



# Topiramato

Más que un  
antiepiléptico.



Se han recibido reportes aislados sobre hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes que tomaron múltiples medicamentos, incluyendo Topiramato. También se han recibido reportes aislados de erupciones en la piel y reacciones de las mucosas (incluyendo eritema multiforme, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica); la mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que tomaron otros medicamentos también asociados con estas lesiones de piel y mucosas. Se ha reportado raramente oligodiosis con el uso de Topiramato, siendo la mayoría de estos reportes en niños. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Efectos de otros fármacos antiepilépticos: La adición de Topiramato al uso de otros medicamentos antiepilépticos (carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) no tiene efecto en sus concentraciones plasmáticas de estado estable excepto en el paciente ocasional donde la adición de Topiramato a la fenitoina puede conducir a un aumento en las concentraciones en plasma de ésta. Esto es posiblemente debido a la inhibición de una isoenzima plasmática de enzima específica (CYP2C9P4). En consecuencia en los pacientes bajo tratamiento con dicha droga que muestran signos de toxicidad, deben monitorearse los niveles de fenitoina. Un estudio de interacción farmacocinética con lamotrigina en pacientes con epilepsia indicó que la adición de Topiramato no tiene efecto sobre el estado de equilibrio de las concentraciones plasmáticas de lamotrigina a dosis de Topiramato de 100 a 400 mg/día. Además no hubo cambio en las concentraciones plasmáticas de Topiramato durante o después del retiro del tratamiento con lamotrigina (dosis promedio de 327 mg/día de lamotrigina). Fenitoina y la carbamazepina disminuyen las concentraciones plasmáticas de Topiramato. La adición o el retiro de fenitoina o carbamazepina a la terapia con Topiramato es decisión del médico tratante o puede requerir un ajuste en la dosis de Topiramato lo cual debe realizarse mediante seguimiento del efecto clínico. La adición o el retiro de ácido valproico no producen cambios clinicamente significativos en las concentraciones plasmáticas de Topiramato y por lo tanto no requiere de un ajuste en la dosificación de Topiramato. **Digoxina:** En un estudio con una sola dosis el área bajo la curva de concentración en plasma de digoxina (ABC) decreció en un 12% debido a la administración paralela con Topiramato. La relevancia clínica a esta observación aún no ha sido establecida. Cuando se adiciona o retira Topiramato en pacientes bajo terapia con digoxina debe prestarse particular atención al monitoreo de rutina de digoxina en suero. **Muy raro < 1/10,000. Depresores del SNC:** La administración simultánea de Topiramato y otros medicamentos depresores del SNC no ha sido evaluada en estudios clínicos. Se recomienda no emplear Topiramato paralelamente con otros fármacos depresores del SNC. **Anticonceptivos orales:** En estudios de farmacocinética de interacción con anticonceptivos orales utilizando un producto combinado de noretindrona y etinilestradiol, Topiramato no afectó significativamente la depuración oral de la noretindrona ni a etinilestradiol, sin embargo la depuración plasmática del componente estrogénico aumentó significativamente. En consecuencia la eficacia de anticonceptivos orales de baja dosis (por ejemplo 20 mcg) puede verse reducida en esta situación. Debe solicitarse a las pacientes que utilicen anticonceptivos orales que reporten cualquier alteración en sus patrones de sangrado. **Hidroclorotiazida:** En un estudio de interacción medicamentosa realizado en voluntarios sanos para evaluar la farmacocinética del estado de equilibrio de hidroclorotiazida (25 mg cada 24 horas) sola y en forma concomitante con Topiramato (96 mg cada 12 horas), los resultados indican que la C<sub>max</sub> de Topiramato aumentó 27% y el ABC aumentó 29% cuando se agregó hidroclorotiazida a Topiramato. La significancia clínica de este hallazgo aún se desconoce. La adición de hidroclorotiazida a la terapia con Topiramato requiere de un ajuste en la dosis de éste. La farmacocinética del estado de equilibrio de hidroclorotiazida no se ve influenciada en forma significativa por la administración concomitante de Topiramato. Los resultados de laboratorio clínico indican disminución en el potasio sérico después de la administración de Topiramato y de hidroclorotiazida que fue mayor cuando se administraron en combinación hidroclorotiazida y Topiramato. **Lito:** Se ha observado en los estudios clínicos realizados en pacientes con trastornos bipolares que se da una disminución de aproximadamente 10% en los niveles sanguíneos de litio al utilizarlo conjuntamente con Topiramato. No se ha encontrado significancia clínica para esta disminución en los niveles de litio sin embargo este factor debe ser considerado por el médico. **Haloperidol:** No se ha observado alteraciones en los niveles séricos de haloperidol al utilizarlo conjuntamente con Topiramato. **Metformina:** En un estudio de interacción medicamentosa realizado en voluntarios sanos evaluando la farmacocinética de metformina y Topiramato en plasma cuando se administra sola la metformina y cuando se administran simultáneamente la metformina con Topiramato, los resultados indican que la C<sub>max</sub> media y el ABC 0-12 h media de metformina se incrementan en 18% y 25% respectivamente mientras que la C<sub>0F</sub> (depuración filtración) disminuye 20% cuando se coadministra metformina con Topiramato. El Topiramato no afecta la T<sub>max</sub> de metformina. No es claro el significado clínico de los efectos del Topiramato sobre la farmacocinética de metformina. La depuración plasmática del Topiramato por vía oral parece que disminuye cuando se administra con metformina. Se desconoce la extensión de los cambios en la depuración. No es claro el significado clínico de los efectos de la metformina sobre la farmacocinética de Topiramato. Cuando se adiciona o se suspende Topiramato en pacientes bajo terapia con metformina se debe tener un cuidado especial para realizar los monitoreos de rutina para el adecuado control de la enfermedad diabética. **Gliburida:** Un estudio de interacción fármaco-fármaco realizado en pacientes con diabetes tipo 2 evaluó la farmacocinética de estado estable de gliburida (5 mg/día) solo y conjuntamente con Topiramato (150 mg/día). Hubo una reducción del 25% en ABC<sub>0-12</sub> de gliburida durante la administración con Topiramato. La exposición sistémica de los metabolitos activos, 4-trans-hidroxi-gliburida (M1) y 3-cis-hidroxi-gliburida (M2), también se redujeron en 13% y 15% respectivamente. La farmacocinética de estado estable de Topiramato no se vio afectada por la administración concomitante de gliburida. Cuando se añade Topiramato a la terapia con gliburida o cuando la gliburida se añade a la terapia con Topiramato, se debe prestar atención cuidadosa al monitoreo de rutina de pacientes para el control adecuado de la diabetes. **Risperidona:** Los estudios de interacción fármaco-fármaco de dosis única y múltiple en voluntarios sanos y en pacientes con trastorno bipolar dieron resultados similares. Cuando se administró risperidona de manera concomitante con Topiramato a dosis de escalamiento de 100, 250 y 400 mg/día hubo una reducción en la exposición sistémica (16%, y 33% para ABC de estado estable en las dosis de 250 y 400 mg/día, respectivamente) de risperidona (administrada como dosis de 1 a 6 mg/día). Se observaron alteraciones mínimas en la farmacocinética de la molécula activa (risperidona más 9-hidroxi-risperidona) y no hubo alteraciones para 9-hidroxi-risperidona. No se encontraron cambios clinicamente significativos en la exposición sistémica de la molécula activa de la risperidona por Topiramato, por lo tanto, no es probable que esta interacción tenga un significado clínico. **Pioglitazona:** Se realizó un estudio de interacción medicamentosa medicamento-medicamento en voluntarios sanos para evaluar la farmacocinética del estado de equilibrio de Topiramato y pioglitazona cuando se administra sola y en combinación, observando disminución de 15% en el ABC<sub>0-12</sub> de la pioglitazona sin alteración en la C<sub>max</sub> ss. Este hallazgo no fue estadísticamente significativo. Además se observó una disminución de 13% y 16% en la C<sub>max</sub> ss y ABC<sub>0-12</sub> respectivamente del hidroxi-metabolito activo. Asimismo se observó una disminución del 60% en C<sub>max</sub> ss y en ABC<sub>0-12</sub> ss del colorimetabolito activo. La relevancia clínica de estos hallazgos aún se desconoce. Cuando Topiramato se adiciona a la terapia con pioglitazona hay que poner atención al monitoreo rutinario de los pacientes para el control de su estado diabético. **Otros:** Cuando se emplea paralelamente con otros agentes que predisponen la nefrotoxicidad Topiramato puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad. Si estas se ubican Topiramato deben evitarse agentes de este tipo puesto que pueden crear un ambiente fisiológico que incremente el riesgo de formación de cálculos renales y debe recomendarse la ingestión abundante de líquidos. **Estudios adicionales de interacciones medicamentosas:** Se han realizado estudios adicionales para evaluar interacciones medicamentosas potenciales con Topiramato y otros medicamentos. Los cambios en la C<sub>max</sub> y en el ABC como resultado de la interacción se resumen a continuación. En la segunda columna (concentración del medicamento concomitante) se describe qué pasa con la concentración del medicamento concomitante que se enlistan en la primera columna cuando se agrega Topiramato. La tercera columna (concentración de Topiramato) describe cómo la coadministración del medicamento enlistado en la primera columna modifica la concentración de Topiramato.

## RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE ESTUDIOS DE FARMACOCINÉTICA DE ESTUDIOS DE INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA

Medicamento concomitante	Concentración del medicamento concomitante	Concentración de topiramato
Amitriptilina	↔	NE
Dihidroergolamina (oral y subcutánea)	↔	↔
Haloperidol	↔	NE
Propranolol	↔	↔
Sumatriptán (oral y subcutánea)	↔	NE
Pizotifeno	↔	↔

20% de aumento en C<sub>max</sub> ABC del metabolito de nortriptilina  
 31% de aumento en ABC del metabolito reducido  
 17% aumento en C<sub>max</sub> para 4-OH Propranolol (TPM 50 mg cada 12 horas)  
 16% Aumentando C<sub>max</sub> 17% aumento ABC (80 mg Propranolol cada 12 horas)

% Valores que son cambios en el tratamiento promedio C<sub>max</sub> o ABC con respecto a la monoterapia.  
 ↔ Sin efectos sobre C<sub>max</sub> y ABC (1 a 3% de cambios) del compuesto padre o primario.  
 NE No estudiado.

**ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:** Los datos de los estudios clínicos indican que Topiramato se asocia con una disminución promedio de 4 mmol/L en el bicarbonato sérico. A la fecha no se han reportado otras alteraciones de importancia en los exámenes de laboratorio. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** La exposición aguda y prolongada a Topiramato en ratones, ratas, perros y conejos fue bien tolerada. Se observó hiperplasia de las células epiteliales gástricas sólo en roedores y en ratas fue reversible después de 9 semanas sin tratamiento. Se observaron tumores de músculo liso de vejiga sólo en ratones (dosis orales de hasta 300 mg/kg durante 21 meses). Estos hallazgos no fueron considerados clinicamente relevantes debido a que no existe una contraparte humana. Y en el estudio de carcinogenicidad en ratas (dosis orales de hasta 120 mg/kg/día durante 24 meses) no se encontraron estos resultados. Otros efectos toxicológicos y patológicos de Topiramato observados en estos estudios pueden estar relacionados con distintos factores como la débil inducción de enzimas metabolizadoras de fármacos o a la débil inhibición de la anhidrasa carbónica. No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas machos a dosis tóxicas bajas de 8 mg/kg/día ni con dosis de hasta 100 mg/kg/día. En estudios preclínicos, el Topiramato mostró tener efectos teratogénicos en las especies estudiadas (ratones, ratas y conejos). A dosis de 500 mg/kg/día, además de toxicidad materna, se observó reducción en el peso fetal y en la osificación. En general el número de malformaciones fetales se incrementaron para todos los grupos tratados con el fármaco (20, 100 y 500 mg/kg/día), pero no se observaron diferencias significativas o relaciones dosis-respuesta para malformaciones generales o específicas, sugiriendo que pueden estar involucrados otros factores tales como la toxicidad materna. En ratas, la toxicidad materna relacionada con la dosis y la toxicidad embrio/fetal (reducción en el peso fetal y/o en la osificación) fueron observadas con dosis de 20 mg/kg/día; y por otra parte, se encontraron efectos teratogénicos (defectos de extremidades y dígitos) con dosis iguales o superiores a 400 mg/kg/día. En conejos, la toxicidad materna relacionada con la dosis se advirtió por debajo de los 10 mg/kg/día. La toxicidad embrio/fetal (letalidad aumentada) se observó con dosis por debajo de los 35 mg/kg/día, y a dosis de 120 mg/kg/día se encontraron efectos teratogénicos (malformaciones de costillas y vértebras). Los efectos teratogénicos encontrados en ratas y conejos fueron similares a aquellos observados con los inhibidores de anhidrasa carbónica, los cuales no se han asociado con malformaciones en humanos. También se encontró bajo peso al nacer y durante la lactancia en las crías de ratas hembras tratadas con Topiramato a dosis de 20 o 100 mg/kg/día durante la gestación y la lactancia. En ratas, el Topiramato cruza la barrera placentaria. En una batería de ensayos in vitro e in vivo, el Topiramato no mostró potencial genotóxico. **DISPOSICIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Para un control óptimo de las crisis tanto en adultos como en niños se recomienda iniciar la terapia con Topiramato con Topiramato. **Terapia adulta:** Se debe iniciar la terapia con Topiramato en tabletas, se recomienda no partir las tabletas de una semana consecutivamente a intervalos de una semana o dos semanas la dosis debe incrementarse en 25 - 50 mg/día y tomarse en 2 dosis divididas. La valoración de la dosis se debe guiar por la evaluación clínica. Algunos pacientes pueden alcanzar alta eficacia con una sola dosis al día. En estudios clínicos de terapia adyuvante la dosis más baja efectiva estudiada fue 200 mg. Por lo tanto se considera ésta la dosis mínima efectiva. La dosis usual diaria es 200 - 400 mg en dosis divididas. Los pacientes han recibido dosis tan altas como 1 600 mg/día aunque con los años de comercialización se ha observado que no son necesarias dosis tan altas. Estas recomendaciones de dosificación aplican a todos los adultos incluyendo ancianos sin antecedentes de enfermedad renal. **Niños de 2 años en adelante:** La dosis total recomendada de Topiramato en niños como terapia adyuvante es 5 a 9 mg/kg/día en 2 dosis divididas. Se recomienda iniciar la terapia con 25 mg (o menos basados en el rango de 1 a 3 mg/kg/día) cada noche durante la primera semana. Después la dosis se incrementará en intervalos de 1 a 2 semanas con 1 a 3 mg/kg/día (en 2 dosis divididas) para alcanzar la respuesta clínica óptima. El incremento de la dosificación debe guiarse por los efectos clínicos. Se han estudiado dosis hasta 30 mg/kg/día y fueron generalmente bien toleradas. **Monoterapia:**

**General:** Cuando se retiraran otros medicamentos antiepilépticos (MAES) concomitantes para alcanzar la monoterapia con Topiramato se debe tener en consideración para los efectos que está puede tener en el control de la crisis. Se recomienda por razones de seguridad retirar gradualmente en una proporción aproximada de una tercera parte de la dosis del MAE concomitante cada 2 semanas. Cuando se retiraran fármacos que inducen enzimas los niveles de Topiramato pueden aumentar. Se puede requerir disminuir la dosis de Topiramato si se indica clínicamente. **Adultos:** Se recomienda iniciar con una dosis de 25 mg cada noche por una semana. Después la dosis puede ser incrementada en intervalos de 1 - 2 semanas con 25 o 50 mg/día en 2 dosis divididas. Si el paciente está indisponible para tolerar el régimen de valoración se pueden usar incrementos menores o intervalos más largos. El incremento de la dosis debe guiarse por los efectos clínicos. El rango de dosis inicial recomendada para monoterapia con Topiramato es 100 mg/día y la dosis diaria máxima recomendada es 500 mg. Algunos pacientes con formas refractarias de epilepsia han tolerado la monoterapia con Topiramato a dosis de 1,000 mg/día. Estas dosis recomendadas se aplican a todos los adultos incluyendo pacientes en edad avanzada sin antecedentes de enfermedad renal. **Niños de 2 años en adelante:** El tratamiento para niños de 2 años en adelante se debe iniciar con 0.5 a 1 mg/kg por las noches durante la primera semana. Después la dosis se puede incrementar en intervalos de 1 o 2 semanas con 0.5 a 1 mg/kg/día administrados en 2 dosis divididas. Si el niño no puede tolerar el régimen de titulación se pueden usar incrementos menores o intervalos más largos. Se debe guiar la dosis y la titulación de la dosis por evaluación clínica. El rango de dosis recomendada para iniciar la monoterapia con Topiramato en niños de 2 años o más es 3 a 6 mg/kg/día. Niños en los que recientemente se diagnosticó crisis de inicio parcial recibieron dosis hasta 500 mg/día. Las tabletas no deben ser fragmentadas, Topiramato puede tomarse en forma independiente de los alimentos. Con Topiramato no es necesario monitorear concentraciones de plasma para optimizar la terapia. **Tratamiento profiláctico para la cefalea migrañosa:** Se recomienda iniciar con 25 mg por la noche incrementando en 25 mg semanalmente hasta llegar al rango de dosis recomendada. El rango de dosis promedio es de 100 mg por día dividido en dos tomas. Esto hasta llegar a la dosis óptima. Después se recomienda llevar un régimen hasta por 6 meses suspender en forma gradual y observar. **Tratamiento coadyuvante de la adicción al alcohol:** Se recomienda iniciar con 25 mg por la noche aumentar la dosis semanalmente hasta llegar a la dosis máxima tolerada y máxima a 300 mg dividido en dos tomas al día. Se recomienda seguir con terapia conductual. Es importante resaltar que el paciente debe estar consciente de querer dejar la adicción al alcohol. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** Signos y síntomas: Se ha reportado en algunos pacientes la ingestión entre 6 a 40 g de Topiramato. Los signos y síntomas incluyen: cefalea, agitación, somnolencia, letargo, acidosis metabólica, e hipocalcemia. No fueron severas las consecuencias clínicas. Todos los pacientes se recuperaron. Un paciente que ingirió una dosis calculada entre 96 y 110 g fue admitido para hospitalización con coma de duración de 20 a 24 horas seguida de una total recuperación después de 3 a 4 días. **Tratamiento:** Se indican las medidas de soporte metabólica y sólo se debe intentar remover el medicamento no digerido del tracto gastrointestinal utilizando lavado gástrico o cartón activado. La hemodilísis es un método efectivo para remover el Topiramato del cuerpo. Sin embargo en casos de sobre dosificación aguda incluyendo dosis de más de 20 g en un individuo no ha sido necesaria la hemodilísis. Se debe mantener al paciente bien hidratado. **PRESENTACIONES:** Caja con frasco con 20 o 60 tabletas 25 mg. Caja con frasco con 20 o 60 tabletas 100 mg.

**RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Conserve a no más de 30°C. Protégase de la luz. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. La administración de este medicamento durante el embarazo o la lactancia queda bajo responsabilidad del médico. No se administre a niños menores de 2 años. Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@ifa.com.mx.

**Hecho en México por: INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.** Calle 13 Este No 5, CWAAC, C.P. 62578, Jiltepec, Morelos, México. **Reg. No. 405M2016 SSA IV.**

## PRESENTACIONES:

25 mg caja con frasco con 20 tabletas  
100 mg caja con frasco con 20 tabletas ranuradas



Reg. No. 405M2016 SSA IV

La Salud Mental... *es Vital*

Atención a clientes: 800-7199604 ó 800-7199605  
www.ifaceltics.com.mx



Salud Mental