

## SIM EXPRESS

### Información dirigida a los profesionales de la salud

#### Topiramato

Agente anticonvulsivante. Derivado de la D-fructosa, estructuralmente distinto de otros fármacos antiepilépticos. Clasificación ATC: N03AX11

#### Mecanismo de acción

El *topiramato* es un monosacárido sulfamato-sustituido. Su mecanismo de acción no está totalmente dilucidado, pero posee 4 propiedades que pueden contribuir a la eficacia antiepiléptica y antimigrañosa<sup>1</sup> del *topiramato*. Éstas son:

- bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje;
- aumento de la actividad del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) en algunos subtipos de los receptores GABA<sub>A</sub> y de la habilidad del GABA de inducir un flujo de iones cloruro hacia las neuronas. Esto sugiere que el *topiramato* potencia la actividad de este neurotransmisor inhibitorio<sup>2</sup>;
- antagonismo del receptor de glutamato (aminoácido excitatorio) subtipo ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4 propiónico (AMPA) / kainato;
- inhibición de la enzima anhidrasa carbónica, en particular las isoenzimas II y IV. Esta acción no parece contribuir significativamente a los efectos anticonvulsivantes.

Aumenta significativamente las concentraciones de GABA en el cerebro humano dentro de las 3 horas y mantiene estos niveles hasta 6 horas. El incremento del GABA en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo se correlaciona con la protección de convulsiones en pacientes con crisis complejas parciales. También incrementa los niveles de homocarnosina en el cerebro humano y las concentraciones de pirrolidinona. Ambos aumentos podrían contribuir a la capacidad del *topiramato* para proteger el cerebro de la actividad convulsiva.

En estudios preclínicos, el *topiramato* anuló la actividad convulsiva inducida por electroshock, pero tuvo un mínimo o ningún efecto sobre las convulsiones inducidas por pentilene-tetrazol, picrotoxina o bicuculina.

A diferencia de otros anticonvulsivantes, el *topiramato*, parece bloquear la propagación de las convulsiones más que aumentar el umbral convulsivo.

#### Dosificación

Antes de iniciar el tratamiento, se debe medir el nivel sérico basal de bicarbonato en todos los pacientes y determinar la tasa de filtrado glomerular estimada (TFG; GFR, siglas en inglés) o el clearance de

<sup>1</sup> La eficacia demostrada del *topiramato* en el tratamiento preventivo de la migraña ha venido a confirmar que migraña y epilepsia comparten determinados aspectos de su fisiopatología.

<sup>2</sup> Este efecto no es contrarrestado por el flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas. Debido al perfil antiepiléptico del *topiramato*, que difiere sustancialmente del de las benzodiazepinas, se postula que puede modular un subtipo de receptores GABA<sub>A</sub> que no es sensible a las benzodiazepinas. Tampoco el *topiramato* aumenta la duración del tiempo que permanece abierto el canal, lo que lo diferencia de los barbitúricos que modulan los receptores GABA<sub>A</sub>.

creatinina (ClCr) en pacientes con alto riesgo de insuficiencia renal (personas de edad avanzada o pacientes con comorbilidades como la diabetes mellitus, hipertensión o enfermedades autoinmunes).

## **Adultos**

### ***Epilepsia***

- *Crisis parciales - Crisis tónico-clónicas primarias generalizadas. MONOTERAPIA*

La dosificación recomendada es de: 400 mg/día, vía oral (VO), dividida en 2 tomas. El aumento de la dosis debe ser gradual. Tabla N° 1

**Tabla N° 1. Incremento de la dosis de topiramato en monoterapia. Adultos**

<b>Semana</b>	<b>Dosis matutina (mg)</b>	<b>Dosis vespertina (mg)</b>
1	25	25
2	50	50
3	75	75
4	100	100
5	150	150
6	200	200

- *Crisis parciales - Crisis tónico-clónicas primarias generalizadas - Crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut. TRATAMIENTO ADYUVANTE*

La dosificación recomendada es de: 200 a 400 mg/día, VO, dividida en 2 tomas. La titulación debe comenzar con 25 a 50 mg/día hasta llegar a una dosis efectiva, aumentando de 25 a 50 mg/semana.

### ***Migraña; profilaxis***

La dosificación recomendada es de: 100 mg/día, VO, dividida en 2 tomas.

La titulación debe comenzar con 25 mg todas las noches durante 1 semana. Se debe aumentar la dosis con incrementos de 25 mg/día en intervalos de 1 semana, hasta alcanzar los 100 mg/día. Tabla N° 2.

**Tabla N°2. Incremento de la dosis de topiramato en la profilaxis de la migraña. Adultos**

<b>Semana</b>	<b>Dosis matutina (mg)</b>	<b>Dosis vespertina (mg)</b>
1	0	25
2	25	25
3	25	50
4	50	50

Si el paciente no puede tolerar el régimen de titulación, se pueden utilizar intervalos más prolongados entre los ajustes de dosis.

El período de tratamiento es por 6 meses, pero en base a la eficacia y tolerabilidad puede ser razonable extenderlo hasta 12 meses.

## Niños

### Epilepsia

- *Crisis parciales - Crisis tónico-clónicas primarias generalizadas. MONOTERAPIA*

- de 2 a 10 años de edad

El rango de dosis recomendado es de: 150 a 400 mg/día, VO, en base al peso corporal, dividido en 2 tomas. En la Tabla N° 3 se enumeran los intervalos de dosis en función del peso corporal

**Tabla N° 3. Dosis diaria de *topiramato* en monoterapia según peso corporal. Niños**

<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>Dosis mínima de mantenimiento Dosis diaria total (mg/día)</b>	<b>Dosis máxima de mantenimiento Dosis diaria total (mg/día)</b>
Hasta 11	150	250
12 a 22	200	300
23 a 31	200	350
32 a 38	250	350
Más de 38	250	400

Se recomienda comenzar con 25 mg una vez al día, por la tarde, durante la primera semana; aumentar a 25 mg, dos veces al día, durante la segunda semana; ajustar las dosis subsiguiente de 25 a 50 mg/día, por semana (dependiendo de la tolerancia del paciente), hasta una dosis máxima en base al peso corporal del paciente (kg) durante un período de titulación total de 5 a 7 semanas.

- de 10 años de edad o mayores

La dosis recomendada es de: 400 mg/día, VO, dividida en 2 tomas. En la Tabla N° 4 se indica el aumento de la dosis por semana.

**Tabla N° 4. Incremento de la dosis de *topiramato* en monoterapia. Niños**

<b>Semana</b>	<b>Dosis matutina (mg)</b>	<b>Dosis vespertina (mg)</b>
1	25	25
2	50	50
3	75	75
4	100	100
5	150	150
6	200	200

- *Crisis parciales - Crisis tónico-clónicas primarias generalizadas - Crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut. TRATAMIENTO ADYUVANTE*

- de 2 a 16 años de edad

La dosis recomendada es de: 5 a 9 mg/kg/día, VO, dividida en 2 tomas.

La titulación debe comenzar con 25 mg o menos (en base a un rango de 1 a 3 mg/kg/día), cada noche, durante 1 semana. Se debe aumentar la dosis de 1 a 3 mg/kg/día dividida en 2 tomas, en intervalo de 1-2 semana.

- de 17 años de edad o mayores

La dosis recomendada es de: 200 a 400 mg/día, VO, dividida en 2 tomas.

La titulación debe comenzar con 25 a 50 mg/día. Se debe aumentar la dosis con incrementos de 25-50 mg/semana hasta alcanzar la dosis efectiva. No se ha estudiado la administración de dosis mayores de 1600 mg/día.

### ***Migraña; profilaxis***

La dosis recomendada es de: 100 mg/día, VO, dividida en 2 tomas. Se recomienda realizar el ajuste de dosis según la Tabla N° 5

**Tabla N°5. Incremento de la dosis de topiramato en la profilaxis de la migraña. Niños**

<b>Semana</b>	<b>Dosis matutina (mg)</b>	<b>Dosis vespertina (mg)</b>
1	0	25
2	25	25
3	25	50
4	50	50

La administración de dosis de 25 a 100 mg/día ha mostrado beneficios en niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad, la respuesta clínica debería guiar la dosis y la velocidad de la titulación. La dosis de topiramato de 200 mg/día no ofreció mayor eficacia que 100 mg/día en adolescentes.

La fenitoína y la carbamazepina disminuyen las concentraciones plasmáticas de topiramato. La adición o retirada de fenitoína o carbamazepina al tratamiento con topiramato puede provocar la necesidad de un ajuste de la dosis de este último. Este ajuste debería hacerse en base al efecto clínico logrado. La adición o retirada de ácido valproico no produce ningún cambio clínico significativo sobre las concentraciones plasmáticas de topiramato y, consecuentemente, no es necesario el ajuste de la dosis de topiramato.

### **Poblaciones especiales**

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Si el clearance de creatinina (ClCr) es menor a 70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, se recomienda usar la mitad de la dosis habitual y esperar un tiempo más prolongado para alcanzar el estado estacionario en cada dosis.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

El clearance del topiramato puede estar disminuido en los pacientes con daño hepático.

#### *Pacientes de edad avanzada*

El ajuste de dosis puede estar indicado en función de la disminución de la función renal. Para ClCr menor a 70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, usar la mitad de la dosis habitual.

### *Pacientes en diálisis*

Puede necesitarse una dosis suplementaria. El *topiramato* se elimina por hemodiálisis de 4 a 6 veces más rápido que en pacientes con función renal normal. Durante períodos prolongados de diálisis la concentración plasmática puede disminuir a niveles inferiores a los necesarios para mantener el efecto anticonvulsivo. Para realizar el ajuste de la dosis se debe tener en cuenta: - la duración del período de diálisis, - la velocidad de eliminación del sistema de diálisis que se utiliza, y - el clearance renal efectivo del *topiramato* en el paciente.

### *Dosificación en otros estados de enfermedad*

En casos de acidosis metabólica persistente se debe considerar la reducción de la dosis, discontinuación del tratamiento o adición de un tratamiento alcalinizante.

No es necesario el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de *topiramato* para optimizar el tratamiento.

El retiro del tratamiento debe ser gradual en pacientes con o sin antecedentes de epilepsia o convulsiones para minimizar el potencial de desarrollar convulsiones o el aumento de la frecuencia de las crisis, tras la interrupción del tratamiento. Se debe realizar un monitoreo apropiado por si es necesario retirar el tratamiento rápidamente.

Por la Disposición N° 3113/2010 (ANMAT), se incorpora a la exigencia de realización de Estudios de Bioequivalencia / Biodisponibilidad, establecidos por la Disposición N° 3185/99 (ANMAT) al Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) Topiramato.

Se puede consultar el **Listado de Medicamentos de Alto Riesgo con Resultados Aceptables de Biodisponibilidad y Bioequivalencia** en: <http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/Medicamentos.asp>

### **Farmacocinética**

*El comprimido y la formulación en sprinkles (cápsulas dispersables) tienen parámetros farmacocinéticos equivalentes.*

*Absorción:* la absorción del *topiramato* es rápida. La biodisponibilidad de los comprimidos de liberación inmediata es del 80%. El efecto de los alimentos es insignificante, con alimentos ricos en grasas se retarda la absorción pero no es significativo.

*Distribución:* se une en un 15-41 % a las proteínas plasmáticas en el intervalo de concentración en sangre de 0,5 a 250 mcg/ml. La fracción unida disminuye cuando aumenta la concentración en sangre.

Si bien el *topiramato* se une poco a las proteínas plasmáticas, el fármaco muestra una unión significativa a los eritrocitos. Hasta que los sitios de unión de los eritrocitos no se saturan, las concentraciones del fármaco en la sangre entera pueden ser no lineal y variar de los valores calculados para el plasma. Cuando se alcanza el estado de equilibrio, la importancia de esta unión se hace despreciable.

El *topiramato* se distribuye en los tejidos y cruza las barreras hematoencefálica y placentaria. La concentración en el líquido cefalorraquídeo es del 85% de la concentración plasmática, y en la saliva es del 89,8%.

*Metabolismo:* el *topiramato* no es extensamente metabolizado. Se identificaron 6 metabolitos, cada uno constituye el 5 % o menos de la dosis administrada, son formados por hidroxilación, hidrólisis y glucuronidación.

El *topiramato* es un inductor leve del CYP3A4 e inhibidor leve del CYP2C19.

*Excreción:* 70% de la dosis administrada es eliminada en la orina como fármaco sin cambios, hay evidencias de que se produce la reabsorción tubular renal.

En la insuficiencia renal moderada (ClCr 30 a 69 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y severa (ClCr menor a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), el clearance del *topiramato* se redujo en 42% y 54%, respectivamente, comparado con la función renal normal.

En pacientes geriátricos con insuficiencia de la función renal (un 20% de reducción en el ClCr comparado con adultos jóvenes), el clearance del *topiramato* se redujo en un 19%.

El clearance del *topiramato* puede estar disminuido en pacientes con insuficiencia hepática, se desconoce el mecanismo.

La eliminación del *topiramato* se produce más rápidamente en los niños que en los adultos, lo que resulta en concentraciones plasmáticas que son aproximadamente 30% menores para una misma dosis en mg/kg.

En estudios clínicos el clearance del *topiramato* por kg de peso fue mayor en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos, y en pacientes pediátricos menores en comparación con los pacientes pediátricos mayores.

*Vida media de eliminación:* 21 horas.

En pacientes geriátricos (edad entre 65-85 años), la vida media es un 13% más larga. En la insuficiencia renal el tiempo de vida media de eliminación de 59 h.

Es dializable.

## **Efectos adversos**

*Efectos cardiovasculares:* bradicardia, bradicardia sinusal, palpitaciones (<1%).

*Efectos dermatológicos:* alopecia (2-5%), rash (4%), prurito (2-4%, en adultos). Se reportaron casos de eritema multiforme, pénfigo, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica.

Enrojecimiento (5%, en pacientes pediátricos).

*Efectos endocrinos/metabólicos:* hipertermia, oligohidrosis e hipohidrosis, especialmente en pacientes pediátricos. Se reportó un caso de hipocalcemia severa.

Se ha notificado disminución del colesterol total.

Hiperamonemia (26%, en adolescentes). Hipofosfatemia (6%, en adultos).

Disminución del bicarbonato sérico por debajo de los valores normales (25-67%).

Se notificaron casos de acidosis metabólica, hiperclorémica, con brecha aniónica (anion GAP) normal (es decir, disminución del bicarbonato sérico por debajo del rango de referencia normal en ausencia de alcalosis respiratoria crónica).

*Efectos gastrointestinales:* náusea (6-13%), dolor abdominal (6%, en adultos; 15%, en adolescentes), constipación (4-5%). Diarrea (2-11%), salivación excesiva (6%, en pacientes pediátricos), indigestión (5-7%, en adultos), pérdida del apetito (10-24%), disminución de peso (4-21%), alteración del sentido del gusto (2-8%).

Se han reportado casos de pancreatitis.

*Efectos hematológicos:* hemorragia (4,4-4,5%), púrpura (8%, en pacientes pediátricos).

*Efectos hepáticos:* se reportaron casos de hepatitis e insuficiencia hepática, en algunos casos fatales.

*Efectos inmunológicos:* enfermedad infecciosa (2-8%), enfermedad viral (2-9%).

*Efectos musculoesqueléticos:* dolor de espalda (1-5%), aumento del riesgo de fractura ósea (39%), osteopenia de cadera o columna (53%), osteopenia de cadera y columna (20%).

*Efectos neurológicos:* marcha anormal (3-8%), astenia (2-6%), ataxia (2-16%), confusión (3-11%), trastorno del lenguaje (6%, en adultos), mareos (4-25%)

Se han notificado casos de encefalopatía inducida por el fármaco, hemiparesia. Hipoestesia (2-7%, en adultos), deterioro de la cognición (2-7%), deterioro del rendimiento psicomotor (2-13%), insomnio (7-9%), deterioro de la memoria (3-12%), parestesia (1-51%), disminución de la capacidad de concentración (2-10%), somnolencia (6-29%), problemas en el habla (1-13%), temblor (9%).

La cefalea fue uno de los eventos neuropsiquiátricos más frecuentes reportados en pacientes pediátricos.

En pacientes tratados por epilepsia refractaria se ha observado empeoramiento de las crisis. Se notificaron casos de trastorno de sonambulismo.

*Efectos oculares:* visión anormal (2-13%), diplopía (1-10%), nistagmo (10%), defectos en el campo visual (0,1-1%).

Se han notificado casos de maculopatías, miopía asociada con glaucoma secundario de ángulo estrecho (los síntomas pueden incluir: disminución brusca de la agudeza visual y dolor ocular), palinopsia y uveítis.

*Efectos psiquiátricos:* comportamiento agresivo (3-9%), ansiedad (5-6%), nerviosismo (4-16%), depresión (3-9%), comportamiento hiperactivo (5%, en pacientes pediátricos), trastorno del estado de ánimo (4-11%), trastorno de la personalidad (3-11%).

Se ha notificado casos de alucinaciones, manía, ataques de pánico, trastornos psicóticos, pensamientos suicidas.

*Efectos renales:* nefrolitiasis (1-3%, en adultos).

*Efectos respiratorios:* bronquitis (3-7%), faringitis (6%, en adultos), neumonía (5%, en paciente pediátricos), rinitis (2-7%), sinusitis (4-6%), infección del tracto respiratorio superior (14-23%).

*Otros:* fatiga (6-16%), fiebre (1-12%). Lesiones traumáticas (14%, en pacientes pediátricos).

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas mediante **la hoja amarilla**. Puede solicitarse en el DAP o acceder a la misma a través de la página web del Colegio [www.colfarsfe.org.ar](http://www.colfarsfe.org.ar) en el apartado **Profesionales > Farmacovigilancia > Comunicación de Eventos Adversos**

## **Embarazo**

El *topiramato* ha sido clasificado por la **FDA como categoría D** (existe evidencia positiva de riesgo fetal humano, pero los beneficios de su uso en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar del riesgo) **en el embarazo, en todos los trimestres**.

El uso de *topiramato* como monoterapia durante el primer trimestre del embarazo aumenta el riesgo de labio leporino y/o paladar hendido (fisuras orales). Si ocurre acidosis metabólica en la embarazada, puede disminuir la oxigenación y el crecimiento del feto, y provocar la muerte fetal. Se han notificado casos de hipospadia en los bebés varones expuestos al *topiramato* durante la vida fetal.

## **Lactancia**

La evidencia disponible y/o los consensos de expertos no son concluyentes o son inadecuados para determinar el riesgo infantil cuando se utiliza el *topiramato* durante la lactancia materna.

Se debe evaluar la relación riesgo/beneficio antes de prescribirlo durante la lactancia.

## **Precauciones**

- En pacientes con condiciones o tratamientos concomitantes que predisponen a la acidosis (enfermedad renal y trastornos respiratorios severos); se recomienda el control del paciente y la reducción o suspensión de la dosis.
- En pacientes con errores innatos del metabolismo o reducción de la actividad mitocondrial hepática, se debe monitorear la hiperamonemia y la presentación o no de encefalopatía.
- En pacientes pediátricos se debe monitorear signos o síntomas de oligohidrosis e hipertermia.
- Si se presenta hipotermia (temperatura corporal inferior a 35 °C) con o sin hiperamonemia con el uso concomitante de valproato, se debe suspender la administración de uno de los dos fármacos.

- En la insuficiencia hepática y/o renal está reducido el clearance del *topiramato* y puede ser necesario reducir la dosis.
- La acidosis metabólica crónica y sin tratamiento puede producir nefrolitiasis o nefrocalcinosis, también osteomalacia y osteoporosis por lo que puede aumentar el riesgo de fracturas.
- En pacientes con o sin antecedentes de convulsiones o epilepsia, la interrupción del tratamiento debe ser gradual, dado que la retirada brusca puede aumentar la frecuencia de convulsiones.
- Se puede producir depresión del Sistema Nervioso Central (SNC) relacionado con la dosis, especialmente con el uso concomitante de otros depresores del SNC.
- Se puede producir disfunción cognitiva especialmente relacionada si es brusca la escalada de dosis o con dosis iniciales más altas a las recomendadas.
- Si se presentan problemas oftálmicos o visuales se debe evaluar la discontinuación del tratamiento.
- Controlar exhaustivamente al paciente en relación a la presentación de alteraciones psiquiátricas o de conducta, depresión o cambios de humor; por lo general estas manifestaciones pueden estar relacionadas con la dosis.
- Si el paciente está en hemodiálisis se debe evaluar la necesidad de suplementar la dosis.
- El uso durante el embarazo presenta riesgo de daño fetal.
- Evitar el uso concomitante con fármacos que inducen a la acidosis metabólica (inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la zonisamida, acetazolamida), debido al aumento del riesgo de formación de cálculos renales.
- La adición de *topiramato* a otros medicamentos antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) no tiene ningún efecto clínico significativo sobre sus concentraciones plasmáticas en el estado estacionario. Excepcionalmente la adición de *topiramato* a fenitoína puede dar como resultado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína; por consiguiente, es recomendable que a los pacientes tratados con fenitoína que muestren síntomas o signos clínicos de toxicidad se les controle los niveles plasmáticos de dicho fármaco.

### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al *topiramato* o a alguno de los componentes del producto.
- El consumo de alcohol dentro de las 6 horas antes o 6 horas después de la administración de *topiramato*.
- Acidosis metabólica con el uso concomitante de metformina.

### **Indicaciones Terapéuticas**

#### *Usos aprobados por la ANMAT*

- Como monoterapia en adultos y niños<sup>3</sup> portadores de crisis parciales o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias.
- Como tratamiento adyuvante en adultos (17 años de edad o mayores) y pacientes pediátricos de 2 a 16 años, con crisis parciales o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, y en pacientes de 2 años de edad o mayores, con crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.
- Para profilaxis de los ataques de migraña, en adultos.

#### *Usos aprobados por la FDA*

- Como monoterapia en adultos y niños de 2 años o mayores portadores de crisis parciales o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias.

---

<sup>3</sup> La edad mínima de uso de *topiramato* como monoterapia en niños, aprobada por ANMAT, varía dependiendo del producto comercial. Según los prospectos se indica: 2 años, 6 años, 10 años de edad.



- Como tratamiento adyuvante en adultos y niños de 2 años o mayores con crisis parciales o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias o con crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.
- Para profilaxis de los ataques de migraña en adultos y niños mayores de 12 años.

**Producto comercializado en Argentina que contiene *topiramato*:**

<b>Nombre comercial</b>	<b>Laboratorio</b>
Topiramato Cevallos <sup>®</sup>	Cevallos Salud S.R.L.
Topictal <sup>®</sup>	Monte Verde S A
Epistal <sup>®</sup>	Casasco S A I C
Neutop <sup>®</sup>	Elea sacifya
Epilacam <sup>®</sup>	Apotex s.a.
Topamac <sup>®</sup>	Janssen Cilag Farmaceutica
Zinalow <sup>®</sup>	Penn Fharmaceuticals

**Bibliografía**

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Topiramato. Fichas Técnicas. [Fecha de la última consulta 17/02/2016]
- ANMAT. Vademécum Nacional de Medicamentos. Topiramato. [Fecha de la última consulta 17/02/2016]
- Micromedex Inc-2016