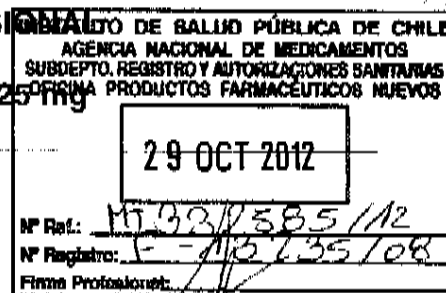


FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOPICTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg
 Topiramato



COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Topiramato

25 mg - 50 mg - 100 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Lactosa supertab, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry Blanco, Oxido de hierro amarillo

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA

Antiepiléptico

ACCIÓN (FARMACOLOGÍA Y/O TERAPÉUTICA A LOS MODOS DE ACCIÓN DEL MEDICAMENTO EN EL HOMBRE)

TOPIRAMATO es una nueva droga antiepiléptica (AED), disponible ahora para uso en muchos países. Estudios pre-clínicos in vivo e in vitro indican que TPM = TOPIRAMATO, presenta muchos mecanismos de acción y sugieren un amplio espectro de actividad anticonvulsiva. En humanos, TPM exhibe un perfil farmacocinético favorable, incluyendo absorción rápida, prolongada duración de acción y mínima interacción con otras AEDs.

Estudios preclínicos indican que TPM presenta por lo menos cuatro mecanismos de acción que pueden contribuir a su actividad anticonvulsivante.

Bloqueo de los canales Na⁺ dependientes del voltaje:

Las concentraciones micromolares de TPM redujeron la duración y los potenciales de frecuencia de acción asociados con el estallido repetitivo sostenido en neuronas cultivadas de hipocampo de rata que despliegan actividad espontánea. TOPIRAMATO también bloqueó los potenciales de acción inducidas por corrientes eléctricas despolarizantes.

Potenciación de GABA:

En células granulares cerebelares murinas cultivadas, las concentraciones micromolares de TPM en combinación con ácido gamma-aminobutírico (GABA) de cloruro estimulado a las neuronas con agotamiento de cloruro comparado con GABA solo (es decir, neurotransmisión inhibitoria aumentada). El efecto de TPM sobre los GABAA no estaba bloqueado por el antagonista benzodiazepínico flumazenil, sugiriendo que un sitio modulador nuevo o una no-benzodiazepina está comprometido.

El antagonismo de un subtipo kainato del receptor glutamato:

En otros estudios, TPM produjo reducciones dependientes de la concentración en corrientes hacia el interior evocadas por kainato (corrientes excitatorias en las neuronas

**FOLLETO DE INFORMACION
 AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOPICTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg
Topiramato

cultivadas del hipocampo, sin afectar la actividad de los receptores de glutamato del subtipo n-metil.d-aspartato (NMDA) los modulados por benzodiazepinas.

Inhibición de anhidrasa carbónica eritrocítica:

La mitad sulfamato de topiramato es estructuralmente similar al inhibidor de anhidrasa carbónica-acetazolamida, pero la potencia de TPM como inhibidor de la anhidrasa carbónica eritrocítica es mucho más baja que la de la acetazolamida. In vitro, TPM no parece ejercer un efecto anticonvulsivante a través de la inhibición de anhidrasa carbónica.

Estudios preclínicos in vivo:

Eficacia:

Topiramato bloqueó las convulsiones máximas por electroshock (MTS) en ratas y ratones fueron bloqueadas con potencia similar a la de fenitoína (PHT), carbamazepina (CBZ), fenobarbital (PB) y acetazolamida. En el test de pentilenetetrazol subcutáneo, el topiramato, al igual que PHT, fueron inefectivos o sólo débilmente efectivos en ratones y ratas, pero aumentaron el umbral aumentado de convulsiones en respuesta a una infusión intravenosa de pentilenetetrazol en ratones.

TOPIRAMATO fue efectivo en inhibir o bloquear las convulsiones en otros cuatro modelos de epilepsia en roedores, incluso convulsiones que prendieron en amígdalas en ratas; convulsiones clónicas inducidas por sonido en el ratón DBA/2, convulsiones tónicas y de tipo-ausencia en la rata espontáneamente epiléptica, y convulsiones en un modelo de rata de epilepsia post-traumática. Este perfil de actividad en modelos experimentales de epilepsia sugiere que el topiramato puede poseer un amplio espectro de acción terapéutica.

DESTINO EN EL ORGANISMO (FARMACOCINÉTICA)

En adultos, TPM presenta una farmacocinética lineal con baja variabilidad inter-sujeto. Es rápidamente absorbido del tracto gastrointestinal, y presenta una biodisponibilidad estimada de 81-95%. El volumen de distribución de TPM oscila entre 0.6 a 0.8 L/kg, lo que es consistente con una distribución a agua corporal total. Para la mayoría de los pacientes, el 90% de la máxima concentración en plasma (Cmax) es alcanzada en el plazo de 2 horas después de la administración oral, con una variación dosis-dependiente de 1.4 a 4.3horas. Los valores medios para Cmax y el área debajo de la curva concentración-tiempo (AUC) reflejan la absorción y excreción de la droga, aumenta linealmente con respecto a la dosis en adultos. Topiramato puede ser administrado sin considerar el alimento.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**TOPICTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg****Topiramato**

La excreción renal es una importante ruta para la eliminación de TPM. Por lo menos el 51% de la dosis es excretada por riñón. En adultos, los valores de vida media de eliminación ($t_{1/2}$) para TPM calculados a partir de plasma (media 21,5 horas) y urinaria (media 18.5 horas), parece ser independiente de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal (excreción de creatinina <30 mL/min/1.73 m²) ocurre un incremento aproximadamente doble de la AUC y $t_{1/2}$. Por ello, los adultos con insuficiencia renal pueden requerir dosajes reducidos de TPM. Topiramato no es ampliamente metabolizado y es escasamente combinado con proteínas plasmáticas (9-17%).

Topiramato no presentó efectos clínicamente significativos sobre las concentraciones en plasma de CBZ, VPA, o PB, pero redujo la excreción de PHT en algunos pacientes. No se dispone de estudios relativos a los efectos de TPM sobre felbamato (FBM), lamotrigina (LTG). Por el contrario la administración de AEDs concomitante puede afectar las concentraciones de TPM en plasma.

La discontinuación de AED inductora de enzima (CBZ y PHT) resultó en valores de estado constante medio, apreciablemente más altos para TPM. Por otra parte, la administración simultánea de TPM y VPA (un inhibidor de enzimas hepáticas) resultaron en valores ligeramente más altos (17%) para la C_{max} de TPM y AUC.

Topiramato reduce los niveles de etinil estradiol en suero en aproximadamente un 30%, sin afectar los niveles de noretindrona, sugiriendo que TPM reduce la efectividad de contraceptivos orales de baja dosis en administración concomitante. La co-administración de TPM y digoxina en adultos sanos, resultó en una pequeña reducción de la C_{max} de digoxina (16%) y AUC (12%).

La aparente excreción oral de digoxina aumentó en un 13%, sin un cambio correspondiente de la excreción renal, sugiriendo que TPM afecta la disponibilidad sistémica de digoxina.

Se estudió la farmacocinética de topiramato en niños y adolescentes epilépticos (con edades entre 4-17 años) en un ensayo de pacientes externos de un sólo centro. Los pacientes recibieron dosis orales de TPM (hasta 9 mg/kg/día) como terapia adjunta, además del régimen standard de AED. Como en adultos, la farmacocinética fue lineal en niños y la excreción plasmática no fue afectada por la dosis de TPM. Comparado con adultos, los valores de excreción fueron un 54% más altos en niños cuando TPM fue administrado en presencia de drogas inductoras de enzimas. Debido a que la excreción global de TPM fue aproximadamente un 50% mayor en niños que en adultos, para cualquier dosis basada en peso (mg/kg), concentraciones plasmáticas de TPM en estado constante sería pronosticada como ser un 33% más bajo en niños que en adultos.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOPICTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg
Topiramato

En un grupo de 5 infantes (edades de 23.5-29.5 meses) con espasmos infantiles refractarios, la excreción plasmática media fue levemente más alta que la informada para niños y adolescentes y fue más alta en infantes que recibieron AEDs inductora de enzimas, en forma concomitante, que en aquellos que recibieron AEDs concomitante. No inductora de enzimas.

Eficacia Clínica de Topiramato y Toxicidad en Adultos:

Convulsiones de inicio parcial en adultos:

Topiramato ha sido ampliamente estudiado como terapia adjunta en adultos con convulsiones refractarias de inicio parcial, con generalización secundaria o sin ella. Seis ensayos doble ciego, controlados a placebo realizados en USA y EUROPA (abarcando 743 pacientes) demostraron que la terapia adjunta con TPM mejora el control de las convulsiones en adultos con convulsiones parciales refractarias.

Monoterapia con Topiramato en Adultos:

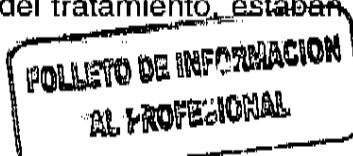
La utilidad de TPM como monoterapia fue evaluada en un estudio de centro único, a doble ciego a 48 pacientes adultos con convulsiones recurrentes de inicio parcial. Una dosis mínimamente efectiva, propuesta de TPM 100 mg/día fue comparada con una dosis TPM alta propuesta de 1000 mg/día después de la discontinuación de AEDs antecedentes. Durante la fase doble ciego del estudio, que consiste de una conversión de 5 semanas y una monoterapia (periodo de 11 meses), los pacientes podían ya no participar del ensayo si ocurría un significativo deterioro por convulsiones.

El efecto del tratamiento, definido en términos de tiempo para salir, favoreció significativamente al grupo TPM 1,000 mg/día ($p = 0,002$), recibiendo el 54% de los pacientes 1,000 mg/día TPM vs. 17% de los que recibían TPM 100 mg/día completando el doble tratamiento sin empeoramiento significativo del control de convulsiones. Entre los pacientes que completaron 16 semanas de tratamiento doble, incluso 11 semanas con monoterapia TPM, el 23% del grupo TPM de dosis alta, pero ninguno del grupo TPM de dosis baja estaban libres de convulsiones durante la duración del estudio. El estudio indica que TPM es seguro y efectivo como monoterapia en adultos, después de su sustitución de AEDs standard.

Topiramato Perfil de Efectos Secundarios en Adultos:

En adultos se elaboró un perfil de efectos adversos emergentes del tratamiento con TPM en base a información de cinco ensayos doble ciego, controlados a placebo, que incluyeron 360 pacientes tratados con TPM con 200, 1000 mg/día.

En estos estudios, TPM fue usado siempre como terapia adjunta. Los efectos adversos más comúnmente informados emergentes del tratamiento, estaban relacionados con el



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TOPICTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

Topiramato

SNC, y la mayor parte fue valorada como leve a moderada. En los cinco ensayos, los hechos adversos considerados como relacionados con la medicación en estudio, han ocurrido en por lo menos el 5% de los pacientes tratados con TPM, incluyeron ataxia, insuficiente concentración, confusión, vértigo, fatiga, parestesia, somnolencia y pensamientos anormales.

TABLA 1– Incidencia de hechos adversos más comunes emergentes del tratamiento en adultos por dosaje asignado de topiramato en cinco ensayos agregados, doble ciego, controlados a placebo.

Hecho	Dosaje asignado de topiramato (mg/día)					
	Placebo (n = 174)	200 (n = 45)	400 (n = 68)	600 (n = 124)	800 (n = 76)	1000 (n = 47)
Vértigo	13.2	35.6	22.1	31.5	31.6	40.4
Fatiga	15.5	13.3	17.6	31.5	48.7	31.9
Diplopia	6.3	8.7	19.1	8.1	18.4	29.8
Nistagmo	11.5	17.8	13.2	10.5	15.8	27.7
Somnolencia	10.3	26.7	26.5	16.9	19.7	27.7
Confusión	5.2	8.9	14.7	17.7	14.5	27.7
Pensamientos anormales	2.3	20.0	11.8	29.0	27.6	25.5
Ataxia	7.5	20.0	22.0	16.9	15.8	21.3
Anorexia	3.4	4.4	4.4	8.1	9.2	21.3
Insuficiente Concentración	1.1	11.1	8.8	12.1	14.5	21.3
Cefalea	25.9	28.9	25.0	29.8	25.0	17.0

Eficacia Clínica y Toxicidad de Tpm en Niños:

Si bien la incidencia de epilepsia es más alta en niños que en adultos, la seguridad y eficacia de nuevas AEDs son investigadas, típicamente, primero en adultos. Después de haber establecido la eficacia y tolerabilidad de TPM en adultos, dos estudios aleatorios, a placebo investigaron su perfil clínico como terapia adjunta en dos niños con epilepsia.

Estos estudios demostraron que TPM es eficaz y bien tolerado como terapia agregada en niños con convulsiones de inicio parcial y síndrome Lennox – Gastaut.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOPICTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg
Topiramato

TABLA 2 – Incidencia de los efectos adversos mas comunes emergentes del tratamiento en ensayos controlados a placebo, agregados de topiramato en niños (\leq 16 años de edad)*.

Sistema corporal/hechos adversos	Placebo (n = 101)	Topiramato (n = 98)
Organismo en su totalidad: Trastornos generales		
Fatiga	5.0	16.3
Lesión	12.9	14.3
Trastornos del sistema nervioso central y periférico:		
Anormalidad de la marcha	5.0	8.2
Ataxia	2.0	6.1
Hipercinosis	4.0	5.1
Trastornos del sistema gastrointestinal:		
Náuseas	5.0	6.1
Aumento de saliva	4.0	6.1
Constipación	4.0	5.1
Trastornos metabólicos y nutricionales:		
Reducción ponderal	1.0	9.2
Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de coagulación:		
Púrpura	4.0	0.2
Trastornos psiquiátricos:		
Somnolencia	15.8	25.5
Anorexia	14.9	24.5
Nerviosismo	6.9	14.3
Trastornos de personalidad* (problemas de conducta)	8.0	11.2
Dificultad con concentración /atención	2.0	10.2
Reacción agresiva	4.0	9.2
Insomnio	6.9	8.2
Dificultad de la memoria, no especificada	0.0	5.1
Trastornos del mecanismo de resistencia		
Infección viral	3.0	7.1
Trastornos del sistema respiratorio		
Neumonía	1.0	5.1

Los pacientes en estos ensayos agregados estaban recibiendo 1 ó 2 AEDs además de TPM o placebo. Los valores representan el porcentaje de pacientes que informaron sobre un hecho adverso dado. Los pacientes pueden haber informado sobre más de un hecho adverso durante el estudio y pueden ser incluidos en más de una categoría de hechos adversos. Los hechos adversos informados en por lo menos 5% de los pacientes tratados con TPM 6 mg/kg/día y era más común que en pacientes tratados con placebo.

Perfil de Efecto Colateral en Niños:

El perfil de seguridad de TPM en niños es similar al de los adultos (Tabla 2). Los resultados de ensayos controlados a placebo usando TPM como terapia adjunta en niños de 16 años o menores indican que los efectos adversos más comúnmente informados fueron somnolencia, anorexia, fatiga y nerviosismo. La menor velocidad de titulación con TPM (es decir, aumentos con intervalos de dos semanas) usados en

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**TOPICTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

Topiramato

algunos de estos estudios pediátricos pueden haber resultado en menor frecuencia de hechos adversos que los observados con la velocidad de titulación más rápida en muchos de los estudios en adultos. Durante la porción doble ciego de los estudios controlados a placebo que incluían a niños, el uso de TPM no resultó en discontinuación alguna debida a un hecho adverso.

En ensayos controlados a placebo incluyendo a niños que recibieron una dosis "objetivo" de TPM de alrededor de 6 mg/kg/día, los hechos adversos que ocurrieron a una frecuencia 5% mayor en niños tratados con TPM que en niños a placebo fueron fatiga, somnolencia, anorexia, nerviosismo, dificultad para concentrarse/prestar atención, dificultad de la memoria, reacción agresiva y reducción ponderal.

Conclusión:

TOPIRAMATO es un agente efectivo para el tratamiento de un amplio espectro de tipos de convulsiones en adultos y en niños. TPM exhibe un perfil farmacocinético favorable que incluye rápida absorción, prolongada duración de acción y mínima interacción con otros AEDs. En estudios en adultos, TPM fue efectivo y bien tolerado como terapia adjunta en pacientes con convulsiones refractarias de inicio parcial, con generalización secundaria o sin ella. TPM también demostró eficacia y seguridad como monoterapia en pacientes con convulsiones refractarias de inicio parcial y como terapia adjunta en adultos y niños con convulsiones tónico-clónicas generalizadas de origen no-focal. TPM fue efectivo y bien tolerado en convulsiones de inicio parcial y ataques asociados con el síndrome Lennox-Gastaut. Los resultados de un estudio piloto en pacientes con síndrome de West indican que TPM también puede ser efectivo y seguro en esta población. Globalmente, TPM también puede ser efectivo y seguro en esta población. Globalmente, TPM ha surgido como una nueva AED en el campo de la epilepsia en adultos y en la pediátrica.

INDICACIONES Y USOS CLINICOS:

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

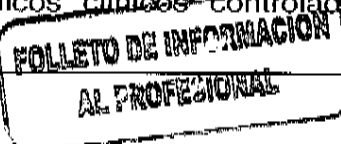
Tratamiento preventivo de la migraña en adultos.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

Hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de los componentes del producto.

INTERACCIONES:**Drogas antiepilépticas:**

Las potenciales interacciones entre topiramato y drogas antiepilépticas standard fueron determinadas en estudios farmacocinéticos clínicos controlados en pacientes con



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOPICTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg
 Topiramato

epilepsia. El efecto de estas interacciones sobre la AUC plasmática media está resumido en la Tabla III.

En la Tabla III, la segunda columna (concentración DAE) describe lo que sucede a la concentración de DAE enumerada en la primera columna cuando se agrega topiramato.

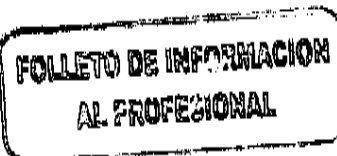
La tercera columna, concentración de topiramato (DAE) describe como la co-administración de una droga enumerada en la primera columna modifica la concentración de topiramato en encuadres experimentales cuando topiramato fue administrada solo.

Tabla III – Resumen de Interacciones DAE con Topiramato

DAE Co-Administrado	Concentraciones DAE	Conc. de Topiramato
Fenitoína	NC o aumento del 25%*	Disminución del 48%
Carbamacepina (CBZ)	NC	Disminución del 40%
CBZ epóxido +	NC	NE
Ac. Valpróico	Disminución del 11%	Disminución del 14%
Fenobarbital	NC	NE
Primidona	NC	NE

DAE (Drogas Anticonvulsivantes)

- * : La concentración en plasma aumentó un 25% en algunos pacientes, por lo general aquellos con un régimen de dosaje bid de fenitoína.
- + : No es administrado pero es un metabolito activo de la carbamazepina.
- NC : Cambio menor al 10% en la concentración plasmática.
- AED : Droga antiepiléptica.
- NE : No evaluada.



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 prestar atención especial a la monitorización rutinaria de la digoxina en suero cuando se administre o se retire topiramato.

Depresores del SNC:

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**TOPICTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**
TopiramatoContraceptivos orales:

En un estudio de interacción farmacocinética con contraceptivos orales usando un producto de combinación conteniendo noretindrona y etinil estradiol, topiramato no afectó significativamente la excreción de noretindrona. La excreción oral media de etinil estradiol en dosis de 800 mg/día fue aumentada en un 47% (variación 13-107%). La exposición total media al componente estrogénico se redujo en un 18%, 21% y 30% en dosis diarias de 200, 400 y 800 mg/día, respectivamente. Por ello, la eficacia de los contraceptivos orales puede estar comprometida por topiramato. Los pacientes que toman contraceptivos deben informar sobre cualquier cambio de sus modelos de sangrado. El efecto de contraceptivos orales sobre la farmacocinética de topiramato es desconocido.

Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica:

El uso concomitante de topiramato, un inhibidor débil de anhidrasa carbónica, con otros inhibidores de anhidrasa carbónica, a saber, acetazolamida o diclorfeniramina, pueden crear un entorno fisiológico que incrementa el riesgo de formación de litiasis renal, debiendo ser por lo tanto evitado.

Otros:

Topiramato cuando se utiliza concomitantemente con otros agentes que predispongan a la nefrolitiasis, pueden aumentar el riesgo de ésta. Mientras que se utilice topiramato se deben evitar los agentes de esta naturaleza, que pueden crear un entorno fisiológico que aumente el riesgo de formación de cálculos.

Embarazo y Lactancia:

En caso estrictamente necesario antes de suministrar topiramato, el médico debe evaluar la relación riesgo beneficio.

Como con otros fármacos antiepilépticos, topiramato fue teratogénico en ratones, ratas y conejos. En ratas, topiramato atraviesa la barrera placentaria.

Topiramato se excreta en la leche de ratas lactantes. Se desconoce si el topiramato se excreta en leche materna. Dada la gran cantidad de medicamentos excretados a través de la leche materna, el médico evaluará suspender la lactancia o interrumpir el tratamiento.

En experiencia de post comercialización se han declarado casos de hipospadias en recién nacidos varones expuestos en útero materno a topiramato, con o sin otros antiepilépticos.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOPICTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg
Topiramato

PRECAUCIONES EN EL USO:

General:

Los antiepilépticos, incluido topiramato, deben retirarse de forma gradual con el fin de minimizar el riesgo potencial de un aumento de la frecuencia de las crisis. En los ensayos clínicos realizados en adultos, se disminuyó la dosis en 100 mg/día e intervalos semanales. En algunos pacientes la supresión del tratamiento se realizó de forma más rápida y sin complicaciones.

La vía principal de eliminación para el topiramato inalterado y sus metabolitos es la vía renal y es independiente de la edad. Los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa pueden tardar de 10 a 15 días en alcanzar concentraciones plasmáticas estables, en comparación con los pacientes con una función renal normal que tardan de 4 a 8 días.

Como con todos los pacientes, el ajuste de la dosis se debe hacer en base a un seguimiento clínico (es decir, control de la ausencia de efectos secundarios), teniendo en cuenta que los pacientes con la función renal alterada pueden necesitar un período de tiempo mayor para alcanzar la concentración estable para cada dosis.

Litiasis renal:

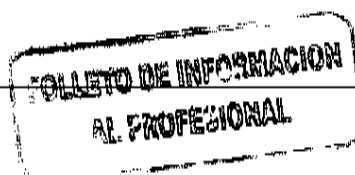
Algunos pacientes, especialmente aquellos que tienen predisposición a la nefrolitiasis, pueden ver aumentado el riesgo de la formación de cálculos. Con el fin de reducir este riesgo se recomienda una hidratación adecuada.

La incidencia de formación de litiasis entre los pacientes tratados con topiramato fue más alta en hombres. La litiasis renal también ha sido informada en pacientes pediátricos. Una explicación relacionada con la asociación de topiramato y litiasis renal puede residir en el hecho que topiramato es un inhibidor débil de anhidrasa carbónica.

Los inhibidores de anhidrasa carbónica (acetazolamida), favorecen la formación de cálculos al reducir la excreción de citrato urinario y por el aumento del pH. El uso concomitante de topiramato con otros inhibidores de anhidrasa carbónica o potencialmente en pacientes que reciben una dieta cetogénica, pueden crear un entorno fisiológico que aumenta el riesgo de formación de litiasis renal, debiendo ser por ello evitados.

Parestesia:

La parestesia que es un efecto asociado en algunos casos con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica, puede llegar a ser un efecto común en el uso del topiramato.



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TOPICTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg
 Topiramato
Insuficiencia hepática:

Topiramato debe administrarse con precaución en pacientes que presentan la función hepática deteriorada ya que puede verse disminuido su aclaramiento.

Insuficiencia renal:

Debe tenerse en cuenta que la principal vía de eliminación del topiramato es la renal.

Pérdida de peso:

En pacientes que experimentan una pérdida de peso durante el tratamiento se debe considerar la administración de un suplemento dietético o incrementar la ingesta de alimentos.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con topiramato y no relacionados con la dosis se presentan en la Tabla IV.

Tabla IV: Reacciones adversas en adultos medicados con topiramato observados en una proporción mayor al 1%.

Reacciones Adversas	Dosis 200 - 400 (n = 183)	Dosis 600 - 1000 (n = 414)
Organismo en su totalidad - Trastornos generales		
Fatiga	15%	30%
Astenia	6%	3%
Dolor de espalda	5%	3%
Dolor de pecho	4%	2%
Síntomas de tipo influenza	3%	4%
Dolor de pierna	2%	4%
Tufores de calor	2%	1%
Alergia	2%	3%
Edema	2%	1%
Olor corporal	1%	0%
Rigores	1%	<1%
Trastornos del SNC y periférico		
Vértigo	25%	32%
Ataxia	16%	14%
Trastornos del habla y problemas relacionados	13%	11%
Parestesia	11%	19%
Nistagmo	10%	11%
Temblor	9%	9%
Problemas del lenguaje	6%	10%
Coordinación anormal	4%	4%
Hipoestesia	2%	1%
Marcha anormal	3%	2%
Contracciones musculares anormales	2%	2%
Lstupor	2%	1%
Vértigo	1%	2%
Trastornos del sistema gastrointestinal		

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOPICTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg
 Topiramato

Náuseas	10%	12%
Dispepsia	7%	6%
Dolor abdominal	6%	7%
Constipación	4%	3%
Gastroenteritis	2%	1%
Sequedad bucal	2%	4%
Gingivitis	1%	1%
Trastornos gastrointestinales	1%	0%
Trastornos auditivos y vestibulares		
Reducción de la audición	2%	1%
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Reducción ponderal	9%	13%
Trastornos del sistema músculo-esquelético		
Mialgia	2%	2%
Dolor esquelético	1%	0%
Trastorno de plaquetas, sangrado y coagulación		
Epistaxis	2%	1%
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	29%	28%
Nerviosismo	16%	19%
Entretardamiento psicomotor	13%	21%
Dificultad con la memoria	12%	14%
Anorexia	10%	12%
Confusión	11%	14%
Depresión	5%	13%
Dificultad con la concentración/atención	6%	14%
Problemas de humor	4%	9%
Agitación	3%	3%
Reacción agresiva	3%	3%
Inestabilidad emocional	3%	3%
Problemas cognitivos	3%	3%
Reducción de la libido	2%	<1%
Apatía	1%	3%
Despersonalización	1%	2%
Trastornos reproductivos femeninos		
Dolor de mamas	4%	0%
Amenorrea	2%	2%
Menorragia	2%	1%
Trastornos menstruales	2%	1%
Trastornos reproductivos masculinos		
Trastorno prostático	2%	0%
Trastornos del mecanismo de resistencia		
Infección	2%	1%
Infección viral	2%	<1%
Moniliasis	1%	0%
Trastornos del sistema respiratorio		
Faringitis	6%	3%
Rinitis	7%	6%
Sinusitis	5%	6%
Disnea	1%	2%
Trastornos de piel y apéndices		
Trastornos de la piel	2%	1%
Aumento de la sudoración	1%	<1%
Hash críematoso	1%	<1%
Sentidos especiales (otros), desórdenes		
Perversión del gusto	2%	4%
Trastornos del sistema urinario		

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**TOPICTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

Topiramato

Hematuria	2%	<1%
Infección del tracto urinario	2%	3%
Frecuencia de micción	1%	2%
Incontinencia urinaria	2%	1%
Orina anormal	1%	<1%
Trastornos de la visión		
Visión anormal	13%	10%1
Diplopia	10%	10%
Trastornos de leucocitos		
Leucopenia	2%	1%

Las reacciones adversas que fueron vistas con mayor frecuencia no relacionados con la dosis fueron somnolencia, vértigo, ataxia, trastornos del habla y problemas relacionados, enlentecimiento psicomotor visión anormal, dificultad con la memoria, parestesia y diplopía.

Hay efectos dosis dependientes y síntomas por discontinuación.

Efectos Sobre la Capacidad de Conducir y Utilizar Maquinaria:

Como todos los fármacos antiepilépticos, topiramato actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir somnolencia, mareos y otros síntomas relacionados. Estos efectos, leves o moderados, así como la propia patología, aconsejan tener precaución a la hora de conducir vehículos y de manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al fármaco.

SÍNTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS:

Alteraciones a nivel del SNC, ataxia, confusión, mareos, astenia, parestesias, somnolencia.

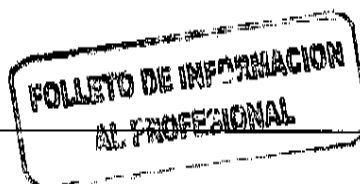
Tratamiento:

Si la ingestión de la medicación fue reciente realizar lavado gástrico o inducción del vómito. Debido a que el carbón activado no absorbe al topiramato no se recomienda su uso en caso de sobredosis. Las medidas de sostén se deben hacer de acuerdo con la sintomatología. La hemodiálisis es efectiva para remones al tratamiento del organismo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital mas cercano.

CONSERVACIÓN:

En su envase original a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C.



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOPICTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg
Topiramato

Epilepsia:

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN (POSOLOGIA):

Para conseguir un control adecuado, tanto en adultos como en niños, es recomendable comenzar el tratamiento por una dosis más baja e ir ajustándola (aumentándola) hasta conseguir una dosis eficaz.

Los comprimidos de topiramato no se deben partir.

No es necesario controlar las concentraciones de topiramato en plasma para optimizar la terapia de Topiramato. En raras ocasiones, cuando se administra topiramato a pacientes que están en tratamiento con fenitoína, puede ser necesario un ajuste de la dosis de fenitoína para conseguir una respuesta clínica óptima.

La inclusión o retirada de la fenitoína y carbamazepina en una terapia adyuvante con topiramato puede requerir un ajuste de la dosis de topiramato.

Se puede administrar fuera de las comidas.

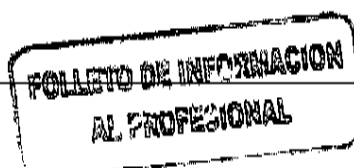
Adultos (17 años de edad y mayores):

Las dosis mínimas 200 mg/día – Dosis máximas 1000 mg/día.

La dosis diaria total recomendada de topiramato como terapia adicional es de 400 mg/día en 2 dosis divididas. Se recomienda que la terapia sea iniciada con 25-50 mg/día y seguida de dosificación a una dosis efectiva con incrementos de 25-50 mg/semana. La dosificación por incrementos de 25 mg/semana puede demorar el tiempo hasta alcanzar una dosis efectiva. Dosis diarias superiores a 1600 mg no han sido estudiadas.

Pacientes pediátricos (edades 2 – 16 años):

La dosis diaria total recomendada de topiramato como terapia adicional es de aproximadamente 5 a 9 mg/kg/día en dos dosis divididas. La dosificación debe comenzar con 25 mg (o menos, basado en un rango de 1 a 3 mg/kg/día a la noche durante la primera semana.) El dosaje debe ser aumentado entonces con intervalos de 1 ó 2 semanas por incrementos de 1 a 3 mg/kg/día (administrado en dos dosis divididas) a fin de lograr una respuesta clínica óptima. La titulación de la dosis debe estar dirigida por el resultado clínico.



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**TOPICTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

Topiramato

En el estudio de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias, la dosificación inicial fue más lenta que en estudios previos; la dosis asignada de 6 mg/kg/día fue lograda al final de 8 semanas.

Migraña:

La dosis diaria total recomendada en el tratamiento preventivo de la migraña es 100 mg al día, administrado como dos dosis divididas.

La titulación recomendada es:

semana	Dosis mañana	Dosis noche
1	ninguna	25 mg
2	25 mg	25 mg
3	25 mg	50 mg
4	50 mg	50 mg

Pacientes con insuficiencia renal:

En sujetos con insuficiencia renal (excreción de creatinina inferior a 70 mL/min/1.73 m²), se recomienda la dosis adulta usual. Tales pacientes requerirán un lapso más prolongado para lograr el estado constante con cada dosis.

Pacientes sometidos a hemodiálisis:

Topiramato es excretado por hemodiálisis a una velocidad de 4 a 6 veces superior que un individuo normal. Conforme a ello, un período prolongado de diálisis puede producir la concentración de topiramato que es menor a la requerida para un efecto anti-convulsión. Para evitar caídas rápidas de la concentración plasmática de topiramato durante la hemodiálisis puede ser necesaria una dosis suplementaria de topiramato. El ajuste real debe considerar (1) la duración del período de diálisis, (2) la velocidad de excreción del sistema de diálisis usado y (3) la excreción renal efectiva de topiramato en el paciente dializado.

Pacientes con enfermedad hepática:

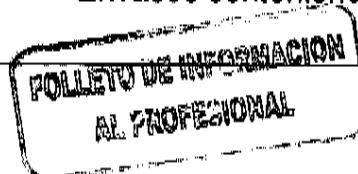
En pacientes con insuficiencia hepática, las concentraciones plasmáticas de topiramato pueden estar aumentadas. El mecanismo no es bien comprendido.

PRESENTACIÓN:

Comprimidos recubiertos de 25 mg : Envases conteniendo x comp. recub.

~~Comprimidos recubiertos de 50 mg : Envases conteniendo x comp. recub.~~

~~Comprimidos recubiertos de 100 mg : Envases conteniendo x comp. recub.~~



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOPICTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg
Topiramato

BIBLIOGRAFIA:

- S. Evers et cols.
EFNS guideline on the drug of migraine – revised report of an EFNS task force
European Journal of Neurology 2009; 16; 968 – 981
- Sergio Carmona, Osvaldo Bruera
Prophylactic treatment of migraine and migraine clinical variants with topiramate: an Update
Therapeutics and Clinical Risk Management 2009;5, pag. 661 – 669
- Jan Lewis Branes et cols.
Assessing the ability of topiramate to improve the daily activities of patients with migraine
Mayo Clin. Proc. 2006; 81 (10): 1311 - 1319

