de ausencia simples y complejas: La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día aumentando a intervalos de una semana de 5 a 10 mg/kg/día hasta que las crisis sean controladas o los efectos colaterales descarten posteriores aumentos. La dosificación máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excediera los 250 mg se deberá administrar en dosis divididas.

Conversión de la terapia con Ácido Valproico a la de Divalproato de sodio: En pacientes que hayan recibido previamente Ácido Valproico, el tratamiento con Divalproato de sodio deberá iniciarse a la misma dosis diaria y régimen de administración. Una vez estabilizado el paciente con Divalproato de sodio, podrá elegirse un esquema de administración de dos o tres tomas al día en pacientes seleccionados.

Manía

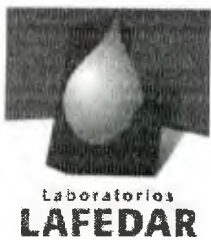
La dosis inicial recomendada es de 750 mg diarios en tomas divididas. La dosis deberá incrementarse tan rápidamente como sea posible hasta alcanzar la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentraciones plasmáticas. La dosificación máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

Migraña

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces por día. Algunos pacientes podrían verse beneficiados con dosis de hasta 1 g/día.

GUSTAVO R. SEIN  
Farmacólogo y Lic. en  
Farmacéuticos  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMARE  
Presidente



Su médico le indicará la duración de su tratamiento con FLAXVAN comprimidos. No suspenda el tratamiento antes, sin consultar con su médico.

### **SI TOMA MÁS FLAXVAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DEL QUE DEBIERA**

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o llame al Servicio de Información Toxicológica (cuyos teléfonos se encuentran al final del texto) indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

### **SI OLVIDÓ TOMAR FLAXVAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS:**

No tome una dosis superior a la indicada por su médico para compensar las dosis olvidadas.

### **¿QUÉ EFECTOS NO DESEADOS PUEDEN APARECER MIENTRAS UTILIZO FLAXVAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS?**

Al igual que todos los medicamentos, FLAXVAN comprimidos recubiertos puede producir efectos adversos aunque no todas las personas los sufran.

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

#### Manía

Los efectos adversos frecuentes que pueden afectar a más de 5 de cada 100 pacientes son: náuseas, adormecimiento, mareos, vómitos, lesión accidental, debilidad, dolor abdominal, indigestión, erupción.

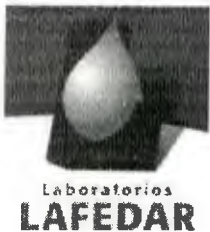
Los efectos adversos frecuentes que pueden afectar a más de 1, pero no más de 5, de cada 100 pacientes son:

- *Generales*: Dolor de pecho, escalofríos y fiebre, quistes, infecciones y rigidez de cuello.
- *Sistema cardiovascular*: presión arterial alta, presión arterial baja, palpitaciones, presión arterial baja postural (tu presión sanguínea baja cuando te levantas demasiado rápido), taquicardia (el corazón late demasiado rápido) y vasodilatación.
- *Sistema digestivo*: anorexia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis (afección en la cual la lengua se hincha y cambia de color), absceso (acumulación de pus) y vasodilatación.
- *Sistema hemolinfático*: equimosis (sangrado dentro de la piel).
- *Trastornos metabólicos/nutricionales*: hinchazón, hinchazón de tobillos, pies y piernas.

GUSTAVO D. REIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Ciencias Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMARE  
Presidente





- *Sistema musculo esquelético*: dolor articular, artrosis, calambres en las piernas, contracciones espasmódicas.
- *Sistemas nervioso*: sueño anormales, agitación, movimientos descoordinados, reacción catatónica, confusión, depresión, visión doble, problemas en el habla, alucinaciones, tono muscular alto, Disminución del movimiento de los músculos, insomnio, Hormigueo y entumecimiento, hiperreflexia (reacción anormal y exagerada del sistema nervioso involuntario a la estimulación; esta reacción puede incluir: cambio en la frecuencia cardíaca, sudoración excesiva, hipertensión arterial, espasmos musculares, cambios en el color de la piel), movimientos involuntarios, trastornos del pensamiento, vértigo.
- *Sistema respiratorio*: dificultad para respirar, rinitis.
- *Piel y faneras*: caída del cabello, lupus eritematoso discoide (enfermedad autoinmune), piel seca, forunculosis, erupción maculo papulosa, seborrea (formación de escamas en la piel).
- *Sentidos especiales*: ojo perezoso, conjuntivitis, sordera, ojo seco, dolor de oído, dolor de ojo y tinnitus (término médico para el hecho de "escuchar" ruidos en los oídos).
- *Sistema genitourinario*: períodos menstruales dolorosos, dolor al orinar, incontinencia urinaria.

### Migraña

Los efectos adversos frecuentes que pueden afectar a más de 5 de cada 100 pacientes son:

- *Sistema gastrointestinal*: náuseas, indigestión, diarrea, vómitos, dolor abdominal, aumento del apetito.
- *Sistema Nervioso*: debilidad, somnolencia, mareos, temblor.
- *Otro*: Aumento de peso, dolor de espaldas, caída del cabello.

Los efectos adversos frecuentes que pueden afectar a más de 1, pero no más de 5, de cada 100 pacientes son:

- *Generales*: dolor de pecho, escalofríos, hinchazón de la cara, fiebre y malestar.
- *Sistema cardiovascular*: vasodilatación.
- *Sistema digestivo*: falta de apetito, constipación, boca seca, flatulencia, trastorno gastrointestinal (inespecífico) y estomatitis (inflamación de la mucosa de la boca).
- *Sistema hemolinfático*: equimosis (sangrado dentro de la piel).

SUBSAUCIL BEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Ci. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMARE  
Presidente

- *Trastornos metabólicos/nutricionales*: hinchazón de tobillos, pies y piernas, valores elevados de enzimas del hígado.
- *Sistema musculo esquelético*: calambres en las piernas y dolor muscular.
- *Sistema nervioso*: sueños anormales, pérdida de memoria, confusión, depresión, delicadeza emocional, insomnio, nerviosismo, parestesia (sensaciones anormales de cosquilleo, calor o frío en la piel), trastornos del habla, trastornos del pensamiento y vértigo.
- *Sistema respiratorio*: aumento de la tos, dificultad para respirar, rinitis y sinusitis.
- *Piel y faneras*: picazón y erupción.
- *Sentidos especiales*: conjuntivitis, trastornos de la audición, perversión del gusto y ruidos en los oídos.
- *Sistema genitourinario*: inflamación de la vejiga, metrorragia (sangrado del útero fuera del período de menstruación) y sangrado vaginal.

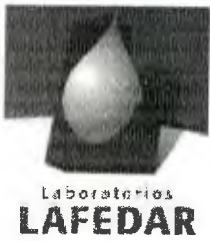
Epilepsia: *Crisis parciales complejas (CPC)*

Los efectos adversos frecuentes que pueden afectar a más de 5 de cada 100 pacientes son:

- *Generales*: dolor de cabeza, debilidad, fiebre.
- *Sistema gastrointestinal*: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, falta de apetito, indigestión, constipación.
- *Sistema hemolinfático*: bajo recuento de plaquetas en sangre (partes de la sangre que ayudan a coagularla), equimosis (sangrado dentro de la piel).
- *Metabólico/Nutricional*: aumento de peso, pérdida de peso, hinchazón de tobillos, pies y piernas.
- *Sistema nervioso*: adormecimiento, temblor, mareos, insomnio, nerviosismo, visión doble, ojo perezoso, movimientos descoordinados, nistagmus (término para describir movimientos rápidos e involuntarios de los ojos), delicadeza emocional, anormalidades del pensamiento, pérdida de la memoria, depresión.
- *Sistema Respiratorio*: síndrome gripal, infección, bronquitis, rinitis, faringitis, problemas para respirar.
- *Otros*: caída del cabello.

GUSTAVO C. SEM  
Farmacólogo y Lic. en  
Ciencias Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMARÉS  
Presidente



Los efectos adversos frecuentes que pueden afectar a más de 1, pero no más de 5, de cada 100 pacientes son:

- *Generales*: dolor de espaldas, dolor de pecho, malestar.
- *Sistema cardiovascular*: taquicardia (el corazón late muy rápido), presión arterial alta, palpitaciones.
- *Sistema digestivo*: aumento del apetito, flatulencia, vómito con sangre, eructos, pancreatitis, absceso periodontal (acumulación de pus en un diente).
- *Sistema hemolinfático*: petequias (pequeñas manchas rojas en la piel).
- *Trastornos metabólicos/nutricionales*: aumento de niveles de enzimas del hígado.
- *Sistema musculo esquelético*: dolores musculares, sacudidas, dolores articulares, calambres en las piernas, miastenia (enfermedad que causa debilitamiento en los músculos voluntarios).
- *Sistema nervioso*: ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia (sensaciones anormales de cosquilleo, calor o frío en la piel), hipertonia (tono muscular demasiado alto), incoordinación, sueños anormales, trastorno de personalidad.
- *Sistema respiratorio*: sinusitis, tos incrementada, neumonía, sangrado de la nariz.
- *Piel y faneras*: erupción, picazón, piel seca.
- *Sentidos especiales*: perversión del gusto, visión anormal, dolor de oído.
- *Sistema urogenital*: incontinencia urinaria, inflamación o infección de la vagina, menstruaciones dolorosas.

#### Otras poblaciones de pacientes

- *Sistema gastrointestinal*: náuseas, vómitos, indigestión, diarrea, calambres abdominales, constipación, falta de apetito con pérdida de peso y aumento del apetito con aumento de peso.
- *Sistema nervioso central*: efectos sedantes, temblor (posiblemente relacionado con la dosis), alucinaciones, movimientos descoordinados, dolor de cabeza, movimientos rápidos e involuntarios de los ojos, visión doble, asterixis (pérdida brusca y repentina del tono muscular en músculos de la mano), "manchas delante de los ojos", dificultad para articular sonidos y palabras, mareos, confusión, sensibilidad disminuida,

GUSTAVO O. ZEIN  
Farmacólogo y Lic. en  
Farmacia  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

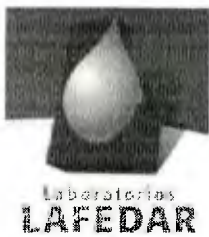
LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. QUIMARE  
Presidente

vértigo, incoordinación y parkinsonismo (asocia temblores con un aumento del tono muscular y parálisis), raros casos de coma, encefalopatía (condición que afecta al cerebro) con o sin fiebre o nivel de amoníaco anormalmente elevado en sangre (inclusive casos fatales), pseudoatrofia cerebral reversible (disminución del tamaño del cerebro por pérdida de masa) y demencia.

- Dermatológicos: aumento transitorio en la pérdida del cabello, erupción de la piel, sensibilidad a la luz, picazón generalizada, eritema multiforme (tipo de reacción alérgica de la piel) y síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme mayor), necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad grave de la piel).
- Psiquiátricos: trastornos emocionales, depresión, psicosis, agresividad, hiperactividad, hostilidad y deterioro del comportamiento.
- Musculoesqueléticos: Debilidad, osteoporosis (enfermedad que adelgaza y debilita los huesos), osteopenia (disminución en la cantidad de calcio y fósforo en el hueso).
- Hematológicos: recuento bajo de plaquetas y problemas de coagulación, linfocitos elevados en sangre, exceso de glóbulos rojos, disminución de glóbulos rojos, pancitopenia, anemia aplásica (la médula ósea no produce suficientes células sanguíneas nuevas), granulocitos bajos en sangre, niveles disminuidos de fibrinógeno (proteína producida por el hígado que ayuda a detener el sangrado al favorecer la formación de coágulos de sangre) y porfiria intermitente aguda (una parte importante de la hemoglobina, llamada hemo, no se produce apropiadamente), conteo bajo de glóbulos blancos, conteo bajo de eosinófilos y supresión de la médula ósea.
- Hepáticos: elevaciones enzimas hepáticas, aumentos en la bilirrubina en sangre.
- Endócrinos: menstruaciones irregulares y ausencia de menstruación, tumefacción (hinchazón) de la mama, tumefacción de la glándula parótida (glándula salival) y galactorrea (secreción de leche), pruebas anormales de la función de la glándula tiroides, enfermedad ovárica poliquística (enfermedad en la cual una mujer tiene un desequilibrio de las hormonas sexuales femeninas; esto puede provocar cambios en el ciclo menstrual, quistes en los ovarios, dificultad para quedar embarazada y otros problemas de salud).
- Pancreáticos: inflamación del páncreas, incluyendo casos fatales.
- Metabólicos: nivel de amoníaco anormalmente elevado en sangre, nivel bajo de sodio en sangre y secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome de Fanconi (es un trastorno de los túbulos renales en el cual ciertas sustancias normalmente absorbidas en el torrente sanguíneo por los riñones son liberadas en su lugar en la orina),

GUSTAVO O. BEIN  
Farmacólogo y Lic. en  
Ci. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMARE  
Presidente



concentraciones disminuidas de carnitina, hiperglicemia (concentración plasmática elevada de glicina).

- Genitourinarios: orinarse en la cama e infección del tracto urogenital.
- Sentidos especiales: Pérdida de la audición reversible o irreversible, dolor de oídos.
- Otros: reacción alérgica, anafilaxias (reacción alérgica grave en todo el cuerpo), hinchazón de las extremidades, lupus eritematoso (enfermedad autoinmune, el sistema inmunitario del cuerpo ataca por error el tejido sano; éste puede afectar la piel, las articulaciones, los riñones, el cerebro y otros órganos), dolor de huesos, incremento de tos, neumonía, inflamación del oído, frecuencia cardíaca más baja de lo normal, inflamación de los vasos sanguíneos de la piel, fiebre e hipotermia.

## FORMA DE CONSERVACIÓN

Se recomienda conservar los comprimidos de FLAXVAN entre 15 y 30°C.

**Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

## ¿QUÉ DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS?

En caso de sobredosis accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666/2247.
- HOSPITAL POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- HOSPITAL FERNANDEZ: (011) 4801-5555 / 7767
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: 0800 333 0160 / (011) 4658-7777

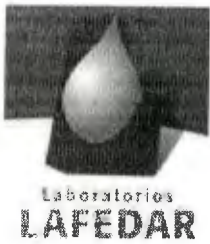
## ¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?

Ante cualquier inconveniente con el producto puede comunicarse con LAFEDAR S.A. al teléfono (0343) 4363000.

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que se encuentra en la Página Web de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica): <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

GUSTAVO R. SEIN  
Farmacólogo y Lic. en  
Ciencias Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMARE  
Presidente



## PRESENTACIONES

FLAXVAN 125: Envases conteniendo 50, 500 y 1000 comprimidos, las dos últimas presentaciones para USO HOSPITALARIO exclusivo.

FLAXVAN 250: Envases conteniendo 50, 500 y 1000 comprimidos, las dos últimas presentaciones para USO HOSPITALARIO exclusivo.

FLAXVAN 500: Envases conteniendo 50, 500 y 1000 comprimidos, las dos últimas presentaciones para USO HOSPITALARIO exclusivo.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
Certificado N°: 40.195

***Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.***

***Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas.***

***Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.***

**Director Técnico:** Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

**LAFEDAR S.A.**

Valentín Torr  4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Fecha de última revisión: ...../...../.....

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREZ  
Presidente



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 1416-18-1 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.09.14 11:19:24 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.09.14 11:19:25 -03'00'