

## Lactancia

Valproato se excreta en la leche materna en una concentración entre el 1% y el 10% de los niveles en suero materno. Se han observado trastornos hematológicos en neonatos lactantes/lactantes cuyas madres han estado en tratamiento. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Arpolax teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento para la mujer.

## Fertilidad

Se ha notificado amenorrea, ovarios poliquísticos e incremento de los niveles de testosterona en mujeres que utilizan valproato. La administración de valproato también puede disminuir la fertilidad en hombre. Los trastornos de la fertilidad son en algunos casos reversibles al menos tres meses después de la interrupción del tratamiento. Un número limitado de casos reportados sugieren que una fuerte reducción de la dosis puede mejorar la fertilidad.

## Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

## INTERACCIONES

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

## Fenobarbital

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

## Primidona

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

## Fenitoína

Arpolax reduce la concentración plasmática total de fenitoína. Por otra parte, incrementa la forma libre de fenitoína con posibles síntomas de sobredosificación. Carbamazepina

Se ha descrito que la administración conjunta de valproato y carbamazepina causa toxicidad clínica.

## Lamotrigina

Arpolax reduce el metabolismo de lamotrigina e incrementa la vida media de lamotrigina casi dos veces. Esta interacción puede dar lugar a un incremento de la toxicidad de lamotrigina, en particular rash cutáneo grave.

## Zidovudina

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

## Nimodipino

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

## Etosuximida

El valproato sódico incrementa la concentración de etosuximida en plasma, con el consiguiente riesgo de efectos adversos.

## Felbamato

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

## Olanzapina

El ácido valproico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la olanzapina

## Rufinamida

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

## Propofol

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

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

## SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Entre los signos clínicos de intoxicación destacan confusión, sedación o incluso, coma con hipotonía muscular, miastenia e hipo o arreflexia. En algunos casos también se ha observado hipotensión, miosis, alteraciones cardiovasculares y respiratorias, colapso circulatorio/shock, acidosis metabólica, hipocalcemia e hipernatremia. Se han descrito fallecimientos tras una sobredosis masiva; no obstante, en general el desenlace es favorable. En adultos y niños, los altos niveles plasmáticos provocan reacciones neurológicas anormales y cambios de comportamiento. No obstante, los síntomas pueden ser variables y se han descrito convulsiones en presencia de niveles plasmáticos muy elevados. Se han comunicado casos de hipertensión intracraneal asociada a edema cerebral. La presencia de sodio en las presentaciones con valproato puede dar lugar a hipernatremia cuando existe una sobredosis. No se conoce un antídoto específico. El tratamiento en régimen hospitalario de la sobredosis debe ser sintomático y se debe monitorizar la función cardiorespiratoria. En caso de intoxicación oral se realizará lavado gástrico que, puede ser útil hasta 10 a 12 horas tras la ingestión, y se administrará carbón activado, mejor antes de los 30 minutos después de la ingestión. En este caso, es necesario una vigilancia médica intensiva. En algunos casos aislados se ha utilizado con éxito la naloxona. Puede ser útil la diuresis forzada o la hemodiálisis. La diálisis peritoneal es poco eficaz. En caso de sobredosis masiva, hemodiálisis y hemoperfusión han sido utilizadas con éxito. No hay una experiencia suficiente sobre la eficacia de la perfusión de carbón activado hematogénico o sobre el remplazo completo de plasma o transfusión sanguínea. Por esta razón, particularmente en niños, se recomienda el tratamiento hospitalario intensivo, sin técnicas especiales de desintoxicación, pero con control de la concentración plasmática.

## CONSERVACION

Mantener a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C)

## PRESENTACION

Caja conteniendo frasco por 120 mL de solución oral + Jeringa Dosificadora + Vasito Dosificador.

Manténgase fuera del alcance de los niños

Venta Bajo Receta

**"En caso de intoxicación o sobredosis recurrir al Centro Nacional de Toxicología del Centro de Emergencias Médicas, sito en Avenida Gral. Santos entre las calles Herminio Giménez y Teodoro S. Mongelos. - Teléfono: 220-418".**



División de **INDUFAR CIA**

Regente: Quím. Farm.

Dr. Humberto Simón - Reg. N° 535

Fabricado por:

**INDUFAR CIA**

Planta Industrial y distribución:

Calle Anahí e/ Zaavedra y

Bella Vista - Zona Norte

Fvdo. de la Mora - Paraguary

Teléfonos: 682 510 al 13

P.web: www.indufar.com.py



# ARPOLAX

## Ácido Valproico

### Solución Oral

### Anticonvulsivante

#### Vía de Administración: Oral

## FÓRMULA

Cada 5 mL contiene contiene:

Ácido Valproico (como Valproato de sodio 288,12 mg).....250 mg  
Excipientes: Metilparabeno 7,50 mg; Propilparabeno 0,60 mg; Glicerina anhidra 200 mg; Sorbitol al 70% 200 mg; Alcohol etílico 0,04 mL. Otros excipientes c.s.

## INDICACIONES

Epilepsias generalizadas o parciales:

**Generalizadas primarias:** convulsivas, no convulsivas o ausencias y mioclónicas.

**Parciales:** con sintomatología elemental (comprendidas las formas Bravais-Jacksonianas) o sintomatología compleja (formas psicosensoresiales, psicomotorias). Parciales secundariamente generalizadas.

Formas mixtas y epilepsias generalizadas secundarias (West y Lennox-Gastaut).

## POSOLOGIA

Se debe ajustar la dosis diaria según la edad y el peso corporal; si bien también se debe tener en cuenta la amplia variabilidad individual de la sensibilidad a valproato.

**Lactantes y niños (28 días a 11 años):** La dosis recomendada es de 30 mg/kg/día..

**Adolescentes (≥12 años) y adultos (≥18 años):** La dosis recomendada es de 20-30 mg/kg/día.

**Pacientes de edad avanzada (≥65 años):** 15-20 mg/kg/día.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** No debe administrarse a pacientes con enfermedades graves del hígado.

**Pacientes con insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario disminuir la dosis o aumentar la dosis en pacientes en hemodiálisis. Valproato es dializable. La dosis debe modificarse de acuerdo a la monitorización clínica del paciente.

**Niñas y mujeres en edad fértil:** Valproato se debe iniciar y supervisar por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia. Valproato no se debe utilizar en niñas, ni en mujeres en edad fértil, a menos que otros tratamientos no sean efectivos o tolerados.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a valproato sódico o a alguno de los excipientes.

En el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado. En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos.

Hepatitis aguda.

Hepatitis crónica.

Antecedentes personales o familiares de hepatitis grave, especialmente la relacionada con fármacos.

Porfiria hepática.

Hepatopatía previa o actual y/o disfunción actual grave de hígado o páncreas.

Trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados.

Pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.

El valproato está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos provocados por mutaciones en el gen nuclear que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG), p. ej., el síndrome de Alpers-Huttenlocher,

y en niños menores de 2 años de edad en los que se sospecha que padecen un trastorno relacionado con la POLG.

### REACCIONES ADVERSAS

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

Trastornos congénitos, familiares y genéticos:

Frecuencia no conocida: trastornos del espectro autista, malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuentes: anemia, trombocitopenia.

Poco frecuentes: pancitopenia, leucopenia.

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

Exploraciones complementarias:

Raras: disminución de los factores de coagulación (al menos uno), pruebas de coagulación anómalas (como tiempo de protrombina prolongado, tiempo de trombolastina parcial activada prolongado, tiempo de trombina prolongado, INR prolongado), déficit de biotina/déficit de biotinidas.

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

Trastornos del sistema nervioso:

Muy Frecuentes: temblor.

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

Poco frecuentes: coma\*, encefalopatía\*, letargo\*, parkinsonismo reversible, ataxia, parestesia, agravamiento de las convulsiones.

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

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

Trastornos del oído y laberinto:

Frecuentes: sordera.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: derrame pleural.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas\*.

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

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

Poco frecuentes: pancreatitis que puede llegar a ser mortal.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: incontinencia urinaria.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: enfermedades de las uñas y del lecho ungueal, hipersensibilidad,

alopecia transitoria y/o relacionada con la dosis.

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

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuente: se han notificado casos de disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento prolongado con Arpolax. El mecanismo por el cual Arpolax afecta al metabolismo óseo se desconoce.

Raros: lupus eritematoso sistémico, rabdomiólisis.

Trastornos endocrinos:

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

Raras: hipotiroidismo.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Frecuentes: hiponatremia, aumento de peso\*.

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

Raras: obesidad, hiperamonemia\*.

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

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

Raras: síndrome mielodisplásico.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hemorragia.

Poco frecuentes: vasculitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: hipotermia, edema periférico no grave.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: lesión hepática.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuentes: dismenorrea.

Poco frecuente: amenorrea.

Raras: infertilidad masculina, ovario poliquístico.

Trastornos psiquiátricos:

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

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

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

### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

#### Plan de Prevención de Embarazos

Valproato tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero a valproato tienen un riesgo alto de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.

Arpolax está contraindicado en las siguientes situaciones:

- En el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado.
- En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de **Prevención de Embarazos**.

**Condiciones del Plan de Prevención de Embarazos:**

El prescriptor se debe asegurar que:

- Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrar al paciente en la discusión, garantizar su compromiso, discutir las alternativas terapéuticas y asegurar el entendimiento de los riesgos y las medidas necesarias para minimizar estos.

• La posibilidad de embarazo se debe valorar en todas las pacientes.

• La paciente ha entendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas

y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero.

• La paciente entiende que necesita realizarse un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, si fuera necesario.

• La paciente recibe consejo sobre anticoncepción y que la paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz, sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato.

• La paciente entiende la necesidad de una revisión regular (al menos anualmente) del tratamiento por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia.

• La paciente entiende la necesidad de consultar con su médico, tan pronto como esté planeando un embarazo, para asegurar una discusión a tiempo y discutir el cambio a otras posibles alternativas de tratamiento, antes de la concepción y antes de que se interrumpa el tratamiento anticonceptivo.

• La paciente entiende la necesidad urgente de consultar con su médico en caso de embarazo.

• La paciente ha reconocido que entiende los riesgos y precauciones necesarias asociadas al uso de valproato.

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

#### Niñas

Los prescriptores se deben asegurar que los padres/cuidadores de las niñas entienden la necesidad de contactar con un especialista cuando la niña en tratamiento con valproato tenga la menarquia.

#### Test de embarazo

Se debe excluir el embarazo antes de empezar el tratamiento con valproato.

#### Anticoncepción

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

#### Productos que contienen estrógenos

El uso concomitante de productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, potencialmente pueden dar lugar a una disminución de la eficacia de valproato.

**Pacientes en los que se sospecha o que presentan enfermedad mitocondrial.** El valproato puede desencadenar o empeorar los signos clínicos de enfermedades mitocondriales subyacentes causadas por mutaciones del ADN mitocondrial, así como del gen nuclear que codifica la POLG.

#### Agravamiento de las convulsiones

Como con otros medicamentos antiépilepticos, algunos pacientes pueden experimentar en lugar de una mejora, un empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluyendo status epilepticus), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones con valproato.

#### Pruebas de la función hepática

Al igual que con la mayoría de fármacos antiépilepticos, puede detectarse un incremento leve de los enzimas hepáticos, sobre todo al comienzo del tratamiento.

#### Población pediátrica

Cuando se prescriba Arpolax se recomienda administrarlo en monoterapia en niños menores de 3 años; sin embargo, debe sopesarse el beneficio potencial de Arpolax frente al riesgo de insuficiencia hepática o pancreatitis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento. Debe evitarse el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años a causa del riesgo de toxicidad hepática.

#### Alcohol

Durante el tratamiento los pacientes no deberán ingerir alcohol.

#### Advertencia sobre Excipientes

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene: Metilparabeno y Propilparabeno.

Este medicamento contiene 200 mg de sorbitol al 70% en cada 5 mL. Este medicamento contiene 0.04 mL de alcohol etílico por cada 5 mL.

#### Embarazo

Valproato está contraindicado como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia. Valproato está contraindicado para su uso en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos