

FOLLETO DE INFORMACION MEDICA

TOPIRAMATO 25-50-100 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-11905/02

Topiramato es un derivado de la D-fructosa que contiene un grupo sulfamato. El mecanismo de acción preciso del topiramato es desconocido, sin embargo, estudios bioquímicos y electrofisiológicos acerca de los efectos de topiramato sobre cultivos de neuronas han revelado tres propiedades que podrían contribuir a la eficacia antiepiléptica de este fármaco:

- Topiramato reduce la duración de las descargas anormales y el número de potenciales de acción dentro de cada descarga. Esto es probablemente secundario a su capacidad de bloquear los canales de sodio sensibles al voltaje.
- Topiramato mejora la actividad del neurotransmisor inhibitorio GABA, aumentando la frecuencia a la cual éste activa los receptores de GABA_A, mejorando su capacidad para inducir el influjo de iones cloruro hacia las neuronas.
- Topiramato inhibe la transmisión excitatoria, antagonizando algunos tipos de receptores glutamato. Específicamente, topiramato antagoniza la capacidad de kainato para activar la kainato/AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico, no-NMDA) subtipo de receptor aminoacídico (glutamato) excitatorio, pero no tiene efecto aparente sobre la actividad de N-metil-D-aspartato (NMDA) en el subtipo de receptor NMDA.

Estos efectos de topiramato son dependientes de la concentración dentro del rango de 1 μ M a 200 μ M.

Topiramato es además un inhibidor de algunas isoenzimas de la anhidrasa carbónica (CAII y CAIV). Este efecto es generalmente débil y parece no tener mayor contribución a su actividad anticonvulsivante.

FARMACOCINÉTICA:

La absorción de topiramato es rápida. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de este fármaco. Generalmente, la unión a las proteínas plasmáticas es baja (13 a 17% sobre el rango de concentración de 1 a 250 mcg/ml).

Topiramato no es extensamente metabolizado. Éste es metabolizado hasta en un 50% en pacientes que reciben concomitantemente tratamiento antiepiléptico con drogas inductoras de las enzimas metabólicas. Se han aislado 6 metabolitos, formados por hidroxilación, hidrólisis y glucuronidación, detectados e identificados en el plasma, orina y heces de humanos. Cada metabolito representa menos del 3% de la radioactividad total excretada, después de la administración de topiramato marcado con C14. Se han evaluado dos metabolitos que conservan en gran parte la estructura de topiramato, sin embargo, los datos indican que poseen poca o ninguna acción anticonvulsivante.

La vida media de eliminación es de 21 horas tras la administración de dosis únicas o múltiples.

El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima es de aproximadamente 2 horas, luego de la administración de una dosis oral de 400 mg. En pacientes con la función renal normal, el estado de equilibrio se alcanza en alrededor de 4 días.

En humanos, la principal ruta de eliminación de topiramato inalterado y de sus metabolitos es la vía renal (aproximadamente un 70% de la dosis administrada es eliminada en forma inalterada). Hay evidencias de reabsorción tubular renal de topiramato. Esto está sustentado por estudios realizados en ratas, donde topiramato se administró conjuntamente con probenecid y se observó un incremento significativo del clearance renal de topiramato. El clearance plasmático en humanos es de aproximadamente 20 a 30 ml/min después de la administración oral.

Topiramato exhibe una baja variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas, por lo tanto, tiene una farmacocinética predecible. La farmacocinética de topiramato en voluntarios sanos es lineal con un clearance plasmático que permanece constante y un área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo que aumenta en forma proporcional a la dosis, en un rango de dosis oral única entre 100 y 400 mg. Los pacientes con función renal normal requieren 4 a 8 días para alcanzar las concentraciones plasmáticas al estado de equilibrio. La C_{max} promedio después de dosis orales múltiples de 100 mg dos veces al día, administradas a voluntarios sanos, fue de 6,76 mcg/ml. Después de la administración de dosis múltiples de 50 y 100 mg de topiramato 2 veces al día, la vida media de eliminación plasmática promedio fue de 21 horas aproximadamente.

La administración concomitante de dosis múltiples de topiramato, 100 a 400 mg dos veces al día, con fenitoína o carbamazepina, lleva a un aumento de las concentraciones plasmáticas de topiramato proporcionales a la dosis administrada. El clearance plasmático y renal de topiramato disminuye en pacientes con la función renal deteriorada ($CL_{CR} < 60$ ml/min). El clearance plasmático disminuye en pacientes con enfermedad renal terminal y en pacientes con daño hepático moderado a severo, en cambio, se mantiene inmodificable en personas de edad avanzada en ausencia de una patología renal subyacente. En consecuencia, se esperan concentraciones plasmáticas más elevadas de topiramato al estado de equilibrio, para una dosis administrada en pacientes con disfunción renal, en comparación con aquellos con función renal normal. Topiramato se elimina eficazmente del plasma mediante hemodiálisis.

INDICACIONES:

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

POSOLOGIA:

Vía de administración: Oral. Este medicamento se puede administrar con o sin los alimentos.

Dosis habitual en adultos:

Anticonvulsivante: 400 mg al día, administrados en dos dosis divididas. Se recomienda iniciar la terapia con una dosis baja de 50 mg/día durante la primera semana, administrados en una sola dosis nocturna, aumentándola progresivamente con incrementos semanales de 50 mg/día (divididos en dos dosis) hasta alcanzar la dosis efectiva. El ajuste de dosis se debe regular mediante un seguimiento clínico. No es necesario controlar las concentraciones plasmáticas para optimizar la terapia con topiramato.

Una dosis diaria de 200 mg tiene efectos inconsistentes y es menos efectiva que 400 mg/día. Dosis superiores a 400mg/día no han demostrado mejoría en las respuestas.

En pacientes con disfunción renal, se recomienda administrar la mitad de la dosis usual en adultos. Estos pacientes pueden requerir un tiempo más prolongado para alcanzar las concentraciones al estado de equilibrio para cada dosis. Similarmente, los pacientes con disfunción hepática pueden alcanzar concentraciones plasmáticas más altas de topiramato, por lo cual podría ser necesario un ajuste de la dosis.

Las recomendaciones generales sobre dosificación se aplican a todos los adultos, incluyendo los ancianos, en ausencia de disfunción renal subyacente.

En pacientes sometidos a hemodiálisis, topiramato es eliminado del plasma a una velocidad 4 a 6 veces mayor que en individuos normales. Los períodos prolongados de diálisis pueden disminuir las concentraciones de topiramato por debajo de los niveles requeridos para mantener el control de las crisis convulsivas. Para evitar un rápido descenso de las concentraciones plasmáticas de topiramato durante la hemodiálisis, puede ser requerida una dosis suplementaria de este medicamento. Se debe considerar la duración de la diálisis, la velocidad de aclaramiento del sistema de diálisis empleado y el clearance renal efectivo de topiramato en el paciente dializado, con el objeto de realizar los ajustes de dosis necesarios.

Límite de prescripción en adultos= 1.600 mg/día.

Dosificación:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 2 años.

Adultos (niños mayores de 2 años de edad) 500 mg/día. La dosis debe ser incrementada en 25 mg la noche durante la primera semana y luego, realizar incrementos de 1 a 2 mg/kg/día administrados en dos dosis divididas a intervalos de 1 ó 2 semanas hasta alcanzar una dosis efectiva.

EL ENVASE DE VIAL

CONTRAINDICACIONES:

Su uso se encuentra contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al topiramato.

Embarazo y lactancia

Niños menores de 12 años

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- La seguridad y eficacia de topiramato en niños menores de 12 años no han sido establecidas.
- La suspensión de la terapia debe realizarse en forma gradual, con el fin de minimizar el riesgo potencial de un aumento de la frecuencia de las crisis. En los estudios clínicos realizados en adultos, las dosis se redujeron en 100 mg/día a intervalos semanales. En algunos pacientes, esta reducción se hizo con mayor rapidez y sin complicaciones.
- La principal vía de eliminación de topiramato inalterado y sus metabolitos es la vía renal, por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de dosis en los pacientes con disfunción renal. La eliminación renal depende de la función renal y es independiente de la edad. Aquellos pacientes con daño renal moderado o severo pueden tardar 10 a 15 días en alcanzar las concentraciones plasmáticas al estado de equilibrio, en comparación con los pacientes con una función renal normal, que tardan de 4 a 8 días.

- En forma general, el ajuste de la dosis debe realizarse en base a la respuesta clínica (por ejemplo, control de los síntomas, prevención de efectos colaterales), tomando en cuenta que los pacientes con la función renal alterada pueden requerir un tiempo más prolongado para alcanzar las concentraciones al estado de equilibrio para cada dosis.
- Algunos pacientes, especialmente aquellos con predisposición a las nefrolitiasis, pueden encontrarse frente a un mayor riesgo para la formación de cálculos renales. Con el fin de reducir este riesgo, se recomienda una adecuada hidratación. Los factores de riesgo para la nefrolitiasis incluyen: antecedentes de formación de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo pueden predecir realmente la formación de cálculos durante el tratamiento con topiramato. Además, los pacientes que tomen concomitantemente otra medicación que se asocie con la nefrolitiasis pueden aumentar el riesgo de la misma.
- Este medicamento se debe administrar con precaución en pacientes que presenten la función hepática deteriorada, ya que el clearance de topiramato puede ser disminuido.
- En aquellos pacientes que experimentan una pérdida de peso durante el tratamiento, se debe considerar la administración de un suplemento dietario o incrementar la ingesta de alimentos.
- Se debe tener precaución al realizar actividades que requieran alerta mental, como conducir un vehículo o manejar maquinarias, ya que este medicamento puede producir mareos, somnolencia o visión borrosa.
- Embarazo: Al igual que otras drogas antiepilépticas, topiramato resultó ser teratogénico en ratones, ratas y conejos. En ratas, la droga atraviesa la barrera placentaria. No se han llevado a cabo estudios con topiramato en mujeres embarazadas, no obstante, este medicamento podría ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto.
- Lactancia: Topiramato es excretado en la leche de ratas durante el período de lactancia. Se desconoce si la droga es excretada en la leche humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en leche materna, se debe considerar discontinuar la lactancia o el uso del medicamento, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

INTERACCIONES:

- Efectos de topiramato sobre otros antiepilépticos: La administración concomitante de topiramato con otros antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) no tiene efecto sobre sus concentraciones plasmáticas al estado de equilibrio, excepto en algunos pacientes, en los cuales la combinación de topiramato y fenitoína dio como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína. En consecuencia, deben controlarse los niveles plasmáticos de fenitoína de cualquier paciente que tome este fármaco y presente síntomas o signos clínicos de toxicidad.
- Efectos de otros antiepilépticos sobre topiramato: Tanto fenitoína como carbamazepina disminuyen las concentraciones plasmáticas de topiramato. La adición o retiro de fenitoína o carbamazepina a la terapia con topiramato puede provocar la necesidad de un ajuste de dosis de este último. Este ajuste debe realizarse, teniendo en cuenta los efectos clínicos.

La adición o retiro de ácido valproico no produce cambios clínicamente significativos sobre las concentraciones plasmáticas de topiramato y, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de este último.

- Fenitoína: El AUC de fenitoína fue inalterado, modificado en menos del 10% o aumentado en un 25%, mientras que el AUC de topiramato fue disminuido en un 48% cuando ambos medicamentos fueron administrados concomitantemente durante estudios clínicos controlados. El aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína generalmente ocurrieron en pacientes que recibían dosis de fenitoína dos veces al día.
- Carbamazepina: El AUC de carbamazepina fue inalterado o modificado en menos del 10%, mientras que el AUC de topiramato fue disminuido en un 40% cuando ambos medicamentos fueron administrados concomitantemente durante estudios clínicos controlados.
- Ácido valproico: El AUC del ácido valproico fue disminuido en un 11%, mientras que el AUC de topiramato fue disminuido en un 14% cuando ambos medicamentos fueron administrados concomitantemente durante estudios clínicos controlados.
- Alcohol o medicamentos depresores del SNC: La administración concomitante con topiramato puede incrementar la depresión del SNC.
- Contraceptivos orales que contienen estrógenos: La eficacia de algunos contraceptivos orales puede ser afectada por topiramato, debido a la disminución de los niveles plasmáticos del componente estrogénico. Las pacientes deberían ser instruidas para informar cualquier cambio en su patrón de sangramiento.
- Digoxina: En un estudio de dosis única, el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo (AUC) de digoxina disminuyó un 12% debido a la administración concomitante de topiramato. La importancia clínica de esta observación no ha sido establecida. Cuando se agrega o retira la terapia con topiramato a pacientes que reciben digoxina, debe prestarse especial atención al control rutinario de la digoxina plasmática.
- Inhibidores de la anhidrasa carbónica, tales como acetazolamida y diclorfenamida: El uso concurrente con topiramato puede aumentar el riesgo de nefrolitiasis. Se aconseja evitar la ingesta de este tipo de agentes durante el tratamiento con topiramato.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que necesitan atención médica son las siguientes:

- Incidencia más frecuente: Astenia (cansancio o debilidad inusuales); ataxia (torpeza al caminar o tambaleo); confusión; dificultad con la concentración o atención; diplopía u otros problemas de la visión; mareos; dismenorrea u otros cambios menstruales; fatiga; problemas de memoria; nerviosismo; nistagmos (movimientos incontrolados de los ojos); parestesia (sensaciones de dolor, adormecimiento u hormigueo); retardo psicomotor (retardo generalizado de la actividad física y mental), somnolencia; problemas de lenguaje.
- Incidencia menos frecuente: Dolor abdominal; anorexia; escalofríos; gingivitis; hipoestesia (disminución de las sensaciones de percepción); cambios mentales o del estado de ánimo, incluyendo agresión, agitación, apatía, irritabilidad y depresión mental; faringitis, pérdida de peso.

- Incidencia rara: Anemia (palidez; cansancio o debilidad inusuales); conjuntivitis; disnea; edema; epistaxis; dolor ocular; hematuria; impotencia o disminución de la libido; prurito; cálculos renales; rash cutáneo; tinnitus; problemas urinarios, incluyendo disuria, frecuencia urinaria e incontinencia.

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

- Incidencia más frecuente: Dolor de mamas en las mujeres; náuseas; tremor.
- Incidencia menos frecuente: Dolor de espalda; dolor en el pecho; constipación; dispepsia; bochornos; aumento de la sudoración; dolor de las piernas; cambios en la sensación del sabor.

SOBREDOSIS:

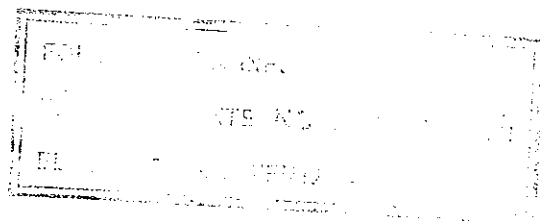
Los síntomas de la sobredosis son desconocidos, pero podrían incluir somnolencia severa, problemas de coordinación, temblores, confusión, dificultad para hablar y náuseas.

Tratamiento de la sobredosis:

- Disminución de la absorción: Si la ingestión es reciente, el estómago debe ser vaciado inmediatamente por lavado gástrico o inducción de la emesis. Debido a que el carbón activado no adsorbe el topiramato in vitro, su uso en la sobredosis no es recomendado.
- Mejoría de la eliminación: La hemodiálisis es un efectivo medio de remoción de topiramato desde el cuerpo. No obstante, en casos de sobredosificación aguda, incluyendo dosis superiores a 20 g, la hemodiálisis no ha sido necesaria.
- Tratamiento de soporte: Cuando sea necesario, se debe instaurar un tratamiento de soporte adecuado.

PRESENTACION:

Estuche que contiene X comprimidos recubiertos



ALMACENAMIENTO:

Mantener en un lugar fresco, seco, al abrigo de la luz y fuera del alcance de los niños.

BIBLIOGRAFIA

- "Martindale, The Extra Pharmacopoeia", James E.F. Reynolds, 31th Edition, The Royal Pharmaceutical Society, London, 1996, p.360-361.
- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional, 21st Edition Vol. I, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2001, p.2884-2887.
- "USP DI, Advice for the Patient", 21st Edition, Vol. II, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2001, p. 1453 – 1455.
- "AHFS Drug Information", Gerald K. McEvoy, Eds. The American Society of Health-System Pharmacists, Inc., Bethesda, U.S.A., 2000, p. 1999-2001.
- "Physicians' Desk Reference", 54th Edition, Eds. Medical Economics Company, Inc., Montvale, New Jersey, U.S.A., 2000, p. 2212-2216.

