

FICHA TECNICA

Nombre Comercial	:	TOPICTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg
Principio Activo	:	Topiramato
Registro I.S.P. N°	:	F-13236/18
Período de Eficacia	:	24 meses
Presentación	:	Envases conteniendo 28 comprimidos
Fabricante	:	Monte Verde S.A.
Conservación	:	Almacenar a no más de 25° C
Clasificación Farmacológica	:	Antiepiléptico

Indicaciones:

Terapia coadyuvante en pacientes epilépticos que presentan crisis focales o de inicio focal que luego se generalicen.

Tratamiento preventivo de migraña en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

En la profilaxis de la migraña durante el embarazo y en las mujeres en edad de riesgo de embarazo que no estén usando un método anticonceptivo eficaz.

Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo:

Se recomienda un control adecuado en situaciones en las que sea necesaria una retirada rápida de Topiramato por motivos médicos.

Como con otros medicamentos antiepilépticos, con Topiramato algunos pacientes pueden experimentar un aumento en la frecuencia de las crisis epilépticas o la aparición de nuevos tipos de crisis epilépticas. Estos fenómenos pueden ser la consecuencia de una sobredosis, un descenso de las concentraciones plasmáticas de otros antiepilépticos usados concomitantemente, una progresión de la enfermedad, o un efecto paradójico.

Es muy importante una hidratación adecuada durante el tratamiento con Topiramato. La hidratación puede reducir el riesgo de nefrolitiasis. Una hidratación adecuada antes y durante actividades tales como ejercicio o exposición a temperaturas cálidas puede reducir el riesgo de reacciones adversas relacionadas con el calor.

Trastornos del estado de ánimo - depresión:

Durante el tratamiento con Topiramato se ha observado un aumento de la incidencia de alteraciones del estado de ánimo y depresión.

Intentos de suicidio - ideación suicida:

La revisión de 100 estudios clínicos de 11 drogas antiepilépticas han demostrado que los pacientes que recibían medicamentos antiepilépticos tienen casi dos veces el riesgo de comportamiento o pensamiento suicida (0,43 por ciento) comparado a los pacientes que recibían placebo (0,24 por ciento). Esta diferencia fue cerca de un caso adicional de pensamiento o comportamiento suicida por cada 500 pacientes tratados con drogas antiepilépticas versus placebo.

Cuatro de los pacientes que fueron seleccionados al azar para recibir una de las drogas antiepilépticas cometieron suicidio, mientras que en el grupo placebo no hubo ningún paciente que lo hiciera.

El uso de este medicamento puede producir o incrementar pensamientos y/o comportamientos suicidas.

Los profesionales de la salud prescriptores o quienes están al cuidado de los pacientes así como sus familiares deben estar alertas con la finalidad de identificar tempranamente la aparición o el empeoramiento de la depresión pensamientos o comportamiento suicida o cualquier cambio inusual en el humor o comportamiento.

Estos efectos adversos pueden producirse en los pacientes que reciben tratamiento de la epilepsia, cefalea, migraña, dolor neuropático o cualquier otra indicación durante el tratamiento.

Nefrolitiasis:

Algunos pacientes, especialmente aquellos que tienen predisposición a la nefrolitiasis, pueden ver aumentado el riesgo de formación de cálculos renales y de los síntomas y signos asociados como cólico renal, dolor renal o dolor en el costado.

Los factores de riesgo para la nefrolitiasis incluyen antecedentes de cálculos, historial familiar de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo puede predecir realmente la formación de cálculos durante el tratamiento con topiramato. Además, los pacientes que estén tomando otros medicamentos relacionados con la aparición de nefrolitiasis pueden tener mayor riesgo.

Disminución de la función hepática:

Topiramato se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática ya que puede verse disminuido el aclaramiento de topiramato.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

En pacientes que estaban siendo tratados con Topiramato se ha notificado un síndrome consistente en miopía aguda asociada con glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un cuadro agudo de disminución de la agudeza visual y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos pueden incluir miopía, estrechamiento de la cámara anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. Se puede acompañar o no de midriasis. Este síndrome podría estar asociado con un derrame supraciliar que daría como resultado el desplazamiento anterior del cristalino e iris causando glaucoma secundario de ángulo cerrado. Normalmente, los síntomas se presentan en el primer mes de inicio del tratamiento con topiramato. En contraste con el glaucoma primario de ángulo cerrado el cual es raro por debajo de los 40 años, el secundario asociado con Topiramato se ha notificado tanto en pacientes pediátricos como en adultos. El tratamiento de este síndrome incluye la discontinuación del tratamiento con Topiramato, tan rápido como sea posible de acuerdo con el juicio del médico y las medidas apropiadas para reducir la presión intraocular. Estas medidas generalmente conducen a un descenso de la presión intraocular.

El aumento de la presión intraocular de cualquier etiología, si se deja sin tratar, puede dar lugar a graves secuelas incluyendo la pérdida permanente de visión.

Se debe determinar si los pacientes con antecedentes de trastornos oculares deben ser tratados con Topiramato.

Acidosis metabólica:

La acidosis metabólica hiperclorémica sin hiato aniónico (es decir, disminución del bicarbonato sérico por debajo del intervalo de referencia normal sin alcalosis respiratoria) está asociada al tratamiento con Topiramato. Esta disminución del bicarbonato sérico se debe al efecto inhibitorio de Topiramato sobre la anhidrasa carbónica renal. Generalmente, el descenso del bicarbonato se produce al principio del tratamiento, aunque puede tener lugar en cualquier momento durante éste. Las disminuciones son generalmente de leves a moderadas (descenso medio de 4 mmol/l con dosis de 100 mg/día o superiores en adultos y con aproximadamente 6 mg/kg/día en pacientes pediátricos).

Excepcionalmente, se han observado descensos hasta concentraciones inferiores a 10 mmol/l. Las enfermedades o tratamientos que predispongan a la acidosis (tales como nefropatías, procesos respiratorios graves, status epiléptico, diarrea, cirugías, dieta cetogénica o determinados medicamentos) pueden tener efectos aditivos respecto a la reducción del bicarbonato causada por Topiramato.

La acidosis metabólica crónica aumenta el riesgo de formación de cálculos renales y puede potencialmente conducir a una osteopenia.

La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir los índices de crecimiento. El efecto de Topiramato sobre el crecimiento y las consecuencias sobre el metabolismo óseo no han sido sistemáticamente investigadas en poblaciones pediátricas ni adultas.

Dependiendo de las enfermedades subyacentes, durante el tratamiento con Topiramato se recomienda una evaluación apropiada incluyendo determinación de las concentraciones séricas de bicarbonato. Si aparece y persiste una acidosis metabólica, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con Topiramato (disminuyendo la dosis gradualmente).

Topiramato debe ser utilizado con precaución en pacientes con trastornos o tratamientos que representen un factor de riesgo para la aparición de acidosis metabólica.

Complemento nutricional:

Algunos pacientes pueden experimentar pérdida de peso mientras estén en tratamiento con Topiramato. Se recomienda controlar la pérdida de peso en los pacientes en tratamiento con Topiramato. En pacientes que experimenten una pérdida de peso durante el tratamiento con Topiramato se debe considerar la administración de un suplemento dietético o incrementar la ingesta de alimentos.

Intolerancia a la lactosa:

Topiramato contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Efectos de Topiramato sobre otros medicamentos antiepilépticos:

La adición de Topiramato a otros medicamentos antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) no tienen ningún efecto clínico significativo sobre sus concentraciones plasmáticas en el estado estacionario, excepto para algún paciente ocasional, en los cuales la adición de Topiramato a fenitoína puede dar como resultado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Esto es debido, probablemente, a la inhibición de una isoforma de una enzima polimórfica específica (CYP2C19). Por consiguiente, es recomendable que a los pacientes tratados con fenitoína que muestren síntomas o signos clínicos de toxicidad se les monitoricen los niveles plasmáticos de dicho fármaco.

Los resultados de un estudio sobre interacciones farmacocinéticas en pacientes con epilepsia indicaron que la adición de Topiramato a lamotrigina no tuvo efecto sobre la concentración plasmática en estado estacionario de lamotrigina con dosis de Topiramato de 100 a 400 mg/día. Además, no se produjeron cambios en la concentración plasmática en estado de equilibrio de Topiramato durante o después de suspender el tratamiento con lamotrigina (dosis media de 327 mg/día).

Topiramato inhibe la enzima CYP2C19 y puede interferir con otros fármacos metabolizados a través de esta enzima (p. ej. diazepam, imipramina, moclobemida, proguanilo, omeprazol).

Efectos de otros medicamentos antiepilépticos sobre Topiramato:

Fenitoína y carbamazepina disminuyen las concentraciones plasmáticas de Topiramato. La adición o retirada de fenitoína o carbamazepina al tratamiento con Topiramato puede provocar la necesidad de un ajuste de la dosis de este último. Este ajuste debe realizarse mediante un ajuste de la dosis que lleve a la obtención del efecto clínico. La incorporación o retirada de ácido valproico no produce ningún cambio clínico significativo sobre las concentraciones plasmáticas de Topiramato y, consecuentemente, no es necesario el ajuste de la dosis de Topiramato.

Los resultados de estas interacciones se resumen en la tabla siguiente:

FAE administrado conjuntamente	Concentración de los FAE	Concentración de Topiramato
Fenitoína	↔ **	↓
Carbamazepina	↔	↓
Acido Valproico	↔	↔
Lamotrigina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NE
Primidona	↔	NE

- ↔ = No tiene efecto sobre la concentración plasmática (cambio < 15%)
 ** = Las concentraciones plasmáticas aumentan ocasionalmente en algunos pacientes.
 ↓ = Disminuye la concentración plasmática
 NE = No estudiado
 FAE = Fármaco antiepiléptico

Otras interacciones con medicamentos:

Digoxina:

En un estudio de dosis única, el área bajo la curva de digoxina en plasma (AUC) disminuyó un 12% debido a la administración concomitante de Topiramato. No se ha establecido la importancia clínica de esta observación. Se debe de prestar especial atención a la monitorización rutinaria de los niveles plasmáticos de digoxina cuando se administre o se retire Topiramato.

Depresores del SNC:

No ha sido evaluada en ensayos clínicos la administración concomitante de Topiramato con alcohol y otros depresores del SNC. Se recomienda no administrar Topiramato concomitantemente con alcohol o con otros medicamentos depresores del SNC.

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum):

Con la coadministración de Topiramato y la Hierba de San Juan, se puede observar un riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas que resulte en una pérdida de eficacia. No se han realizado estudios clínicos que evalúen esta posible interacción.

Anticonceptivos orales:

En un ensayo farmacocinético en el que se administró Topiramato, en ausencia de otra medicación, a dosis entre 50 y 200 mg/día a voluntarias sanas que tomaban un anticonceptivo oral combinado que contenía 1 mg de noretindrona (NET) más 35 µg de etinilestradiol (EE) administrado concomitantemente, no produjo cambios estadísticamente significativos en la exposición media (AUC) de ninguno de los componentes del anticonceptivo oral. En otro ensayo, la exposición a EE disminuyó de manera estadísticamente significativa a dosis de 200, 400 y 800 mg/día (18%, 21% y 30%, respectivamente) cuando se administró como terapia adyuvante en epilepsia en pacientes que estaban tomando ácido valproico. En ambos estudios, Topiramato (50-200 mg/día en voluntarios sanos y 200-800 mg/día en pacientes con epilepsia) no modificó significativamente la disponibilidad de NET. Aunque se produjo una disminución dosis dependiente en la exposición de EE a dosis entre 200-800 mg/día (en pacientes con epilepsia), no hubo un cambio significativo dosis dependiente en la exposición a EE para dosis de 50-200 mg/día (en voluntarios sanos). Se desconoce la importancia clínica de los cambios observados. Se debe

tener en cuenta la posibilidad de que la eficacia anticonceptiva se vea disminuida y aumente la hemorragia intermenstrual en pacientes que estén tomando anticonceptivos orales combinados junto con Topiramato. Se debe solicitar a los pacientes que estén tomando anticonceptivos que contengan estrógenos que notifiquen cualquier cambio en sus patrones de sangrado. La eficacia anticonceptiva puede verse disminuida aún en ausencia de sangrado intermenstrual.

Litio:

En voluntarios sanos, se observó una reducción (18% de la AUC) en los valores sistémicos del litio durante la administración concomitante de 200 mg/día de Topiramato. En pacientes con trastorno bipolar, la farmacocinética del litio no se vio afectada durante el tratamiento con Topiramato a dosis de 200 mg/día; sin embargo, se observó un aumento de la exposición sistémica (26% de AUC) tras dosis de Topiramato de hasta 600 mg/día. Los niveles de litio deben ser controlados cuando se administre conjuntamente con Topiramato.

Risperidona:

Los estudios de interacción fármaco-fármaco realizados con dosis únicas en voluntarios sanos y con dosis múltiples en pacientes con trastorno bipolar, dieron lugar a resultados similares. Cuando se administró risperidona (a intervalos de dosis de 1 a 6 mg/día) concomitantemente con Topiramato en un rango creciente de dosis de 100, 250 y 400 mg/día hubo una reducción de los valores sistémicos de risperidona (16% y 33% de AUC en estado de equilibrio a las dosis de 250 y 400 mg/día de topiramato, respectivamente). Sin embargo, las diferencias en el AUC para la fracción total activa entre el tratamiento con risperidona sola y el tratamiento en combinación con Topiramato no fueron estadísticamente significativas. Se observaron mínimas alteraciones en la farmacocinética de la fracción total activa (risperidona más 9-hidroxirisperidona) y ninguna alteración en la 9-hidroxirisperidona. No se produjeron cambios significativos en los valores sistémicos de la fracción total activa de risperidona o del Topiramato. Los efectos adversos se comunicaron más frecuentemente cuando Topiramato fue añadido al tratamiento existente con risperidona (1-6 mg/día) que antes de la introducción del Topiramato (250-400 mg/día) (90% y 54% respectivamente). Los EAs reportados más frecuentemente con Topiramato al ser añadido al tratamiento con risperidona fueron: somnolencia (27% y 12%), parestesias (22% y 0%) y náuseas (18% y 9% respectivamente).

Hidroclorotiazida (HCTZ):

En un estudio sobre interacciones farmacológicas realizado en voluntarios sanos se evaluaron las farmacocinéticas en estado estacionario de HCTZ (25 mg cada 24 horas) y Topiramato (96 mg cada 12 horas) administrados solos y de forma concomitante. Los resultados de este estudio indican que la C_{max} de Topiramato aumentó en un 27% y que el AUC aumentó en un 29% al añadir HCTZ a Topiramato. La relevancia clínica de este cambio es desconocida. La adición de HCTZ al tratamiento con Topiramato puede requerir un ajuste de la dosis de Topiramato. La farmacocinética en estado estacionario de HCTZ no se vio afectada significativamente por la administración concomitante de Topiramato. Los resultados clínicos de laboratorio muestran una disminución de los niveles plasmáticos de potasio tras la administración de Topiramato o HCTZ, y que fue mayor al administrar HCTZ y Topiramato en combinación.

Metformina

Un estudio de interacción farmacocinética realizado en voluntarios sanos evaluó la farmacocinética en estado de equilibrio de topiramato y metformina en plasma cuando metformina fue administrada sola y simultáneamente con topiramato. Los resultados de este estudio indicaron que la C_{máx} y la AUC_{0-12h} media de metformina aumentaron en un 18% y 25% respectivamente, mientras que su CL/F disminuyó en

un 20%, al administrarse metformina conjuntamente con Topiramato. Topiramato no modificó el tmax de metformina.

La relevancia clínica del efecto de Topiramato sobre la farmacocinética de metformina no ha sido establecida. Se desconoce la magnitud del cambio del aclaramiento. No está clara la relevancia clínica del efecto de la metformina sobre la farmacocinética de Topiramato.

Se recomienda una vigilancia estrecha del control de la diabetes cuando se introduzca o suspenda un tratamiento con Topiramato en pacientes tratados con metformina.

Pioglitazona:

En un estudio sobre interacciones farmacológicas realizado en voluntarios sanos se evaluaron las farmacocinéticas en estado estacionario de topiramato y pioglitazona administrados solos y de forma concomitante. Se observó una disminución del 15% del AUC_{T,ee} de pioglitazona sin alteración de la C_{max,ee}. Este resultado no fue estadísticamente significativo. Además, se observaron disminuciones del 13% y el 16% de la C_{max,ee} y el AUC_{T,ee}, respectivamente, del hidroximetabolito activo, así como una disminución del 60% de la C_{max,ee} y el AUC_{T,ee} del cetometabolito activo. Tampoco se conoce la relevancia de estos resultados. Al añadir Topiramato al tratamiento con pioglitazona, o al añadir pioglitazona al tratamiento con Topiramato, debe prestarse especial atención a la vigilancia habitual de los pacientes para conseguir un control adecuado de su diabetes.

Gliburida:

En un estudio de interacción fármaco-fármaco realizado en pacientes con diabetes tipo 2 se evaluó la farmacocinética en estado estacionario de gliburida (5 mg/día) sola y administrada concomitantemente con Topiramato (150 mg/día). Se produjo una reducción del AUC₂₄ de gliburida de un 25% durante la administración de Topiramato. También se redujeron los valores sistémicos de los metabolitos activos, 4-trans-hidroxi-gliburida (M1) y 3-cis-hidroxi-gliburida (M2), entre un 13% y un 15%, respectivamente. La farmacocinética en estado estacionario de topiramato no se vio afectada por la administración concomitante de gliburida. Cuando se añade Topiramato al tratamiento con gliburida o se añade gliburida al tratamiento con Topiramato, debe prestarse especial atención a los seguimientos periódicos de control de la diabetes en estos pacientes.

Otras formas de interacción:

Agentes que predisponen a la nefrolitiasis:

Topiramato, cuando se utiliza concomitantemente con otros agentes que predispongan a la nefrolitiasis, pueden aumentar el riesgo de que ésta se produzca. Durante el tratamiento con Topiramato se debe evitar administrar estos agentes, ya que pueden crear un entorno fisiológico que aumente el riesgo de formación de cálculos.

Ácido Valproico:

La administración concomitante de Topiramato y ácido valproico ha sido asociada con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cualquiera de los medicamentos solos. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos disminuyen con la retirada de cualquiera de los dos medicamentos. Esta reacción adversa no es debido a una interacción farmacocinética. No ha sido establecida la asociación de la hiperamonemia con la monoterapia con Topiramato o con el tratamiento concomitante con otros antiepilépticos.

Estudios farmacocinéticos adicionales sobre interacciones medicamentosas:

Se han realizado estudios clínicos farmacocinéticos para evaluar las posibles interacciones farmacológicas entre topiramato y otros agentes. Los cambios en la C_{max} o el AUC como resultado de las interacciones se resumen a continuación. En la segunda columna (concentración del fármaco concomitante) se describe el efecto sobre la concentración del fármaco concomitante mencionado en la

primera columna al añadir Topiramato. En la tercera columna (concentración de Topiramato) describe cómo la administración conjunta de un fármaco mencionado en la primera columna modifica la concentración de Topiramato.

Resumen de los resultados de los estudios clínicos farmacocinéticos adicionales sobre interacciones medicamentosas

Fármaco concomitante	Concentración del Fármaco Concomitante ^a	Concentración de Topiramato ^a
Amitriptilina	↔ aumento del 20% de la C _{max} y el AUC del metabolito nortriptilina	NE
Dihidroergotamina (oral y subcutánea)	↔	↔
Haloperidol	↔ aumento del 31% del AUC del metabolito reducido	NE
Propranolol	↔ aumento del 17% de la C _{max} de 4-OH propranolol (TPM 50 mg cada 12 h)	aumento del 9% y 16% de la C _{max} , aumento del 9 y 17% del AUC (40 y 80 mg propranolol cada 12h, respectivamente)
Sumatriptán (oral y subcutáneo)	↔	NE
Pizotifeno	↔	↔
Diltiazem	25% de disminución del AUC de diltiazem y un 18% de disminución en DDA, y ↔ para NDD*	20% de aumento en el AUC
Venlafaxina	↔	↔
Flunarizina	16% de aumento en AUC (TPM 50 mg cada 12h) ^b	↔

^a Los valores en % son los cambios en la C_{max} o el AUC con el tratamiento concomitante con respecto a la monoterapia

↔ = Sin efecto sobre la C_{max} y el AUC (cambio ≤ 15 %) del compuesto original

NE = No estudiado

*DDA= diltiazem desacetilado, NDD=N-dimetil diltiazem.

^b El AUC de Flunarizina aumentó un 14% en los sujetos que tomaron flunarizina sola. El aumento de la exposición puede ser atribuido a la acumulación sistémica del fármaco hasta que se alcanza el estado estacionario.

Embarazo y Lactancia:

Topiramato fue teratogénico en ratones, ratas y conejos. En ratas, Topiramato atraviesa la barrera placentaria.

No existen estudios suficientes o bien controlados con Topiramato en mujeres embarazadas.

Los datos del registro de embarazos sugieren que puede haber una relación entre el uso de Topiramato durante el embarazo y las malformaciones congénitas (p. ej. defectos craneofaciales, tales como labio leporino o hendidura del paladar, hipospadias, y anomalías incluyendo varios sistemas del organismo). Esto ha sido notificado tanto con Topiramato en monoterapia como con Topiramato como parte de un

régimen de politerapia. Estos datos deben ser interpretados con precaución, ya que se necesitan más datos para identificar el aumento del riesgo de malformaciones.

Además, los datos de estos registros y otros estudios sugieren que, comparado con monoterapia, puede haber un aumento de los efectos teratogénicos asociados con la utilización de fármacos antiepilépticos en terapia combinada.

Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen medidas anticonceptivas adecuadas.

Estudios en animales han mostrado que Topiramato se excreta en la leche. La eliminación de Topiramato en la leche materna no ha sido evaluada en estudios controlados. Observaciones limitadas en pacientes sugieren que Topiramato se elimina de forma importante a través de la leche materna. Debido a que muchos medicamentos son eliminados por la leche materna, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con Topiramato tras considerar la importancia del medicamento para la madre.

Indicación en epilepsia:

Se puede prescribir Topiramato durante el embarazo, tras proporcionar una completa información a la mujer sobre los riesgos conocidos de la epilepsia no controlada sobre el embarazo y los riesgos potenciales del medicamento para el feto.

Indicación de profilaxis de migraña:

Topiramato está contraindicado durante el embarazo, y en las mujeres en edad de riesgo de embarazo si no están usando un método anticonceptivo eficaz (ver Interacciones con anticonceptivos orales).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Topiramato actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir somnolencia, mareos y otros síntomas relacionados. También puede causar alteraciones visuales y/o visión borrosa. Estas reacciones adversas pueden ser peligrosas a la hora de conducir vehículos o de manejar maquinaria, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones Adversas:

La seguridad de Topiramato fue evaluada a partir de una base de datos de ensayos clínicos que incluía a 4.111 pacientes (3.182 con Topiramato y 929 con placebo) que participaron en 20 ensayos clínicos doble ciego y 2.847 pacientes que participaron en 34 ensayos clínicos abiertos, respectivamente, para Topiramato como terapia adyuvante de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, crisis de inicio parcial, crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, monoterapia en epilepsia recientemente diagnosticada o profilaxis de migraña. La mayoría de las RAs fueron de leves a moderadas en cuanto a gravedad. Las RAs identificadas en ensayos clínicos, y durante la experiencia post-comercialización (indicada mediante “**”) están listadas en la Tabla 1 según su incidencia en ensayos clínicos. Las frecuencias asignadas son las siguientes:

Muy frecuentes	≥1/10
Frecuentes	≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes	≥1/1.000 a <1/100
Raras	≥1/10.000 a <1/1.000

Desconocidas no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Las RAs que se han detectado más frecuentemente (aquellas con una incidencia >5% y superior a la observada en placebo en al menos una indicación en ensayos clínicos con Topiramato doble-cego controlados) incluyen: anorexia, disminución del apetito, bradifrenia, depresión, trastorno en la expresión del lenguaje, insomnio, coordinación anormal, alteración en la atención, mareos, disartria, disgeusia,

hipoestesia, letargia, deterioro de la memoria, nistagmo, parestesia, somnolencia, temblor, diplopía, visión borrosa, diarrea, náusea, fatiga, irritabilidad, y disminución del peso.

Población pediátrica:

Las RAs notificadas más frecuentemente (≥ 2 veces) en niños que en adultos en ensayos clínicos doble ciego controlados incluyen: disminución de apetito, aumento del apetito, acidosis hiperclorémica, hipopotasemia, comportamiento anormal, agresividad, apatía, insomnio de inicio, ideación suicida, trastornos en la atención, letargia, trastornos de ritmo circadiano del sueño, sueño de mala calidad, aumento del lagrimeo, bradicardia sinusal, malestar general y alteración en el modo de andar.

Las RAs que fueron notificadas en niños pero no en adultos en ensayos clínicos doble ciego controlados incluyen: eosinofilia, hiperactividad psicomotora, vértigo, vómitos, hipertermia, pirexia y dificultad de aprendizaje.

Tabla 1: Reacciones Adversas con topiramato

Sistema de clasificación por órganos y sistemas.	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	Desconocidas
Exploraciones complementarias	Disminución del peso	Aumento de peso*	Presencia de cristales en orina, resultado anómalo de la prueba de la marcha, disminución del recuento de leucocitos	Disminución del bicarbonato en sangre	
Trastornos cardíacos			Bradicardia, bradicardia sinusal, palpitaciones		



TECNOFARMA

Dedicados a tu Salud

Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía, eosinofilia	Neutropenia*
Trastornos del sistema nervioso	Parestesias, somnolencia, mareo	Alteración en la atención, deterioro de la memoria, amnesia, trastorno cognitivo, deterioro mental, deterioro de las habilidades psicomotoras, convulsión, coordinación anormal, temblores, letargia, hipoestesia, nistagmo, disgeusia, trastorno del equilibrio, disartria, temblor de acción, sedación	Nivel de consciencia reducido, convulsiones de gran mal, alteración del campo visual, convulsiones parciales complejas, trastorno del lenguaje, hiperactividad psicomotora, síncope, trastorno sensorial, babeo, hipersomnio, afasia, lenguaje repetitivo, hipocinesia, discinesia, mareo postural, baja calidad del sueño, sensación de quemazón, pérdida sensorial, parosmia, síndrome cerebeloso, disestesia, hipogeusia, estupor, aturdimiento, aura, ageusia, disgrafía, disfasia, neuropatía periférica, presíncope, distonía, formicación	Apraxia, trastorno del ritmo circadiano del sueño, hiperestesia, hiposmia, anosmia, temblor esencial, acinesia, falta de respuesta a estímulos

Trastornos oculares		Visión borrosa, diplopía, alteración visual	Reducción de la agudeza visual, escotoma, miopía*, sensación anormal en el ojo*, ojo seco, fotofobia, blefarospasmo, aumento del lagrimeo, fotopsia, midriasis, presbicia	Ceguera unilateral, ceguera transitoria, glaucoma, trastornos de la acomodación, alteración visual de la percepción de la profundidad, escotoma centelleante, edema palpebral*, ceguera nocturna, ambliopía	Glaucoma de ángulo estrecho*, maculopatía*, trastorno del movimiento ocular*
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo, tinitus, dolor en el oído	Sordera, sordera unilateral, sordera neurosensorial, desacomodo auditivo, deterioro auditivo		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, epistaxis, congestión nasal, rinorrea	Disnea de esfuerzo, hipersecreción del seno paranasal, disfonía		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea	Vómitos, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, dispepsia, dolor abdominal, boca seca, malestar del estómago,	Pancreatitis, flatulencias, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor en la parte inferior del abdomen, hipoestesia oral,		

	parestesia oral, gastritis, malestar abdominal	sangrado gingival, distensión abdominal, malestar epigástrico, dolor a la palpación abdominal, hipersecreción salivar, dolor oral, mal aliento, glosodinia		
Trastornos renales y urinarios	Nefrolitiasis, polaquiuria, disuria	Cálculos urinarios, incontinencia urinaria, hematuria, incontinencia, urgencia en la micción, cólicos renales, dolor renal	Cálculos en la uretra, acidosis tubular renal*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, exantema, prurito	Anhidrosis, hipoestesia facial, urticaria, eritema, prurito generalizado, exantema macular, decoloración de la piel, dermatitis alérgica, hinchazón de la cara	Síndrome de Stevens- Johnson*, eritema multiforme*, olor anormal de la piel, edema periorbital*, urticaria localizada	Necrólisis tóxica epidérmica*
Trastornos musculoesquel éticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, espasmos musculares, mialgia, calambres musculares, debilidad muscular, dolor en el pecho músculo esquelético	Inflamación de las articulaciones*, rigidez musculoesquelética , dolor en el flanco, fatiga muscular	Molestia en los miembros*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, pérdida de apetito	Acidosis metabólica, hipopotasemia, aumento del apetito, polidipsia	Acidosis hipercloremia	

Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis*			
Trastornos vasculares			Hipotensión, hipotensión ortostática, rubor, sofoco	Fenómeno de Raynaud
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Pirexia, astenia, irritabilidad, alteración en el modo de andar, malestar general, malestar	Hipertermia, sed, síndrome gripal*, inercia, frigidez periférica, sensación de borrachera, nerviosismo	Edema facial, calcinosis
Circunstancias sociales			Dificultad de aprendizaje	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		Edema alérgico*, edema conjuntivo*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción eréctil, disfunción sexual	
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Bradifrenia, insomnio, trastorno en la expresión del lenguaje, ansiedad, estado confusional, desorientación, agresividad, alteraciones del ánimo, agitación, cambios bruscos del humor, humor depresivo, cólera, comportamiento anormal	Ideación suicida, intentos de suicidio, alucinación, trastornos psicóticos, alucinación auditiva, alucinación visual, apatía, ausencia de diálogo/conversación espontáneo, trastornos del sueño, labilidad emocional, disminución de la libido, inquietud, llanto, disfemia, euforia, paranoia, perseverancia, ataques de pánico, lagrimeo, trastornos en la lectura,	Manía, anorgasmia, trastornos de pánico, alteración en la estimulación sexual, sentimientos de desesperación*, orgasmo anormal, hipomanía, sensación orgásmica disminuida

insomnio de inicio,
afectividad plana,
pensamientos
anormales, pérdida
de la libido,
decaimiento,
insomnio medio,
perturbación,
despertar temprano
por la mañana,
reacción con
pánico, exaltación
del estado de ánimo

* identificadas como RAS a través de notificaciones espontáneas a partir de la experiencia postcomercialización. Sus frecuencias han sido calculadas basadas en datos de ensayos clínicos.

Vía de Administración y Dosificación:

General:

Es recomendable comenzar el tratamiento por una dosis baja seguida de un ajuste hasta conseguir una dosis eficaz. La dosis y el ajuste de dosis deben realizarse en función de la respuesta clínica.

Topiramato está disponible como comprimidos recubiertos. Se recomienda que no se partan los comprimidos recubiertos.

No es necesario controlar las concentraciones de Topiramato en plasma para optimizar el tratamiento con Topiramato. En raras ocasiones, la adición de Topiramato a la fenitoína puede hacer necesario un ajuste de la dosis de fenitoína para conseguir una respuesta clínica óptima. La inclusión o retirada de la fenitoína y carbamazepina en un tratamiento concomitante con Topiramato puede requerir un ajuste de la dosis de Topiramato.

Topiramato se puede administrar independientemente de las comidas.

En pacientes con o sin antecedentes de crisis o epilepsia, se debe realizar la retirada de los antiepilépticos (incluido el Topiramato) de forma gradual con el fin de minimizar la posibilidad de crisis epilépticas o de un incremento en la frecuencia de las mismas. En ensayos clínicos, la dosis diaria se fue reduciendo en intervalos semanales de 50-100 mg en adultos con epilepsia y de 25-50 mg en adultos que recibían Topiramato a dosis de hasta 100 mg/día para la profilaxis de migraña. En ensayos clínicos con pacientes pediátricos, Topiramato fue retirado gradualmente en un periodo de 2-8 semanas.

Monoterapia en epilepsia

General:

Cuando se retiran los fármacos antiepilépticos (FAE) concomitantes para proceder a la administración de Topiramato en monoterapia, se deben tener en cuenta los efectos de este cambio en el control de las crisis. A menos que por motivos de seguridad se requiera una retirada brusca de los FAE concomitantes, se recomienda una discontinuación gradual de aproximadamente un tercio de la dosis concomitante de los FAE cada 2 semanas.

Cuando se retiran los medicamentos inductores enzimáticos, se incrementarán los niveles de Topiramato. Si está clínicamente indicado, puede ser necesaria una disminución de la dosis de Topiramato.

Adultos:

La dosificación y el ajuste de dosis deben realizarse de acuerdo con la respuesta clínica. El ajuste de dosis debe comenzar con 25 mg todas las noches durante 1 semana.

Posteriormente, la dosis se deberá aumentar en intervalos de 1 ó 2 semanas en incrementos de 25 ó 50 mg/día, administrados en dos tomas. Si el paciente no es capaz de tolerar el régimen de ajuste, se pueden realizar incrementos menores o a intervalos mayores.

La dosis objetivo inicial para la monoterapia con topiramato en adultos es de 100 mg/día a 200 mg/día dividida en 2 tomas. La dosis diaria máxima recomendada es de 500 mg/día dividida en 2 tomas. Algunos pacientes con formas refractarias de epilepsia han tolerado monoterapia con topiramato a dosis de 1.000 mg/día. Estas recomendaciones de dosificación se refieren a todos los adultos incluyendo los pacientes de edad avanzada en ausencia de alteración renal grave subyacente.

Población pediátrica (niños mayores de 6 años de edad):

La dosificación y el ajuste de dosis en niños deben realizarse en función de la respuesta clínica. El tratamiento en niños mayores de 6 años de edad se debe comenzar con dosis de 0,5-1 mg/kg administrada todas las noches durante la primera semana. Posteriormente, la dosis se debe aumentar a intervalos de 1 ó 2 semanas en incrementos de 0,5 a 1 mg/kg/día, administrada en dos tomas. Si el niño es incapaz de tolerar el régimen de ajuste se pueden realizar incrementos menores o a intervalos mayores.

El rango de dosis objetivo inicial recomendado de Topiramato en monoterapia en niños mayores de 6 años de edad es de 100 mg/día dependiendo de la respuesta clínica (aproximadamente 2,0 mg/kg/día en niños de 6-16 años).

Migraña

Adultos:

La dosis diaria total de Topiramato recomendada en la profilaxis de la migraña en adultos es de 100 mg/día, dividida en dos tomas. El ajuste de la dosis deberá comenzar con 25 mg diarios, administrados por la noche, durante 1 semana. Posteriormente, se aumentará la dosis, a intervalos de 1 semana, en 25 mg/día. Si el paciente no puede tolerar el régimen de ajuste, pueden ampliarse los intervalos de incremento de dosis.

Algunos pacientes pueden experimentar beneficio con una dosis diaria total de 50 mg/día. Hay pacientes que han recibido una dosis diaria total de hasta 200 mg/día. Esta dosis puede ser beneficiosa en algunos pacientes, sin embargo, se recomienda precaución debido a un aumento en la incidencia de reacciones adversas.

Población pediátrica:

Topiramato no está recomendado para el tratamiento o la prevención de la migraña en niños debido a que no hay datos suficientes sobre su seguridad y eficacia.

Recomendaciones generales de dosificación para Topiramato en poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia renal:

En pacientes con función renal alterada ($CLCR \leq 60$ mL/min) Topiramato debe administrarse con precaución ya que el aclaramiento plasmático y renal del Topiramato están reducidos. Los sujetos con insuficiencia renal conocida pueden necesitar un periodo de tiempo mayor para alcanzar el estado estacionario para cada dosis.

En pacientes con insuficiencia renal terminal, debido a que Topiramato se elimina del plasma durante la sesión de hemodiálisis, durante los días en que ésta tenga lugar se debe administrar una dosis suplementaria de Topiramato aproximadamente igual a la mitad de la dosis diaria. Este suplemento de la dosis se debe administrar en dosis divididas, al principio y una vez terminada la sesión de hemodiálisis. Esta dosis suplementaria puede variar en función de las características del equipo de hemodiálisis utilizado.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave topiramato debe administrarse con precaución ya que el aclaramiento de topiramato está reducido.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada con la función renal intacta



 **Q.F. ILSE PONCE G.**
DIRECTOR TÉCNICO
RUT: 12.264.838-9

Q.F. ILSE PONCE GALLARDO
Director Técnico

/mvm