



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-72581164-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-72581164-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO CASASCO S.A.I.C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EPISTAL / TOPIRAMATO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TOPIRAMATO 25 mg, 50 mg y 100 mg; aprobada por Certificado N° 55592.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO CASASCO S.A.I.C. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada EPISTAL / TOPIRAMATO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS

RECUBIERTOS / TOPIRAMATO 25 mg, 50 mg y 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-77959577-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-77959425-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55592, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-72581164-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.09.10 22:15:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

PROYECTO DE PROSPECTO
EPISTAL
TOPIRAMATO 25; 50 y 100 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULAS

EPISTAL - Topiramato 25 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Topiramato 25 mg; Excipientes: Almidón pregelatinizado 10,000 mg, Almidón glicolato sódico 7,000 mg, Celulosa microcristalina 6,000 mg, Lactosa 31,000 mg, Cellactose 80 20,000 mg, Estearato de magnesio 1,000 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E15 0,780 mg, Polietilenglicol 6000 0,750 mg, Bióxido de titanio 0,900 mg, Talco 0,420 mg, Povidona K30 0,150 mg.

EPISTAL - Topiramato 50 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Topiramato 50 mg; Excipientes: Almidón pregelatinizado 20,000 mg, Almidón glicolato sódico 14,000 mg, Celulosa microcristalina 12,000 mg, Lactosa 62,000 mg, Cellactose 80 40,000 mg, Estearato de magnesio 2,000 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E15 1,560 mg, Polietilenglicol 6000 1,500 mg, Bióxido de titanio 1,800 mg, Talco 0,840 mg, Povidona K30 0,300 mg.

EPISTAL - Topiramato 100 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Topiramato 100 mg; Excipientes: Almidón pregelatinizado 40,000 mg, Almidón glicolato sódico 28,000 mg, Celulosa microcristalina 24,000 mg, Lactosa 124,000 mg, Cellactose 80 80,000 mg, Estearato de magnesio 4,000 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E15 3,120 mg, Polietilenglicol 6000 3,000 mg, Bióxido de titanio 3,600 mg, Talco 1,680 mg, Povidona K30 0,600 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico.

Clasificación ATC N03A X11.

INDICACIONES

EPISTAL 25-50-100 está indicado como monoterapia en adultos y niños mayores de

10 años de edad portadores de crisis focales o crisis tonicoclónicas generalizadas primarias. La efectividad de Topiramato ha sido demostrada en pacientes que padecían no más de 2 crisis en los tres meses previos al comienzo del tratamiento. No existe evidencia de seguridad y eficacia en la conversión desde tratamiento previo con otros regímenes de drogas anticonvulsivantes a Monoterapia con Topiramato.

EPISTAL 25-50-100 se indica como tratamiento complementario en adultos y pacientes pediátricos de 2 a 16 años, con crisis focales o crisis tonicoclónicas generalizadas primarias, y en pacientes de 2 años de edad o mayores, con crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut. Migraña: está indicado en pacientes adultos para la profilaxis de los ataques de migraña. La utilidad de topiramato en el tratamiento agudo de la migraña no ha sido evaluada.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ACCIÓN FARMACOLÓGICA: MECANISMO DE ACCIÓN

El topiramato es un nuevo agente antiepiléptico clasificado como un monosacárido sustituido por sulfamato. Los estudios electrofisiológicos y bioquímicos de cultivos de neuronas han permitido identificar tres propiedades que pueden contribuir a la eficacia antiepiléptica del topiramato. El topiramato bloquea, de modo dependiente del tiempo, los potenciales evocados repetidamente por una despolarización prolongada de las neuronas, sugestivo de una acción de bloqueo de canal de sodio dependiente del estado. El topiramato aumenta la frecuencia a las cuales el gaba aminobutirato (GABA) activa los receptores GABA_A y acrecienta la capacidad de GABA para provocar un flujo de iones cloruro dentro de las neuronas, por lo que se induce que el topiramato refuerza la actividad de esos inhibidores neurotransmisores.

La forma de acción antiepiléptico del topiramato difiere marcadamente de aquella de las benzodiazepinas, porque el primero puede modular un receptor subtipo del GABA_A insensible a la benzodiazepina.

El topiramato antagoniza la capacidad del kainato de activar el subtipo del receptor aminoácido (glutamato) excitativo kainato/AMPA (ácido α -amino-3hidroxi-5-metilisoxazol-4 propiónico), pero no tiene efecto aparente sobre la actividad del N-metil D aspartato (NMDA) con respecto a la actividad del subtipo NMDA receptor. Estos efectos del topiramato dependen de la concentración en el ámbito comprendido entre 1 μ M y 200 μ M con una actividad mínima observada entre 1 μ M y 10 μ M. Adicionalmente el topiramato inhibe algunas isoenzimas de la anhidrasa carbónica. Este efecto farmacológico es mucho más débil que el de la acetazolamida, un conocido inhibidor de la anhidrasa carbónica y no se considera que sea un contribuyente importante a la actividad antiepiléptica del topiramato. Ratones, ratas, perros y conejos toleraron bien

las administraciones en forma aguda y a largo plazo de topiramato. Los efectos teratogénicos observados en ratas y conejos fueron similares a los vistos en el caso de inhibidores de la anhidrasa carbónica y no deben ser asociados con malformaciones en humanos. Efectos sobre el crecimiento se caracterizaron por bajo peso al nacimiento y durante la lactancia en crías de ratas hembras tratadas con 20 ó 100 mg/kg/día durante la gestación y la lactancia. En las ratas, el topiramato atraviesa la barrera placentaria. En un equipo de ensayos de mutagenicidad in vitro e in vivo, el topiramato no exhibió potencial genotóxico.

FARMACOCINÉTICA

El topiramato es bien absorbido en forma rápida. De acuerdo a la recuperación de reactividad en orina, la absorción media de una dosis de 100 mg de topiramato marcado con C14 resultó mín. 81%. No existen efectos clínicamente significantes de los alimentos sobre la biodisponibilidad del topiramato. Generalmente el 13 al 17% del topiramato está ligado a las proteínas plasmáticas. El volumen medio aparente de distribución resultó 0,55-0,81 l/kg para dosis únicas de hasta 1.200 mg. El sexo influye sobre el volumen de distribución. Los valores para mujeres son aproximadamente un 50% de los valores para varones y se atribuye esto al mayor porcentaje de tejido graso en las pacientes femeninas. El topiramato no se degrada metabólicamente por completo (20%) en individuos sanos. El topiramato se degrada hasta un 50% en pacientes que reciben simultáneamente terapia antiepiléptica conteniendo conocidos inductores de las enzimas metabolizantes de fármacos. En humanos se han aislado, caracterizado e identificado seis metabolitos en plasma, orina y materia fecal. Dos de esos metabolitos, los que conservan mayormente la estructura del topiramato, fueron analizados exhibiendo ninguna o muy poca actividad antiepiléptica, la principal vía de eliminación de topiramato como tal y de sus metabolitos es a través del riñón.

El clearance plasmático en humanos, posteriormente a su administración, es aproximadamente de 20 a 30 ml/min. La concentración plasmática de topiramato muestra una baja variabilidad interindividual y por lo tanto permite ser farmacocinéticamente predecible. La respuesta farmacocinética del topiramato es lineal con respecto al clearance plasmático permaneciendo constante y el área bajo la curva de concentración plasmática, en sujetos sanos, se incrementa de forma proporcional a las dosis para rangos de dosis orales únicas superiores a 100 a 400 mg. En pacientes con función renal normal se pueden necesitar 4 a 8 días hasta ser alcanzada una concentración plasmática constante. La Cmax promedio tras dosificación múltiple, dos veces diarias 100 mg en forma oral, en sujetos sanos fue de 6,76 µg/ml. Posteriormente a la administración oral de dosis múltiples de 50 mg y 100 mg de

topiramato, dos veces por día, la vida media para la eliminación plasmática fue de aproximadamente 21 horas. El clearance plasmático y renal de topiramato decrece en pacientes con función renal deteriorada (Cl Creat 60 ml/m) y el clearance plasmático disminuye en pacientes con disfunción renal en estado terminal.

En sujetos ancianos el clearance plasmático de topiramato permanece inalterado en ausencia de disfunción renal subyacente. El clearance plasmático disminuye en pacientes con disfunción hepática moderada a grave.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Topiramato ha demostrado su eficacia en adultos y pacientes pediátricos de 2 a 16 años, con crisis focales o crisis tonicoclónicas generalizadas primarias, y en pacientes de 2 años de edad y mayores, con crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut. Las dosis por encima de 400 mg/día (600, 800, o 1.000 mg/día) no demostraron mejorar la respuesta en los estudios de respuesta a la dosis realizados en adultos con crisis focales.

No es necesario controlar las concentraciones plasmáticas de topiramato para optimizar el tratamiento con (topiramato). En ocasiones, el agregado de topiramato a la fenitoína puede requerir un ajuste de la dosis de fenitoína para conseguir un resultado clínico óptimo. El agregado o la eliminación de fenitoína y/o carbamazepina durante el tratamiento complementario con topiramato puede requerir el ajuste de la dosis de topiramato. Puede ingerirse con los alimentos o lejos de las comidas.

- *Monoterapia*: La dosis recomendada de Topiramato como monoterapia en adultos y niños mayores de 10 años de edades de 400mg/día dividida en dos dosis. La dosis debe ser alcanzada de acuerdo con la siguiente titulación:

	Dosis Matinal	Dosis Vespertina
Semana 1	25 mg	25 mg
Semana 2	50 mg	50 mg
Semana 3	75 mg	75 mg
Semana 4	100 mg	100 mg
Semana 5	150 mg	150 mg
Semana 6	200 mg	200 mg

Terapia Adjunta

- *Adultos (17 años o mayores)*: la dosis diaria total recomendada de Topiramato como tratamiento complementario es de 400 mg/día, divididos en dos tomas. En estudios realizados en adultos con crisis focales, una dosis diaria de 200 mg/día tiene efectos

inconstantes y es menos efectiva que 400 mg/día. Se recomienda que el tratamiento comience con 25-50 mg/día y continúe con ajustes hasta lograr una dosis efectiva, con incrementos de 25-50 mg/semana. El ajuste de los incrementos a razón de 25 mg/semana puede demorar el tiempo para alcanzar la dosis efectiva.

- **Pacientes pediátricos (de 2 a 16 años): con crisis focales, crisis tonicoclónicas generalizadas primarias, o con el síndrome de Lennox-Gastaut.**

La dosis diaria total recomendada de Topiramato como tratamiento complementario para pacientes con crisis focales, crisis tonicoclónicas primarias generalizadas, o crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut es de aproximadamente 5 a 9 mg/kg/día, divididos en dos tomas. El ajuste de la dosis debería comenzar con 25 mg (o menos, sobre la base de un rango de 1 a 3 mg/kg/día) antes de acostarse, durante la primera semana. Luego se debería aumentar la dosificación con intervalos de 1 o 2 semanas, con incrementos de 1 a 3 mg/kg/día (administrados en dos dosis divididas), para obtener una respuesta clínica óptima. El ajuste de la dosis tomará como referencia el resultado clínico.

- *Pacientes con deterioro renal:* en sujetos con trastornos renales (clearance de creatinina menor de 70 mL/min/1,73m²), se recomienda la utilización de la mitad de la dosis común para adultos. Dichos pacientes requerirán un tiempo más prolongado para alcanzar el equilibrio dinámico en cada dosis.

- *Pacientes en hemodiálisis:* la hemodiálisis elimina el topiramato a una tasa de 4 a 6 veces mayor que un individuo normal. Por consiguiente, un período prolongado de diálisis puede hacer que la concentración del topiramato disminuya por debajo de lo requerido para mantener el efecto anticrisis. Puede requerirse una dosis suplementaria de topiramato para evitar bruscas caídas del topiramato en la concentración plasmática durante la hemodiálisis. El ajuste real debería considerar 1) la duración del período de diálisis, 2) el índice de eliminación del sistema de diálisis utilizado, y 3) la efectiva eliminación renal de topiramato en el paciente dializado.

- *Pacientes con enfermedad hepática:* en pacientes con trastornos hepáticos las concentraciones plasmáticas de topiramato pueden aumentar. El mecanismo no se entiende claramente.

- *Migrañas:* La dosis diaria total de **EPISTAL 25-50-100** recomendada como tratamiento profiláctico de la migraña es de 100 mg/día dividida en dos dosis. La titulación recomendada para topiramato en migraña hasta alcanzar los 100 mg/día es:

	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Mañana	Nada	25 mg	25 mg	50 mg
Tarde	25 mg	25 mg	50 mg	50 mg

La dosis y la titulación podrán ser modificadas de acuerdo a la evaluación clínica. Si es necesario, se podrán prolongar los intervalos entre los ajustes de dosis.

CONTRAINDICACIONES

Topiramato está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

ADVERTENCIAS

- *Retiro de la DAEs [drogas antiepilépticas]:* Las drogas antiepilépticas, incluyendo a topiramato, deben retirarse en forma gradual para minimizar la posibilidad de aumento en la frecuencia de las crisis.

El topiramato, como todos los antiepilépticos, debe de retirarse de forma gradual con el fin de minimizar el riesgo potencial de un aumento de la frecuencia de la crisis. Como pauta orientativa, se puede disminuir la dosis diaria en 100 mg cada semana.

- *Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:* en algunos pacientes que recibían topiramato se presentó un síndrome de miopía aguda con glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de disminución de agudeza visual y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos incluyen miopía, sequedad de la cámara anterior, hiperemia ocular (rojez) e incremento de la presión intraocular. Con o sin midriasis. Este síndrome puede asociarse con el derrame superciliar, que tiene como resultado el desplazamiento anterior del cristalino y del iris, con glaucoma secundario de ángulo abierto. Por lo general, los síntomas aparecen dentro del mes desde el momento de iniciar el tratamiento con topiramato. A diferencia del glaucoma primario de ángulo estrecho, poco frecuente en menores de 40 años, se ha informado la aparición de glaucoma secundario de ángulo cerrado con topiramato, tanto en pacientes pediátricos como en adultos.

El tratamiento primario para revertir los síntomas consiste en la interrupción de topiramato tan pronto como sea posible, según el criterio médico.

Además de la interrupción de topiramato, otras medidas también pueden resultar útiles. Si la presión intraocular elevada de cualquier etiología permanece sin tratamiento, se pueden producir secuelas graves, que incluyen la pérdida permanente de la visión.

- *Oligohidrosis e hipertermia:* se ha informado la aparición de oligohidrosis (disminución de la sudoración), que rara vez requiere internación, en asociación con el uso topiramato, la característica de estos casos fue la disminución de la sudoración y la elevación de la temperatura corporal. Algunos de estos casos se informaron con posterioridad a la exposición a altas temperaturas ambientales. La mayoría de los casos se produjeron en niños. Los pacientes tratados con topiramato, y en particular los

pacientes pediátricos, deberán ser estrictamente controlados para detectar la presencia de menor sudoración y de aumento de temperatura corporal, en especial cuando hace calor.

Topiramato se deberá utilizar con precaución cuando se lo utiliza con otras drogas que predisponen al paciente a sufrir trastornos relacionados con el calor. Estas drogas incluyen, aunque no se limitan a: otros inhibidores de la anhidrasa carbónica [carbonato deshidratasa] y drogas con actividad anticolinérgica.

- *Acidosis Metabólica*: La acidosis metabólica, sin brecha aniónica, hiperclorémica (o sea aquella con disminución del bicarbonato sérico por debajo del rango de referencia normal en ausencia de alcalosis respiratoria) se puede asociar con el tratamiento con topiramato. La reducción del bicarbonato sérico se debe al efecto inhibitor del topiramato sobre la anhidrasa carbónica renal. Es más frecuente que esta disminución del bicarbonato ocurra al principio del tratamiento, aunque puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Las disminuciones son, por lo general, de leves a moderadas (disminución promedio de 4 mEq/L con dosis de 400 mg/día en adultos con aproximadamente 6 mg/kg/día en pacientes pediátricos. Ocasionalmente, se han observado disminuciones a valores por debajo de 10 mEq/L. Las patologías o tratamientos que predisponen a la acidosis (tales como la enfermedad renal, trastornos respiratorios severos, estado epiléptico, diarrea, cirugía, dieta cetogénica o ciertas drogas) pueden ser aditivas al bicarbonato disminuyendo los efectos del topiramato.

La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir los porcentajes de crecimiento. El efecto de topiramato en el crecimiento y secuelas óseas, no se ha investigado sistemáticamente en las poblaciones de pacientes pediátricos y adultos.

Dependiendo de las condiciones subyacentes, se recomienda una evaluación adecuada incluyendo niveles de bicarbonato sérico con la terapia con topiramato. Si la acidosis metabólica se desarrolla y persiste, se debe considerar reducir la dosis o discontinuar el topiramato.

- *Efectos Neuropsiquiátricos*: **En adultos**: Los adversos mayormente asociados con el uso de Topiramato estuvieron relacionados con el sistema nervioso central. En los adultos, los siguientes fueron los más observados:

- a) lentitud psicomotriz, dificultad de concentración, y problemas del habla o del lenguaje; particularmente dificultad para hallar palabras
- b) somnolencia o fatiga.

Ocasionalmente se observaron durante el tratamiento add-on: mareos o desequilibrios, confusión, problemas de memoria y exacerbación de las alteraciones del humor (por ej.: irritabilidad y depresión). La lentitud psicomotriz, los problemas del habla y del lenguaje, y la dificultad en la concentración y en la atención fueron efectos comunes entre los

adultos. A pesar de que, en algunos casos, estos eventos fueron entre leves y moderados, en ciertas ocasiones condujeron al abandono del tratamiento. La incidencia de la lentitud psicomotriz se correlaciona con la dosis de manera marginal, pero tanto los problemas de lenguaje como las dificultades en la concentración y en la atención claramente aumentaron su frecuencia al aumentar la dosificación.

Durante el tratamiento con Topiramato, la somnolencia y la fatiga fueron los eventos adversos informados con mayor frecuencia. Estos eventos, por lo general, fueron entre leves y moderados, y se produjeron al principio del tratamiento. Mientras que la incidencia de somnolencia no parece estar relacionada con la dosificación, la de la fatiga aumenta con dosis superiores a 400 mg/día.

c) Trastornos Psiquiátricos /de conducta (problemas de humor o depresión) estuvieron relacionados con la dosis tanto para la población con epilepsia con topiramato como tratamiento adyuvante como para la población con migraña.

- *Intentos de suicidio*: en estudios clínicos doble ciego en indicaciones aprobadas o indicaciones bajo investigación, con topiramato, se observaron intentos de suicidio en una frecuencia de 0.003 (13 eventos/ 3999 pacientes-año) con placebo. Un suicidio fue reportado en un paciente incluido en un estudio de trastorno bipolar.

- *Pacientes Pediátricos*: La incidencia de eventos adversos cognitivos/neuropsiquiátricos en pacientes pediátricos fue, en general, más baja que la observada en los adultos. Se incluyeron lentitud psicomotriz, dificultades de concentración/atención, trastornos del habla/problemas relacionados con el habla y problemas con el lenguaje. Los eventos neuropsiquiátricos informados en esta población fueron somnolencia y fatiga. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a los eventos adversos.

- *Muerte Súbita Inexplicable en la Epilepsia*: Si bien la incidencia de muertes súbitas e inexplicables excede lo esperado en una población saludable equiparable en edad y sexo, se encuentra dentro del rango de los estimados para la incidencia de muertes súbitas inexplicables en pacientes epilépticos que no reciben Topiramato.

PRECAUCIONES GENERALES:

- *Cálculos renales*: un total de 1,5% de los adultos expuestos al topiramato informaron sobre la aparición de cálculos renales; una incidencia de alrededor de 2-4 veces la esperada en una población similar que no recibió tratamiento. Tal como ocurre en la población en general, la incidencia de la formación de cálculos entre los pacientes tratados con topiramato fue mayor entre los hombres. Los cálculos renales también se hallaron en pacientes pediátricos.

La explicación de la asociación de topiramato y los cálculos renales puede residir en el hecho de que el topiramato es un inhibidor débil de la anhidrasa carbónica. Los

inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ej.: acetazolamida o diclorfenamida), promueven la formación de cálculos al reducir la excreción del citrato urinario y al aumentar el pH urinario.

El uso concomitante de topiramato con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica o, potencialmente, en pacientes con dieta cetogénica, pueden crear un medio fisiológico que incrementa el riesgo de la formación de cálculos renales y, por lo tanto, deberá evitarse. El aumento del consumo de líquidos incrementa la producción de orina y disminuye la concentración de sustancias involucradas en la formación de nuevos cálculos. Se recomienda (una buena) hidratación para reducir la formación de nuevos cálculos.

- *Parestesia*: la parestesia, un efecto asociado con la utilización de otros inhibidores de la anhidrasa carbónica, parece ser un efecto común de topiramato

- *Ajuste de la dosificación en insuficiencia renal*: la ruta de eliminación más importante del topiramato inalterado y de sus metabolitos es a través del riñón. Podría requerirse un ajuste de la dosificación.

- *Disminución de la función hepática*: se deberá administrar con precaución en pacientes con función hepática alterada, ya que el clearance de topiramato podría estar disminuido.

- *Hiperamonemia y Encefalopatía asociada con el uso concomitante de ácido valproico*: la administración concomitante de ácido valproico y topiramato se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tenido buena tolerancia a ambos fármacos administrados aisladamente. La sintomatología frecuentemente incluye alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognoscitiva con letargo o vómitos. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos desaparecieron con la discontinuación de cualquiera de las drogas. Este evento adverso no es debido a la interacción farmacocinética. No se sabe si la monoterapia con topiramato está asociada con hiperamonemia. Los pacientes con errores gestacionales de metabolismo o actividad mitocondrial hepática disminuida pueden tener un riesgo incrementado de padecer hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no está estudiado, la interacción de topiramato y ácido valproico puede poner de manifiesto defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles. En pacientes que desarrollan letargo inexplicado, vómitos o cambios en el estado mental, deberá descartarse la encefalopatía hiperamonémica y se deberá controlar el nivel de amonio.

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

El topiramato puede causar daño fetal y restricción en el crecimiento fetal (pequeño para la edad gestacional y bajo peso al nacer) cuando se administra a una mujer embarazada.

Los datos del registro de embarazos en el North American Antiepileptic Drug con topiramato en monoterapia mostraron una prevalencia aproximadamente 3 veces superior de malformaciones congénitas significativas (4,3%), en comparación con un grupo de referencia que no tomaba FAEs (1,4%). Además, los datos de otros estudios indican que, en comparación con la monoterapia, existe un mayor riesgo de efectos teratogénicos asociados con el uso de FAEs en terapia combinada.

Antes de iniciar el tratamiento con topiramato en mujeres en edad fértil, se deben realizar pruebas de embarazo y se recomienda que utilicen medidas anticonceptivas altamente eficaces. El paciente debe estar plenamente informado de los riesgos asociados con el uso de topiramato durante el embarazo

Embarazo

Topiramato fue teratogénico en ratones, ratas y conejos. En ratas, topiramato atraviesa la barrera placentaria. En humanos, el topiramato atraviesa la placenta y se han descrito concentraciones similares en el cordón umbilical y en la sangre materna.

Datos obtenidos del registro de embarazo de Reino Unido y de la Asociación de Medicamentos Antiepilépticos de América del Norte (NAAED) indican que los recién nacidos expuestos a topiramato en monoterapia durante el primer trimestre, aumenta el riesgo de malformaciones congénitas (p. ej., defectos craneofaciales, tales como labio leporino o hendidura del paladar, hipospadias y anomalías incluyendo varios sistemas del organismo). Los datos del registro de embarazo en el NAAED con topiramato en monoterapia mostraron una prevalencia aproximadamente 3 veces mayor de malformaciones congénitas significativas (4,3%) en comparación con un grupo de referencia que no tomaba medicamentos antiepilépticos (1,4%). Además, hubo una prevalencia más alta de bajo peso al nacer (<2500 gramos), tras el tratamiento con topiramato en comparación con el grupo de referencia.

Además, los datos de estos registros y otros estudios indican que, comparado con monoterapia, puede haber un aumento de los efectos teratogénicos asociados con la utilización de fármacos antiepilépticos en terapia combinada. Se ha notificado que el riesgo es dependiente de la dosis; se observaron efectos en todas las dosis. En mujeres tratadas con topiramato que han tenido un hijo con una malformación congénita, parece ser que hay un mayor riesgo de malformaciones en embarazos posteriores cuando se exponen a topiramato.

Lactancia

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. Los efectos que se han observado en recién nacidos lactantes/niños lactantes de madres tratadas incluyen diarrea, somnolencia, irritabilidad y aumento de peso inadecuado. Por lo tanto, 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.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

Se observó un aumento en la aparición de tumores de vejiga urinaria en ratones que recibieron topiramato (20, 75, y 300 mg/kg) en la dieta durante 21 meses. La elevada incidencia de tumores de vejiga, que fue estadísticamente significativa en machos y hembras que recibieron 300 mg/kg, se debió, en primera instancia, al aumento de la aparición de tumores del músculo liso, considerados únicos para los ratones desde el punto de vista histomorfológico. No se observó evidencia de carcinogénesis en ratas después de la administración oral de topiramato durante dos años, en dosis de hasta 120 mg/kg (aproximadamente 3 veces la RHD sobre una base de mg/m²).

Interacciones medicamentosas

El agregado de topiramato a otros fármacos antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) no tiene efecto sobre su concentración plasmática constante, excepto en algunos pacientes donde la administración simultánea de topiramato con fenitoína dio por resultado un incremento de la concentración plasmática de fenitoína. Consecuentemente, un paciente tratado con fenitoína que indique signos clínicos o síntomas de toxicidad debe ser monitoreado con respecto a su nivel plasmático de fenitoína.

Efectos de otros fármacos antiepilépticos sobre topiramato

La fenitoína y la carbamazepina disminuyen la concentración plasmática de topiramato. La adición o la reducción de fenitoína o carbamazepina a la terapia con topiramato puede requerir un posterior reajuste de la dosificación; el reajuste se realiza valorando los efectos clínicos. La adición o reducción de ácido valproico no produce cambios significativos de la concentración plasmática de topiramato y en consecuencia, no es necesario un ajuste de la dosificación de topiramato.

Interacciones con otras drogas:

- *Digoxina*: en un estudio de dosis única, el AUC de la digoxina sérica disminuyó un 12% con la administración concomitante de topiramato. No se ha establecido la

- importancia clínica de esta observación.
- *Depresores del SNC*: la administración concomitante de topiramato y alcohol u otros depresores del SNC no ha sido evaluada en los estudios clínicos. Debido al potencial de topiramato de provocar de-presión del SNC, así como de otros eventos adversos cognitivos y/o neuropsiquiátricos, el topiramato deberá utilizarse con extrema precaución si se utiliza junto con alcohol y otros depresores del SNC.
 - *Anticonceptivos orales*: en un estudio de interacción farmacocinética en voluntarias sanas, realizado con la administración concomitante de una combinación de un producto anticonceptivo oral que contenía 1 mg de noretindrona (NET) y más 35 mcg de etinil estradiol (EE), al no haber otros medicamentos, no se asoció a topiramato, suministrado en dosis de 50 hasta 200 mg/día, con cambios estadísticamente significativos en la exposición media (AUC) a ninguno de los componentes del anticonceptivo oral. En otro estudio, la exposición al EE fue estadísticamente significativa y disminuyó en dosis de 200, 400, y 800 mg/día (18%, 21%, y 30%, respectivamente) cuando se lo suministró como tratamiento complementario a pacientes que estaban tomando ácido valproico. En ambos estudios, topiramato (50 mg/día hasta 800 mg/día) no afectó de modo significativo la exposición a la NET. A pesar de que se produjo una disminución dependiente de la dosis en el EE para dosis de entre 200-800 mg/día, no se produjo un cambio significativo dependiente de la dosis en la exposición al EE para dosis de 50-200 mg/día. Se desconoce la importancia clínica de los cambios observados. Se debería considerar la posibilidad de una disminución de la eficacia anticonceptiva y de un aumento de hemorragia intercurrente en pacientes que toman anticonceptivos orales junto con topiramato. A las pacientes que toman anticonceptivos con estrógenos se les debería solicitar que informaran cualquier cambio en sus patrones de hemorragia. La eficacia anticonceptiva puede disminuir aún cuando no se presente hemorragia intercurrente.
 - *Metformina*: un estudio de interacción entre las drogas, realizado en voluntarios sanos, evaluó el equilibrio (dinámico) de la farmacocinética de metformina y topiramato en el plasma, cuando se suministró metformina sola y cuando la metformina y el topiramato se suministraron juntos. Los resultados del estudio indicaron que la media de la C_{max} y del AUC_{0-12h} de la metformina aumentaron en un 18% y 25%, respectivamente, mientras que la media de CL/F disminuyó un 20% cuando la metformina se administró en forma concomitante con topiramato. El topiramato no afectó la t_{max} de la metformina. No queda clara la importancia clínica del efecto del topiramato sobre la farmacocinética de la metformina. El clearance plasmático oral del topiramato parece reducirse cuando se lo administra con metformina. Se desconoce el alcance del cambio en el clearance. No es clara la importancia clínica del efecto de la metformina sobre la farmacocinética

del topiramato. Cuando se agrega o se retira topiramato a pacientes que están en tratamiento con metformina, se debe prestar cuidadosa atención a los controles de rutina para obtener un control adecuado del estado de su diabetes.

- *Hidroclorotiazida*: Se observó un aumento de la Cmax y la AUC del Topiramato cuando la Hidroclorotiazida se agregó al tratamiento. Se desconoce el significado clínico de este cambio. Se debe tener en cuenta que el agregado de Hidroclorotiazida al tratamiento con topiramato puede requerir un ajuste de la dosis de este último. La farmacocinética de Hidroclorotiazida no estuvo influenciada por la administración concomitante de topiramato. Los análisis de laboratorio mostraron una reducción en el potasio sérico después de la administración de topiramato o Hidroclorotiazida, que fueron mayores que cuando se administró Hidroclorotiazida y topiramato en combinación.
- *Pioglitazona*: Se observó una disminución en el AUC de pioglitazona sin alteración en la Cmax cuando se administraron ambas drogas concomitantemente. Este hallazgo no fue estadísticamente significativo. También, se notó una reducción de la Cmax y el AUcT del metabolito hidroxí activo y una disminución en la Cmax y el AUcT del ceto-metabolito activo. Se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Cuando se agrega Topiramato tratamiento con pioglitazona o se agrega pioglitazona al tratamiento con Topiramato, se debe controlar estrictamente el estado de la glucemia y del cuadro diabético.
- *Inhibidores de la anhidrasa carbónica*: El uso concomitante de topiramato, inhibidor débil de la anhidrasa carbónica, con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica, p. ej.: acetazolamida o diclorfenamida, pueden crear un entorno fisiológico que incrementa el riesgo de la formación de cálculos renales, y, por lo tanto, deberá evitarse.
- *Otros estudios de interacción medicamentosa*: En el cuadro siguiente se detallan los cambios en Cmax o AUC como resultado de las interacciones de Topiramato con diferentes fármacos se resumen a continuación. En la segunda columna se muestran los cambios en la concentración de Topiramato y en la tercera columnas los que ocurren en las drogas concomitantes cuando ambas se coadministran.

Droga concomitante	Concentración Topiramato	Concentración droga concomitante
Haloperidol	NE	↔ ↑ de la AUC del metabolito
Sumatriptan (oral y	NE	↔
Amitriptilina	NE	↔ ↑ de la Cmax y AUC del metabolito

Pizotifeno	↔	↔
Dihidroergotamina (oral y subcutánea)	↔	↔
Propranolol	↑ de la Cmax	↔ ↑ de la Cmax y AUC

↑ = Aumento de la Cmax y/AUC

NE = No estudiado

↔ = Sin cambios significativos en la AUC ni Cmax

-*Análisis de laboratorio*: No existen interacciones conocidas entre el topiramato y los análisis de laboratorio utilizados comúnmente. Se ha observado que topiramato se ha asociado con una disminución del bicarbonato sérico.

-*Efectos sobre la capacidad de conducir y/u operar maquinarias*: Como con todas las drogas antiepilépticas, Topiramato actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir somnolencia, mareos u otros síntomas relacionados. Estos efectos que serían leves o moderados en otras situaciones podrían ser potencialmente peligrosos en aquellos pacientes que se encuentren conduciendo un vehículo u operando maquinarias, particularmente hasta que el paciente observe cual es la respuesta de su organismo con la medicación.

-

REACCIONES ADVERSAS

Monoterapia

De manera cuantitativa los efectos adversos al utilizar Topiramato como monoterapia fueron similares a los observados en la terapia add-on.

Los efectos adversos que más comúnmente ocurrieron en adultos fueron: parestesias, cefalea, fatiga, pérdida de peso, somnolencia, náuseas, anorexia, diarrea, mareos y trastornos de memoria. Estos efectos adversos más comúnmente ocurrieron en niños fueron: pérdida de peso, infecciones del tracto respiratorio superior, parestesias, anorexia, diarrea y trastornos del humor. Las causas más comunes (incidencia > 2%) por las cuales los pacientes adultos debieron discontinuar el tratamiento fueron: depresión, insomnio, trastornos de memoria, somnolencia, parestesias, enlentecimiento psicomotor, mareos y náuseas. En los niños, los efectos adversos relacionados con la discontinuación del tratamiento (incidencia > 5%) fueron dificultades con la concentración/atención.

- *Terapia Adjunta*: Los datos que se describen a continuación se obtuvieron a través de la utilización de comprimidos de topiramato.

Los eventos adversos más comunes asociados con el uso de topiramato, en dosis de 200 a 400 mg-/día, observados en estudios clínicos controlados en adultos con crisis focales o crisis tonicoclónicas generalizadas primarias, o con crisis asociadas con el

síndrome de Lennox-Gastaut que tuvieron mayor frecuencia en pacientes tratados con topiramato y que no parecieron tener relación con la dosificación, fueron: somnolencia, mareos, ataxia, trastornos del habla y trastornos relacionados, lentitud psicomotriz, visión anormal, dificultades con la memoria, parestesia y diplopía.

Los eventos adversos más comunes relacionados con una dosificación de 200 a 1.000 mg/día fueron: fatiga, nerviosismo, dificultades de concentración o atención, confusión, depresión, anorexia, problemas del lenguaje, ansiedad, problemas relacionados con el humor y disminución de peso. Los eventos adversos asociados con el uso de topiramato en dosis de 5 a 9 mg/kg/día en estudios clínicos controlados en pacientes pediátricos con crisis focales o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, o con crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con topiramato, fueron: fatiga, somnolencia, anorexia, nerviosismo, dificultades de concentración/atención, dificultades con la memoria, reacciones agresivas, y disminución de peso.

En los estudios clínicos controlados realizados en adultos, el 11% de los pacientes que recibieron topiramato, de 200 a 400 mg/día como tratamiento complementario, abandonaron el estudio debido a los eventos adversos. Este índice pareció aumentar cuando se utilizaron dosis de 400 mg/día o aún mayores. Los eventos adversos que se asociaron con la interrupción del tratamiento incluyeron: somnolencia, mareos, ansiedad, dificultades de concentración o atención, fatiga y parestesia, y fueron aún mayores cuando la dosificación había sido de 400 mg/día o mayor. Ninguno de los pacientes pediátricos que recibieron topiramato como tratamiento complementario, en dosis de 5 a 9 mg/kg/día en los estudios clínicos controlados, discontinuó el estudio debido a los eventos adversos. Aproximadamente el 28% de los 1757 adultos con epilepsia que recibieron topiramato en dosis de 200 a 1600 mg/día en los estudios clínicos discontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos. Un solo paciente informó más de un efecto adverso.

Estos eventos adversos fueron: lentitud psicomotriz (4,0%), dificultades con la memoria (3,2%), fatiga (3,2%), confusión (3,1%), somnolencia (3,2%), dificultad con la concentración/atención (2,9%), anorexia (2,7%), depresión (2,6%), mareos (2,5%), pérdida de peso (2,5%), nerviosismo (2,3%), ataxia (2,1%), y parestesia (2,0%).

Aproximadamente el 11% de los 310 pacientes pediátricos que recibieron topiramato en dosis de hasta 30 mg/kg/día discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos. Los eventos adversos asociados a la interrupción del tratamiento incluyeron: empeoramiento de las convulsiones (2,3%), dificultades con la concentración/atención (1,6%), problemas del lenguaje (1,3%), trastornos de la personalidad (1,3%), y somnolencia (1,3%).

Eventos adversos cognitivos / neuropsiquiátricos

- *Adultos*: los eventos adversos mayormente asociados con el uso de topiramato estuvieron relacionados con el sistema nervioso central. En los adultos, los más importantes se pueden clasificar dentro de dos categorías generales: 1) lentitud psicomotriz, dificultad de concentración, y problemas del habla o del lenguaje; particularmente dificultad para hallar palabras y, 2) somnolencia o fatiga. Los efectos adicionales sobre el SNC que se observaron ocasionalmente con topiramato como tratamiento complementario, incluyen: mareos o desequilibrios, confusión, problemas de memoria y exacerbación de las alteraciones del humor (por ej.: irritabilidad y depresión). Los informes sobre lentitud psicomotriz, problemas del habla y del lenguaje, y la dificultad en la concentración y en la atención fueron comunes entre los adultos. A pesar de que, en algunos casos, estos eventos fueron entre leves y moderados, en ciertas ocasiones condujeron al abandono del tratamiento. La incidencia de la lentitud psicomotriz está relacionada con la dosificación de manera marginal, pero tanto los problemas de lenguaje como las dificultades en la concentración y en la atención claramente aumentaron su frecuencia al aumentar la dosificación, en cinco estudios doble ciego. Durante el tratamiento con topiramato, la somnolencia y la fatiga fueron los eventos adversos informados con mayor frecuencia. Estos eventos, por lo general, fueron entre leves y moderados, y se produjeron al principio del tratamiento. Mientras que la incidencia de somnolencia no parece estar relacionada con la dosificación, la de la fatiga aumenta con dosis superiores a 400 mg/día.
- *Pacientes pediátricos*: la incidencia de eventos adversos cognitivos/neuropsiquiátricos en pacientes pediátricos fue, por lo general, más baja que la observada con anterioridad en los adultos. Estos eventos incluyeron lentitud psicomotriz, dificultades de concentración/atención, trastornos del habla, problemas relacionados con el habla y problemas con el lenguaje. Los eventos neuropsiquiátricos informados en esta población fueron somnolencia y fatiga. Ningún paciente interrumpió el tratamiento durante los estudios doble ciego debido a los eventos adversos.

Muerte Súbita Inexplicable en la Epilepsia

Mientras duró el desarrollo de los comprimidos de topiramato, se registraron 10 muertes súbitas e inexplicables entre un cohorte de pacientes en tratamiento (2796 individuo años de exposición). Esto representa una incidencia de 0,0035 muertes por paciente-año. A pesar de que este índice excede lo esperado en una población saludable equiparable en edad y sexo, se encuentra dentro del rango de los estimados para la

incidencia de muertes súbitas inexplicables en pacientes epilépticos que no reciben topiramato (0,0005 para la población general de pacientes epilépticos, 0,003 para la población de un estudio clínico, similar a lo observado con topiramato y de 0,005 para pacientes con epilepsia refractaria).

Observación de otros eventos adversos

Otros eventos adversos que se produjeron en más del 1% de los adultos tratados con 200 a 400 mg de topiramato en estudios controlados con placebo, pero que ocurrieron con una frecuencia igual o superior en el grupo placebo fueron: cefaleas, lesiones, ansiedad, rash, dolor, empeoramiento de las convulsiones, tos, fiebre, diarrea, vómitos, debilidad muscular, insomnio, trastornos de la personalidad, dismenorrea, infecciones de las vías aéreas superiores, y dolor ocular.

- *Trastornos del sistema nervioso autónomo*: infrecuente: vasodilatación.
- *Organismo completo*: frecuente: fiebre. infrecuente: síncope, dilatación abdominal. Raro: intolerancia al alcohol.
- *Trastornos cardiovasculares, general*: infrecuente: hipotensión, hipotensión postural.
- *Trastornos del sistema nervioso central y periférico*: frecuente: hipertonia. Infrecuente: neuropatía, apraxia, hiperestesia, disquinesia, disfonía, escotoma, ptosis, distonía, defectos del campo visual, encefalopatía, lesión de la neurona motora superior, EEG anormal. Raro: síndrome cerebeloso, parálisis de la lengua.
- *Trastornos del aparato gastrointestinal*: frecuente: diarrea, vómitos, hemorroides. Infrecuente: estomatitis, melena, gastritis, edema de la lengua, esofagitis.
- *Trastornos vestibulares y de la audición*: frecuente: tinitus.
- *Trastornos del ritmo y frecuencia cardíaca*: infrecuente: bloqueo AV, bradicardia.
- *Trastornos hepáticos y del aparato biliar*: infrecuente: aumento de SGPT, aumento de SGOT, aumento de gamma-GT.
- *Trastornos metabólicos y de nutrición*: frecuente: deshidratación. Infrecuente: hipocalemia, aumento de la fosfatasa alcalina, hipocalcemia, hiperlipemia, acidosis, hiperglucemia, hipercloremia, xeroftalmía. Raro: diabetes mellitus, hipernatremia, hiponatremia, hipocolesterolemia, hipofosfatemia, creatinina elevada.
- *Trastornos del aparato musculoesquelético*: frecuente: artralgia, debilidad muscular. Infrecuente: artrosis.
- *Trastornos Mio-, Endo-, Pericárdicos & valvulares*: infrecuente: angina de pecho.
- *Neoplasmas*: infrecuente: trombocitemia. Raro: policitemia.
- *Trastornos plaquetarios, hemorragias y coágulos*: infrecuente: hemorragia

- gingival, hemorragia, embolia pulmonar.
- *Trastornos psiquiátricos*: frecuente: impotencia, alucinaciones, euforia, psicosis. infrecuente: reacción paranoide, delirio [delusión], paranoia, delirium, sueños anormales, neurosis, aumento de la libido, reacción maníaca, intento de suicidio.
 - *Trastornos de los glóbulos rojos*: frecuente: anemia. Raro: depresión de la médula, pancitopenia.
 - *Trastornos de la reproducción-masculinos*: infrecuente: trastornos de la eyaculación, galactorrea.
 - *Trastornos de la piel y anexos*: frecuente: acné, urticaria. Infrecuente: fotosensibilidad, disminución de la sudoración, textura anormal del cabello. Raro: cloasma.
 - *Trastornos especiales de los sentidos, otros*: infrecuente: pérdida del gusto, parosmia.
 - *Trastornos del aparato urinario*: frecuente: disuria, cálculos renales. Infrecuente: retención urinaria, edema facial, dolor renal, albuminuria, poliuria, oliguria.
 - *Trastornos vasculares (extracardíacos)*: infrecuente: sofoco, trombosis venosa profunda, flebitis. Raro: vasoespasmo.
 - *Trastornos de la visión*: frecuente: conjuntivitis. Infrecuente: acomodación anormal, fotofobia, estrabismo, midriasis. Raro: iritis. Frecuencia desconocida: uveítis.
 - *Trastornos de los leucocitos*: infrecuente: linfadenopatía, eosinofilia, linfocitopenia, granulocitopenia, linfocitosis.
 - *Efectos adversos observados durante el tratamiento de la migraña*: Durante el tratamiento profiláctico de la migraña con Topiramato se reportaron los siguientes efectos adversos adicionales, no reportados con la monoterapia y/o terapia add-on de la epilepsia: Cuerpo como un todo: Dolor, dolor de pecho, reacción alérgica.

Desórdenes del Sistema Nervioso Central y Periférico: Dolor de cabeza, vértigo, tremor, disturbios sensoriales, migraña agravada. Desórdenes del Aparato Gastrointestinal: Constipación, reflujo gastroesofágico, desórdenes dentales.

Abuso de drogas y dependencia

No se ha evaluado en estudios en seres humanos el abuso y la potencial dependencia de topiramato.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han informado casos de sobredosis con topiramato. Los signos y síntomas incluyen:

convulsiones, sopor, trastornos del lenguaje, visión borrosa, diplopía, deterioro de la mentación, letargo, acidosis metabólica, coordinación anormal, estupor, hipotensión, dolor abdominal, agitación, mareos y depresión. En la mayoría de los casos, las consecuencias clínicas no fueron graves, pero se han informado casos de muerte después de haber ingerido sobredosis con múltiples drogas, entre las que figuraba topiramato.

Un paciente que había ingerido una dosis de entre 96 y 110 g de topiramato ingresó al hospital en coma, que duró entre 20-24 horas, y se recuperó totalmente después de 3 o 4 días. En caso de sobredosis aguda con topiramato, si la ingestión fue reciente, se debe vaciar el estómago mediante lavado gástrico o induciendo el vómito. En experiencias in vitro, el carbón activado logró absorber topiramato.

El tratamiento de apoyo debe ser apropiado. La hemodiálisis es un medio eficaz para eliminar el topiramato del organismo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.”

PRESENTACIÓN

Envases con 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de la última revisión: ../../..

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en lugar seco, desde 15°C hasta 30°C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N° 55.592

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237- Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-72581164 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.24 08:48:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.24 08:48:14 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**- CONSULTE A SU MÉDICO -****EPISTAL****TOPIRAMATO 25; 50 y 100 mg***Comprimidos recubiertos***Venta Bajo Receta Archivada**

Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **EPISTAL** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Fórmulas**EPISTAL - Topiramato 25 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Topiramato 25 mg; Excipientes: Almidón pregelatinizado, Almidón glicolato sódico, Celulosa microcristalina, Lactosa, Cellactose 80, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Polietilenglicol 6000, Bióxido de titanio, Talco, Povidona K30.

EPISTAL - Topiramato 50 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Topiramato 50 mg; Excipientes: Almidón pregelatinizado, Almidón glicolato sódico, Celulosa microcristalina, Lactosa, Cellactose 80, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Polietilenglicol 6000, Bióxido de titanio, Talco, Povidona K30.

EPISTAL - Topiramato 100 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Topiramato 100 mg; Excipientes: Almidón pregelatinizado, Almidón glicolato sódico, Celulosa microcristalina, Lactosa, Cellactose 80, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Polietilenglicol 6000, Bióxido de titanio, Talco, Povidona K30.

¿Qué es EPISTALy para qué se usa?

EPISTAL pertenece al grupo de medicamentos llamados "antiepilépticos". Se puede utilizar solo o asociado a otros fármacos.

- como medicamento único se emplea para tratar adultos y niños mayores de 10 años de edad que presentan crisis focales o crisis tonicoclónicas generalizadas primarias.
- Asociado a otros medicamentos, en el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos de 2 a 16 años, con crisis focales o crisis tonicoclónicas generalizadas primarias, y en pacientes de 2 años de edad o mayores, con crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.
- EPISTAL también puede utilizarse para prevenir la migraña en pacientes adultos

Antes de usar EPISTAL

No use EPISTAL si

- es alérgico al topiramato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver fórmula)
- está embarazada o puede quedarse embarazada y no está usando un anticonceptivo eficaz.

Si no está seguro de si algo de lo anterior le afecta, consulte con su médico antes de utilizar topiramato.

Tenga especial cuidado con EPISTAL.

- Si presenta aparición brusca de disminución de la agudeza visual y/o dolor ocular, consulte inmediatamente a su médico porque es probable que tenga que interrumpir la toma del topiramato.
- Si presenta una disminución de la sudoración con aumento de la temperatura corporal, especialmente cuando hace calor y en niños.
- Si tiene problemas de riñón, especialmente cálculos en el riñón, o está recibiendo diálisis.
- Si tiene antecedentes de alteraciones o tratamientos que predisponen a la acidosis (sangre muy ácida) tales como la enfermedad renal, trastornos respiratorios severos, estado epiléptico, diarrea, cirugía, dieta cetogénica o ciertas drogas, ya que podría incrementar el riesgo de desarrollar este trastorno en el organismo (acidosis metabólica)
- Si tiene problemas de hígado
- Si tiene problemas de crecimiento
- Si en algún momento tiene pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Contacte inmediatamente con su médico. Un reducido número de personas tratadas con medicamentos antiepilépticos como topiramato pueden tener

este tipo de pensamientos.

- Si sigue una dieta con alto contenido en grasa (dieta cetogénica)

Ante cualquier duda consulte a su médico.

Toma simultánea de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, vitaminas o las plantas medicinales.

Guarde una lista con todos los medicamentos que usted toma. Muestre esta lista a su médico y farmacéutico antes de usar EPISTAL.

EPISTAL y ciertos medicamentos pueden influirse entre sí. Algunas veces habrá que ajustar la dosis de alguno de los otros medicamentos o del topiramato.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

- alcohol o medicamentos que incapacitan o hacen disminuir sus pensamientos, concentración, o coordinación muscular (p. ej. medicamentos depresores del sistema nervioso central tales como relajantes musculares y sedantes).
- píldoras anticonceptivas. EPISTAL puede hacer que disminuya la eficacia de la píldora anticonceptiva que esté tomando. Informe a su médico si su sangrado menstrual cambia mientras está tomando píldoras anticonceptivas junto con topiramato

Otros medicamentos sobre los que debe consultar a su médico o farmacéutico mientras toma EPISTAL incluyen:

otros medicamentos antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona), hidroclorotiazida, metformina, pioglitazona, haloperidol, amitriptilina, propranolol, diltiazem, venlafaxina, flunarizina.

- EPISTAL se deberá utilizar con precaución cuando se lo utiliza con otras drogas que predisponen a la persona que los usa a sufrir trastornos relacionados con el calor. Estas drogas incluyen, aunque no se limitan a: otros inhibidores de la anhidrasa carbónica y drogas con actividad anticolinérgica.
- EPISTAL se deberá utilizar con precaución cuando se lo utiliza concomitante con ácido valproico (otro antiepiléptico) ya que la toma conjunta se ha asociado con hiperamonemia (aumento del amoniaco en sangre), asociado o no a trastornos neurológicos en pacientes que han tenido buena tolerancia a ambos fármacos administrados aisladamente. Los síntomas frecuentemente incluyen alteraciones bruscas en el nivel de conciencia y/o función cognoscitiva con letargo o vómitos. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos desaparecen con la discontinuación de cualquiera de las drogas.

Si no está seguro si algo de lo anterior le afecta a usted, consulte a su médico antes de tomar EPISTAL.

¿Cómo usar EPISTAL?

En epilepsia

- Como *Monoterapia (como droga sola)*: La dosis recomendada de EPISTAL en adultos y niños mayores de 10 años de edad es de 400mg/día, dividida en dos dosis. La dosis debe ser alcanzada con un incremento progresivo, de acuerdo con la siguiente titulación:

	Dosis Matinal	Dosis Vespertina
Semana 1	25 mg	25 mg
Semana 2	50 mg	50 mg
Semana 3	75 mg	75 mg
Semana 4	100 mg	100 mg
Semana 5	150 mg	150 mg
Semana 6	200 mg	200 mg

No es necesario controlar las concentraciones en sangre de topiramato para optimizar el tratamiento con EPISTAL.

- Como *Terapia Adjunta (usada en asociación)*

- *Adultos (17 años o mayores)*: la dosis diaria total recomendada de EPISTAL como tratamiento asociado es de 400 mg/día, divididos en dos tomas. Se recomienda que el tratamiento comience con 25-50 mg/día y continúe con ajustes hasta lograr una dosis efectiva, con incrementos de 25-50 mg/semana. El ajuste de los incrementos a razón de 25 mg/semana puede demorar el tiempo para alcanzar la dosis efectiva.

Pacientes pediátricos (de 2 a 16 años), con crisis focales, crisis tónicoclónicas generalizadas primarias, o con el síndrome de Lennox-Gastaut: La dosis diaria total recomendada de EPISTAL como tratamiento complementario es de aproximadamente 5 a 9 mg/kg/día, divididos en dos tomas. El ajuste de la dosis debería comenzar con 25 mg (o menos, sobre la base de un rango de 1 a 3 mg/kg/día) antes de acostarse, durante la primera semana. Luego se debería aumentar la dosis con intervalos de 1 o 2 semanas, con incrementos de 1 a 3 mg/kg/día (administrados en dos dosis divididas), para obtener una respuesta clínica óptima.

En profilaxis de la migraña

La dosis diaria total recomendada como tratamiento profiláctico de la migraña es de

100 mg/día, dividida en dos dosis. La titulación recomendada para topiramato en migraña hasta alcanzar los 100 mg/día es:

	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Mañana	Nada	25 mg	25 mg	50 mg
Tarde	25 mg	25 mg	50 mg	50 mg

Uso en niños

EPISTAL tiene indicaciones precisas para su uso en niños de 2 ó más años.

Embarazo y lactancia

Prevención de la migraña:

Topiramato puede dañar al feto. No debe usar topiramato si está embarazada. No debe usar topiramato para la prevención de la migraña si es una mujer en edad fértil, a no ser que esté usando un anticonceptivo eficaz. Hable con su médico sobre el mejor tipo de anticonceptivo y si topiramato es adecuado para usted. Antes del inicio del tratamiento con topiramato se debe realizar una prueba de embarazo.

Tratamiento de la epilepsia:

Si usted es una mujer en edad fértil, debe hablar con su médico acerca de otros posibles tratamientos en lugar de topiramato. Si se decide usar topiramato, debe usar un método anticonceptivo eficaz. Hable con su médico sobre el mejor tipo de anticonceptivo a usar mientras esté tomando topiramato. Antes del inicio del tratamiento con topiramato, se debe realizar una prueba de embarazo.

Hable con su médico si desea quedarse embarazada.

Como cualquier otro medicamento antiepiléptico, hay un riesgo de que se produzcan daños al feto si se utiliza topiramato durante el embarazo. Asegúrese de tener muy claros los riesgos y los beneficios de utilizar topiramato para la epilepsia durante el embarazo.

- Si usted toma topiramato durante el embarazo, su bebé tiene un mayor riesgo de daños al nacer, en particular labio leporino (fisura en el labio superior) y paladar leporino (fisura en el techo de la boca). Los recién nacidos con sexo masculino también pueden tener una malformación en el pene (hipospadias). Estos defectos se pueden desarrollar al inicio del embarazo, incluso antes de saber que está embarazada.

- Si usted toma topiramato durante el embarazo, su bebé puede ser más pequeño de lo esperado al nacer. Hable con su médico si tiene preguntas sobre este riesgo durante el embarazo.
- Puede haber otros medicamentos para tratar su enfermedad que tienen un menos riesgo de defectos al nacer.
- Informe inmediatamente a su médico si se queda embarazada mientras toma topiramato. Usted y su médico deben decidir si continúa tomando topiramato durante el embarazo.

Lactancia

El principio activo de EPISTAL (topiramato) pasa a la leche materna. Se ha observado efectos en bebés lactantes de madres tratadas, incluyendo diarrea, sensación de sueño, sensación de irritabilidad y bajo aumento de peso. Por lo tanto, su médico discutirá con usted si interrumpe la lactancia o si debe interrumpir el tratamiento con topiramato. Su médico tendrá en cuenta la importancia de los beneficios para la madre y el riesgo para el bebé. Las madres en período de lactancia que estén tomando topiramato deben informar a su médico tan pronto como sea posible si el bebé experimenta algo inusual.

Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos

EPISTAL puede producir síntomas tales como somnolencia, mareo o alteraciones en la vista, y disminuir su capacidad de reacción. Estos efectos, así como la propia enfermedad (la epilepsia), pueden dificultar su capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas. Por lo tanto, no conduzca, ni maneje máquinas, ni practique otras actividades que requieran especial atención, hasta que su médico valore su respuesta a este medicamento.

Uso apropiado del medicamento EPISTAL

Si se olvidó de tomar EPISTAL

- Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si ya es casi el momento de tomar su siguiente dosis, salte la dosis olvidada y continúe como siempre. Consulte a su médico si olvida dos o más dosis. - No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada

Si interrumpe el tratamiento con EPISTAL

No interrumpa el tratamiento con EPISTAL sin que su médico le diga que lo haga. Podrían reaparecer los síntomas de su enfermedad. Si su médico decide que debe dejar de tomar este medicamento, disminuirá su dosis gradualmente durante varios

días, ya que el tratamiento no debe finalizarse abruptamente. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

A tener en cuenta mientras toma EPISTAL

Efectos indeseables (adversos)

Los efectos adversos al utilizar EPISTAL como tratamiento único fueron similares a los observados cuando se lo utilizó asociado a otros fármacos.

Los efectos adversos que más comúnmente ocurrieron en adultos fueron: parestesias (sensación de hormigueo y adormecimiento), cefalea (dolor de cabeza), fatiga, pérdida de peso, somnolencia, náuseas, anorexia (falta de apetito), diarrea, mareos y trastornos de memoria. Estos efectos adversos más comúnmente ocurrieron en niños fueron: pérdida de peso, infecciones del tracto respiratorio superior, parestesias, anorexia, diarrea y trastornos del humor.

Las causas más comunes (incidencia > 2%) por las cuales los pacientes adultos debieron discontinuar el tratamiento fueron: depresión, insomnio, trastornos de memoria, somnolencia, parestesias, enlentecimiento psicomotor, mareos y náuseas. En los niños, los efectos adversos relacionados con la discontinuación del tratamiento (incidencia > 5%) fueron dificultades con la concentración/atención.

Efectos adversos de frecuencia desconocida: uveítis.

¿Cómo conservar EPISTAL?

- Conservar en un lugar seco, entre 15°C y 30° C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Presentación

Envases con 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

Si Ud. toma dosis mayores de EPISTAL de las que debiera

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No lo recomiende a otras personas”.**

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar
la ficha que está en la Página Web de la ANMAT**

**<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a
ANMAT responde 0800-333-1234”**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
DE LA NACION.**

Certificado N° 55.592

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radíci – Farmacéutico.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237- Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-72581164 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.24 08:47:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.24 08:47:59 -03:00