



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TOPIRAMATO

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Otros antiepilépticos.

**Código ATC:** N03AX11.

### 3.1. Farmacodinamia

Topiramato es un monosacárido sulfamato-sustituido. No se conoce el mecanismo exacto por el cual ejerce su efecto anticonvulsivante y profiláctico de la migraña. A través de estudios electrofisiológicos y bioquímicos en cultivos de neuronas se han identificado tres propiedades de topiramato que pueden contribuir a su actividad antiepiléptica:

El topiramato bloqueó de forma tiempo dependiente los potenciales de acción provocados repetidamente por una despolarización sostenida de las neuronas lo que sugiere una acción bloqueadora de los canales de sodio estado-dependientes. Topiramato aumenta la actividad del  $\gamma$ -aminobutirato (GABA) en los receptores GABAA, e intensifica la capacidad del GABA de inducir un flujo de iones cloruro en las neuronas, de lo que se deduce que el topiramato potencia la actividad inhibitoria de este neurotransmisor.

Este efecto no es contrarrestado por el flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas, tampoco el topiramato aumenta la duración del tiempo que permanece abierto el canal, lo que diferencia al topiramato de los barbitúricos que modulan los receptores GABAA.

Debido al perfil antiepiléptico del topiramato, que difiere sustancialmente al de las benzodiazepinas, puede modular un subtipo de receptores GABAA que no son sensibles a las benzodiazepinas. Topiramato antagoniza la capacidad del kainato de activar el receptor excitatorio del aminoácido (glutamato) subtipo AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4 propiónico) /kainato, pero no parece tener efecto sobre la actividad del N-metil-D-aspartato (NMDA) en los receptores del subtipo NMDA.

Estos efectos del topiramato son dependientes de la concentración en un intervalo entre 1  $\mu$ M y 200  $\mu$ M, con una actividad mínima observada entre 1  $\mu$ M y 10  $\mu$ M.

Además, topiramato inhibe algunas isoenzimas de la anhidrasa carbónica. Este efecto farmacológico es mucho más débil que el de la acetazolamida, un conocido inhibidor





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gov.ve>

de la anhidrasa carbónica, y por tanto no se puede pensar que sea un componente importante de la actividad antiepiléptica del topiramato.

### 3.2. Farmacocinética

#### Absorción

Topiramato se absorbe bien y rápidamente. Después de la administración oral de 100 mg de topiramato a sujetos sanos, el pico medio de la concentración plasmática ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de 1,5  $\mu\text{g/mL}$  se alcanzó a las 2 - 3 horas ( $T_{max}$ ).

En función de los datos de radioactividad recuperada en la orina, la absorción media completa de 100 mg de topiramato  $C_{14}$ , fue de al menos de un 81%. El efecto de la alimentación sobre la biodisponibilidad de topiramato no es clínicamente significativo.

#### Distribución.

Generalmente el 13 - 17% del topiramato se une a proteínas plasmáticas. Se ha observado que un lugar de unión para topiramato es sobre los eritrocitos de baja capacidad y que se satura a concentraciones plasmáticas por encima de 4  $\mu\text{g/mL}$ . El volumen de distribución varía en relación inversa a la dosis. El volumen medio de distribución aparente es de 0,8 a 0,55 L/kg, para una dosis única en un intervalo de 100 a 1200 mg. Se detectó un efecto sobre el volumen de distribución relacionado con el sexo, con valores para las mujeres en torno a un 50% del de los varones. Esto se atribuye a un mayor porcentaje de grasa corporal en las mujeres y no tiene consecuencias clínicas.

#### Biotransformación

En voluntarios sanos, el topiramato no se metaboliza extensamente, ( $\approx 20\%$ ). Se metabolizó hasta un 50% en pacientes que reciben medicación antiepiléptica concomitante, con inductores conocidos de los enzimas que metabolizan el fármaco. Se han aislado, caracterizado, e identificado en plasma, orina y heces de humanos, seis metabolitos, formados mediante procesos de hidroxilación, hidrólisis y glucuronidación. Cada metabolito representa menos del 3% del total de la radioactividad excretada después de la administración de topiramato  $C_{14}$ . Dos metabolitos que mantenían la estructura principal del topiramato fueron ensayados y se vio que tenían poca o ninguna actividad anticonvulsivante.

#### Eliminación

En humanos la principal vía de eliminación del topiramato inalterado y sus metabolitos es la renal (por lo menos el 81% de la dosis). Aproximadamente el 66 % de la dosis de  $^{14}\text{C}$ -topiramato se excreta inalterada en la orina en los cuatro primeros días. Después de una administración de 50 mg y 100 mg dos veces al día, la media del aclaramiento renal fue, aproximadamente, de 18 mL/min y 17 mL/min respectivamente. Está demostrado que se produce una reabsorción tubular renal de topiramato. Está avalado por estudios realizados en ratas, en donde el topiramato se administró concomitantemente con probenecid y se observó un aumento significativo del aclaramiento renal del topiramato. En general, el aclaramiento plasmático, en humanos es de aproximadamente 20 a 30 mL/min después de la administración oral.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Las concentraciones plasmáticas de topiramato muestran muy poca variabilidad interindividual y por tanto se puede predecir su farmacocinética. La farmacocinética de topiramato es lineal con un aclaramiento plasmático que permanece constante y un área bajo la curva de concentración plasmática que aumenta de forma proporcional con las dosis para un intervalo de dosis única oral de 100 a 400 mg, en pacientes sanos. Los pacientes con una función renal normal pueden tardar entre 4 y 8 días en alcanzar la concentración plasmática en estado estacionario. En sujetos sanos, la media de la  $C_{máx}$  después de la administración de dosis múltiples, dos dosis por vía oral al día de 100 mg fue de 6,76  $\mu\text{g/mL}$ . Después de la administración de dosis múltiples de 50 y 100 mg de topiramato dos veces al día, la media de la vida media de eliminación plasmática fue de aproximadamente 21 horas.

Se produce un incremento proporcional con la dosis en las concentraciones plasmáticas de topiramato cuando se administran dosis múltiples de topiramato, entre 100 y 400 mg dos veces al día, junto con fenitoína y carbamazepina.

El aclaramiento renal y plasmático del topiramato disminuyó en los pacientes con insuficiencia renal ( $\text{CLCR} < 60 \text{ mL/min}$ ), y el aclaramiento plasmático disminuye en los pacientes con insuficiencia renal terminal. Como consecuencia, en aquellos pacientes a los que se les administra una dosis y padecen insuficiencia renal, se espera que alcancen mayores concentraciones plasmáticas de topiramato en el estado estacionario que los que tienen una función renal normal. Topiramato se elimina del plasma, eficazmente, mediante hemodiálisis.

El aclaramiento plasmático de topiramato disminuye en pacientes con enfermedad hepática de moderada a grave.

El aclaramiento plasmático no cambia en pacientes de edad avanzada en ausencia de insuficiencia renal.

### **Insuficiencia hepática**

El aclaramiento plasmático de topiramato disminuyó una media de un 26% en pacientes con enfermedad hepática de moderada a grave. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar topiramato a pacientes con insuficiencia hepática.

### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

El aclaramiento plasmático no cambia en pacientes de edad avanzada en ausencia de insuficiencia renal.

### **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

Al igual que sucede en adultos que reciben terapia adyuvante, la farmacocinética de topiramato en niños es lineal, con un aclaramiento independiente de la dosis y las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario aumentan de forma proporcional con la dosis. Sin embargo, los niños tienen un aclaramiento mayor y una menor vida media de eliminación. Por tanto, las concentraciones plasmáticas de topiramato para la misma dosis en  $\text{mg/Kg}$  pueden ser inferiores en los niños en comparación con los adultos. Al igual que en adultos, la administración de





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

medicamentos antiepilépticos que inducen las enzimas hepáticas produce un descenso de la concentración plasmática en estado estacionario.

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

En estudios preclínicos de fertilidad, no se observaron efectos sobre la fertilidad, en ratas machos y hembras con dosis de hasta 100 mg/kg/día.

En estos estudios, topiramato ha mostrado tener efectos teratogénicos en las especies estudiadas (ratones, ratas y conejos). En ratones, se redujo el peso fetal y la osificación esquelética con dosis de 500 mg/kg/día junto con la toxicidad materna.

Las cifras generales de malformaciones fetales en ratones fueron aumentando para todos los grupos tratados con el fármaco (20, 100 y 500 mg/kg/día).

En ratas, la toxicidad materna y embriofetal relacionada con la dosis (reducción del peso fetal y la osificación esquelética) se observó hasta con dosis de 20 mg/kg/día, y los efectos teratogénicos (defectos de las extremidades y de los dedos) con dosis de 400 mg/kg/día y superiores. En conejos, la toxicidad materna relacionada con la dosis fue observada con dosis de hasta a 10 mg/kg/día con toxicidad embriofetal (aumento de la letalidad) con dosis de hasta 35 mg/kg/día, y efectos teratogénicos (malformaciones de las costillas y vertebrales) con dosis de 120 mg/kg/día.

Los efectos teratogénicos observados en ratas y conejos fueron similares a los observados con inhibidores de la anhidrasa carbónica, los cuales no se han asociado con malformaciones en humanos. Los efectos sobre el crecimiento se evidenciaron por bajo peso al nacer y durante la lactancia para crías de ratas hembras tratadas con 20 o 100 mg/kg/día durante la gestación y la lactancia. En ratas, topiramato atraviesa la barrera placentaria.

En ratas jóvenes, la administración oral de topiramato a dosis de hasta 300 mg/kg/día durante el periodo de desarrollo correspondiente a la infancia, niñez y adolescencia resultó en toxicidades similares a las observadas en los animales adultos (disminución del consumo de alimentos con disminución de la ganancia de peso, hipertrofia hepatocelular centro lobular). No se produjeron efectos relevantes en el crecimiento de los huesos largos (tibia) o en la densidad mineral de los huesos (fémur), en el desarrollo antes del destete y reproductivo, en el desarrollo neurológico (incluyendo evaluaciones de la memoria y el aprendizaje), parámetros de apareamiento y fertilidad o histerotomía.

En una batería de ensayos de mutagenicidad *in vitro* o *in vivo*, topiramato no mostró efectos genotóxicos.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 4. INDICACIONES

Tratamiento asociado de las convulsiones parciales refractarias con o sin generalización secundaria.

Tratamiento de las crisis convulsivas epilépticas, como monoterapia o terapia asociada.

Tratamiento como terapia asociada o ajunta en el síndrome de Lennox Gastaut.

Prevención y tratamiento de la cefalea aguda migrañosa incluyendo la migraña transformada y en el tratamiento de primera línea de la migraña episódica.

Prevención de la cefalea de Clúster.

### 5. POSOLOGIA

#### 5.1. Dosis

Tratamiento asociado de las convulsiones parciales refractarias con o sin generalización secundaria

Tratamiento de las crisis convulsivas epilépticas, como monoterapia o terapia asociada.

#### **Adultos**

Comenzar la titulación con dosis de 25 mg/día, por 7 días, luego aumentos semanales de 50 mg a 100 mg en dosis divididas dos veces al día. La titulación de la dosis se hará de acuerdo con la respuesta clínica:

Dosis efectiva mínima: 200 mg/día.

Dosis terapéutica: 200 mg - 600 mg/día.

Dosis máxima: 1600 mg/día.

#### **Niños y adolescentes**

Niños de 2 a 12 años: La dosis diaria total recomendada en terapias asociadas es de 5 mg a 9 mg/Kg/día dividido en dosis. La titulación de la dosis se hará de acuerdo con la respuesta clínica, los aumentos deben ser de una, dos o tres semanas, con incrementos de 1 mg - 3 mg/Kg/día.

Dosis máxima: 30 mg/Kg/día.

Monoterapia: 1 mg a 3 mg/Kg/día, aumentando en intervalos de 1 - 2 semanas, de 1 mg a 3 mg/Kg/día. Tanto la dosis inicial, como su titulación obedecerán a los resultados clínicos.

Tratamiento como terapia asociada o ajunta en el Síndrome de Lennox Gastaut

Dosis inicial de 25 mg a 50 mg incrementándose en intervalos de una a dos semanas a las mismas dosis hasta completar 100mg. La titulación de la dosis se hará de acuerdo con la respuesta clínica, llegando a oscilar entre 200 mg a 400 mg. Dosis máxima 1600 mg/día.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Prevención y tratamiento de la cefalea aguda migrañosa incluyendo la migraña transformada y en el tratamiento de primera línea de la migraña episódica y

Prevención de la cefalea de Clúster

50 mg a 200 mg/día. Comenzar la titulación con dosis de 25 mg/día en la noche por 1 semana, luego incrementar con 25 mg/día a intervalos de una semana.

### 5.2. Dosis máxima

Según la posología señalada para cada indicación. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

En pacientes con función renal alterada ( $CL_{CR} \leq 60$  mL/min), topiramato debe administrarse con precaución ya que el aclaramiento plasmático y renal del topiramato están reducidos. Los sujetos con insuficiencia renal conocida pueden necesitar un período de tiempo mayor para alcanzar el estado estacionario para cada dosis.

En pacientes con insuficiencia renal terminal, debido a que topiramato se elimina del plasma durante la sesión de hemodiálisis, durante los días en que ésta tenga lugar se debe administrar una dosis suplementaria de topiramato aproximadamente igual a la mitad de la dosis diaria. Este suplemento de la dosis se debe administrar en dosis divididas, al principio y una vez terminada la sesión de hemodiálisis.

Esta dosis suplementaria puede variar en función de las características del equipo de hemodiálisis utilizado.

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave topiramato debe administrarse con precaución ya que el aclaramiento de topiramato está reducido.

#### Edad avanzada ( $\geq 65$ años)

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada con la función renal intacta.

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

#### General

Es recomendable comenzar el tratamiento por una dosis baja seguida de un ajuste hasta conseguir una dosis eficaz. La dosis y el ajuste de dosis deben realizarse en función de la respuesta clínica.

No es necesario controlar las concentraciones de topiramato en plasma para optimizar el tratamiento. En raras ocasiones, la adición de topiramato a la fenitoína puede hacer necesario un ajuste de la dosis de fenitoína para conseguir una respuesta clínica óptima. La inclusión o retirada de la fenitoína y carbamazepina en un tratamiento concomitante con topiramato puede requerir un ajuste de la dosis de topiramato.

Topiramato se puede administrar independientemente de las comidas.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

En pacientes con o sin antecedentes de crisis o epilepsia, se debe realizar la retirada de los antiepilépticos (incluido el topiramato) de forma gradual con el fin de minimizar la posibilidad de crisis epilépticas o de un incremento en la frecuencia de estas.

Cuando se retiran los fármacos antiepilépticos (FAE) concomitantes para proceder a la administración de topiramato en monoterapia, se deben tener en cuenta los efectos de este cambio en el control de las crisis.

A menos que por motivos de seguridad se requiera una retirada brusca de los FAE concomitantes, se recomienda una discontinuación gradual de aproximadamente un tercio de la dosis concomitante de los FAE cada 2 semanas.

### **Tratamiento antiepiléptico**

Cuando se retiran los medicamentos inductores enzimáticos, se incrementarán los niveles de topiramato. Si está clínicamente indicado, puede ser necesaria una disminución de la dosis de topiramato.

En adultos: La dosificación y el ajuste de dosis deben realizarse de acuerdo con la respuesta clínica. El ajuste de dosis debe comenzar con 25 mg todas las noches durante 1 semana. Posteriormente, la dosis se deberá aumentar en intervalos de 1 o 2 semanas en incrementos de 25 o 50 mg/día, administrados en dos tomas.

Si el paciente no es capaz de tolerar el régimen de ajuste, se pueden realizar incrementos menores o a intervalos mayores.

La dosis objetivo inicial para la monoterapia con topiramato en adultos es de 100 mg/día a 200 mg/día dividida en 2 tomas. La dosis diaria máxima recomendada es de 500 mg/día dividida en 2 tomas. Algunos pacientes con formas refractarias de epilepsia han tolerado monoterapia con topiramato a dosis de 1000 mg/día. Estas recomendaciones de dosificación se refieren a todos los adultos incluyendo los pacientes de edad avanzada en ausencia de alteración renal grave subyacente.

En niños, la dosificación y el ajuste de dosis deben realizarse en función de la respuesta clínica. El tratamiento en niños mayores de 2 años se debe comenzar con dosis de 0,5 - 1 mg/kg administrada todas las noches durante la primera semana. Posteriormente, la dosis se debe aumentar a intervalos de 1 o 2 semanas en incrementos de 0,5 - 1 mg/kg/día, administrada en dos tomas. Si el niño es incapaz de tolerar el régimen de ajuste se pueden realizar incrementos menores o a intervalos mayores.

### **Tratamiento concomitante en epilepsia**

En adultos, el inicio del tratamiento deberá comenzar con 25 - 50 mg, todas las noches durante una semana. Se ha notificado casos de utilización de una dosis de inicio inferior, pero no ha sido estudiada sistemáticamente.

Posteriormente, en intervalos semanales o quincenales, se incrementará la dosis en 25 o 50 mg/día y dividida en dos tomas. Algunos pacientes pueden obtener resultados eficaces con una sola toma al día.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

En ensayos clínicos con topiramato como tratamiento adyuvante, se observó que la dosis mínima eficaz es de 200 mg. La dosis diaria habitual es de 200 mg - 400 mg por día, dividida en dos tomas.

Estas recomendaciones de dosis son aplicables a todos los adultos, incluyendo los pacientes de edad avanzada, en ausencia de alteración renal grave subyacente.

En niños, la dosis diaria total recomendada de topiramato como tratamiento adyuvante es de aproximadamente 5 a 9 mg/kg/día, dividida en dos tomas.

El ajuste de la dosis debe comenzar con una dosis de 25 mg (o menos, en función de un intervalo de 1 a 3 mg/kg/día) administrada todas las noches durante la primera semana. Posteriormente, a intervalos de 1 o 2 semanas, se incrementará la dosis de 1 a 3 mg/kg/día (se administrará dividida en dos tomas), hasta conseguir una respuesta clínica óptima.

Se han estudiado dosis diarias de hasta 30 mg/kg/día y fueron generalmente bien toleradas.

### **Migraña**

En adultos, la dosis diaria total de topiramato recomendada en la profilaxis de la migraña en adultos es de 100 mg/día, dividida en dos tomas. El ajuste de la dosis deberá comenzar con 25 mg diarios, administrados por la noche, durante 1 semana. Posteriormente, se aumentará la dosis, a intervalos de 1 semana, en 25 mg/día. Si el paciente no puede tolerar el régimen de ajuste, pueden ampliarse los intervalos de incremento de dosis.

Algunos pacientes pueden experimentar beneficio con una dosis diaria total de 50 mg/día. Hay pacientes que han recibido una dosis diaria total de hasta 200 mg/día. Esta dosis puede ser beneficiosa en algunos pacientes, sin embargo, se recomienda precaución debido a un aumento en la incidencia de reacciones adversas.

En niños, topiramato no está recomendado para el tratamiento o la prevención de la migraña en niños debido a que no hay datos suficientes sobre su seguridad y eficacia.

## **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Infecciones e infestaciones**

Muy frecuentes: Nasofaringitis.

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Frecuentes: Anemia

Poco frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía, eosinofilia.

Raras: Neutropenia.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Frecuentes: Hipersensibilidad.

Frecuencia no conocida: Edema alérgico, edema conjuntivo.

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Muy frecuentes: Disminución de peso.

Frecuentes: Anorexia, aumento de peso.

Poco frecuentes: Acidosis metabólica, hipopotasemia, aumento del apetito, polidipsia.

Raras: Acidosis hiperclorémica, hiperamonemia.

### **Trastornos psiquiátricos**

Muy frecuentes: Depresión.

Frecuentes: Alteración en la atención, deterioro de la memoria, amnesia, trastorno cognitivo, deterioro mental, deterioro de las habilidades psicomotoras, insomnio, trastorno en la expresión del lenguaje, ansiedad, estado confusional, desorientación, agresividad, alteraciones del ánimo, agitación, cambios bruscos del humor, humor depresivo, cólera, comportamiento anormal.

Poco frecuentes: Baja calidad del sueño, masturbación, ideación/intentos de suicidio, alucinación, trastornos psicóticos, alucinación auditiva, alucinación visual, apatía, ausencia de diálogo/conversación espontáneo, trastornos del sueño, labilidad emocional, disminución/pérdida de la libido, inquietud, llanto, disfemia, euforia, paranoia, perseverancia, ataques de pánico, lagrimeo, trastornos en la lectura, insomnio de inicio, afectividad plana, pensamientos anormales, decaimiento, insomnio medio, perturbación, despertar temprano por la mañana, reacción con pánico, exaltación del estado de ánimo, hipersomnio.

Raras: Trastorno del ritmo circadiano del sueño, manía, anorgasmia, trastornos de pánico, alteración en la estimulación sexual, sentimientos de desesperación, orgasmo anormal, hipomanía, sensación orgásmica disminuida.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Parestesias, somnolencia, mareo.

Frecuentes: Convulsión, nistagmo, disgeusia, disartria, temblor de acción, sedación, bradifrenia.

Poco frecuentes: Nivel de consciencia reducido, convulsiones de gran mal, alteración del campo visual, convulsiones parciales complejas, trastorno del lenguaje,





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

hiperactividad psicomotora, síncope, trastorno sensorial, babeo, , afasia, lenguaje repetitivo, hipocinesia, discinesia, mareo postural, sensación de quemazón, pérdida sensorial, parosmia, síndrome cerebeloso, disestesia, hipogeusia, estupor, aturdimiento, aura, ageusia, disgrafia, disfasia, neuropatía periférica, presíncope, distonía,

Raras: Apraxia, hiperestesia, hiposmia, anosmia, temblor esencial, acinesia, falta de respuesta a estímulos,

### **Trastornos oculares**

Frecuentes: Visión borrosa, diplopía, alteración visual.

Poco frecuentes: Reducción de la agudeza visual, escotoma, miopía, sensación anormal en el ojo, ojo seco, fotofobia, blefarospasmo, aumento del lagrimeo, fotopsia, midriasis, presbicia.

Raras: Ceguera unilateral, ceguera transitoria, glaucoma, trastornos de la acomodación, alteración visual de la percepción de la profundidad, escotoma centelleante, edema palpebral, ceguera nocturna, ambliopía.

Frecuencia no conocida: Glaucoma de ángulo estrecho, maculopatía, trastorno del movimiento ocular, edema conjuntival, uveítis.

### **Trastornos del oído y del laberinto**

Frecuentes: Vértigo, tinnitus, dolor en el oído

Poco frecuentes: Sordera, sordera unilateral, sordera neurosensorial, desacomodo auditivo, deterioro auditivo.

### **Trastornos cardiacos**

Poco frecuente: Bradicardia, bradicardia sinusal, palpitaciones.

### **Trastornos vasculares**

Poco frecuente: Hipotensión, hipotensión ortostática, rubor, sofoco.

Raras: Fenómeno de Raynaud.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes: Disnea, epistaxis, congestión nasal, rinorrea

Poco frecuentes: Disnea de esfuerzo, hipersecreción del seno paranasal, disfonía.

### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Náuseas, diarrea

Frecuentes: Vómitos, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, dispepsia, dolor abdominal, boca seca, malestar del estómago, parestesia oral, gastritis, malestar abdominal.

Poco frecuentes: Pancreatitis, flatulencias, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor en la parte inferior del abdomen, hipoestesia oral, sangrado gingival, distensión





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

abdominal, malestar epigástrico, dolor a la palpación abdominal, hipersecreción salivar, dolor oral, mal aliento, glosodinia.

### **Trastornos hepatobiliares**

Raras: Hepatitis, insuficiencia hepática.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Alopecia, exantema, prurito.

Poco frecuentes: Anhidrosis, hipoestesia facial, urticaria, eritema, prurito generalizado, exantema macular, decoloración de la piel, dermatitis alérgica, hinchazón de la cara.

Raras: Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, olor anormal de la piel, edema peri orbital, urticaria localizada, molestia en los miembros.

Frecuencia no conocida: Necrólisis tóxica epidérmica, sudoración disminuida.

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Frecuentes: Artralgia, espasmos musculares, mialgia, calambres musculares, debilidad muscular, dolor en el pecho músculo esquelético.

Poco frecuentes: Inflamación de las articulaciones, rigidez musculoesquelética, dolor en el flanco, fatiga muscular.

Raras: Molestia en los miembros.

### **Trastornos renales y urinarios**

Frecuentes: Nefrolitiasis, polaquiuria, disuria, nefrocalcinosis.

Poco frecuentes: Cálculos urinarios, incontinencia urinaria, hematuria, incontinencia, urgencia en la micción, cólicos renales, dolor renal.

Raras: Cálculos en la uretra, acidosis tubular renal.

### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Poco frecuentes: Disfunción eréctil, disfunción sexual.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuentes: Fatiga.

Frecuentes: Pirexia, astenia, irritabilidad, alteración en el modo de andar, malestar general, malestar.

Poco frecuentes: Hipertermia, sed, síndrome gripal, inercia, frigidez periférica, sensación de borrachera, nerviosismo.

Raras: Edema facial, calcinosis.

Frecuencia desconocida: hipotermia.

### **Exploraciones complementarias**

Poco frecuentes: Presencia de cristales en orina, resultado anómalo de la prueba de la marcha, disminución del recuento de leucocitos. Dificultad de aprendizaje

Raras: Disminución del bicarbonato en sangre.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La adición de topiramato a otros medicamentos antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) no tienen ningún efecto clínico significativo sobre sus concentraciones plasmáticas en el estado estacionario, excepto para algún paciente ocasional, en los cuales la adición de topiramato a fenitoína puede dar como resultado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Esto es debido, probablemente, a la inhibición de una isoforma de una enzima polimórfica específica (CYP2C19). Por consiguiente, es recomendable que a los pacientes tratados con fenitoína que muestren síntomas o signos clínicos de toxicidad se les monitoricen los niveles plasmáticos de dicho fármaco.

Los resultados de un estudio sobre interacciones farmacocinéticas en pacientes con epilepsia indicaron que la adición de topiramato a lamotrigina no tuvo efecto sobre la concentración plasmática en estado estacionario de lamotrigina con dosis de topiramato de 100 a 400 mg/día.

Además, no se produjeron cambios en la concentración plasmática en estado de equilibrio de topiramato durante o después de suspender el tratamiento con lamotrigina (dosis media de 327 mg/día).

Topiramato inhibe la enzima CYP2C19 y puede interferir con otros fármacos metabolizados a través de esta enzima, como: Diazepam, imipramina, moclobemida, proguanilo, omeprazol.

Fenitoína y 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 debe realizarse mediante un ajuste de la dosis que lleve a la obtención del efecto clínico. La incorporación 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. Los resultados de estas interacciones se resumen en la tabla siguiente:





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gov.ve>

<b>FAE administrado Conjuntamente</b>	<b>Concentración de los de los FAE</b>	<b>Concentración de topiramato</b>
Fenitoína	↔	↓ **
Carbamazepina	↔	↓
Ácido valproico	↔	↔
Lamotrigina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NE
Primidona	↔	NE

↔ = No tiene efecto sobre la concentración plasmática.

\*\* = Aumentan ocasionalmente las concentraciones plasmáticas

↓ = Disminuye la concentración plasmática

NE = No estudiado

FAE = Fármaco antiepiléptico.

La administración concomitante de topiramato y digoxina, el área bajo la curva de digoxina en plasma (AUC) disminuyó un 12%. No se ha establecido la importancia clínica de esta observación. Se debe de prestar especial atención a la monitorización rutinaria de los niveles plasmáticos de digoxina cuando se administre o se retire topiramato.

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

Con la coadministración de topiramato y la Hierba de San Juan, se puede observar un riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas que resulte en una pérdida de eficacia. No se han realizado estudios clínicos que evalúen esta posible interacción.

Durante el uso de topiramato en pacientes que usen anticonceptivos orales, se debe tener en cuenta la posibilidad de que la eficacia anticonceptiva se vea disminuida y aumente la hemorragia intermenstrual. Se debe solicitar a los pacientes que estén tomando anticonceptivos que contengan estrógenos que notifiquen cualquier cambio en sus patrones de sangrado. La eficacia anticonceptiva puede verse disminuida aún en ausencia de sangrado intermenstrual.

En voluntarios sanos, se observó una reducción (18% de la AUC) en los valores sistémicos del litio durante la administración concomitante de 200 mg/día de topiramato. En pacientes con trastorno bipolar, la farmacocinética del litio no se vio afectada durante el tratamiento con topiramato a dosis de 200 mg/día; sin embargo,





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

se observó un aumento de la exposición sistémica (26% de AUC) tras dosis de topiramato de hasta 600 mg/día. Los niveles de litio deben ser controlados cuando se administre juntamente con topiramato.

Los estudios de interacción fármaco-fármaco realizados con dosis únicas en voluntarios sanos y con dosis múltiples en pacientes con trastorno bipolar, dieron lugar a resultados similares. Cuando se administró risperidona (a intervalos de dosis de 1 a 6 mg/día) concomitantemente con topiramato en un rango creciente de dosis de 100, 250 y 400 mg/día hubo una reducción de los valores sistémicos de risperidona (16% y 33% de AUC en estado de equilibrio a las dosis de 250 y 400 mg/día de topiramato, respectivamente). Sin embargo, las diferencias en el AUC para la fracción total activa entre el tratamiento con risperidona sola y el tratamiento en combinación con topiramato no fueron estadísticamente significativas. Se observaron mínimas alteraciones en la farmacocinética de la fracción total activa (risperidona más 9-hidroxisperidona) y ninguna alteración en la 9-hidroxisperidona. No se produjeron cambios significativos en los valores sistémicos de la fracción total activa de risperidona o del topiramato.

El uso conjunto de topiramato y la hidroclorotiazida produce incremento de la  $C_{max}$  de topiramato en un 29%. La relevancia clínica de este cambio es desconocida. La adición de HCTZ al tratamiento con topiramato puede requerir un ajuste de la dosis de topiramato. La farmacocinética en estado estacionario de HCTZ no se vio afectada significativamente por la administración concomitante de topiramato.

Cuando metformina fue administrada sola y simultáneamente con topiramato. Los resultados de este estudio indicaron que la  $C_{máx}$  y la  $AUC_{0-12h}$  media de metformina aumentaron en un 18% y 25% respectivamente, mientras que su  $CL/F$  disminuyó en un 20%, al administrarse metformina juntamente con topiramato. Topiramato no modificó el  $T_{máx}$  de metformina.

La relevancia clínica del efecto de topiramato sobre la farmacocinética de metformina no ha sido establecida. Se recomienda una vigilancia estrecha del control de la diabetes cuando se introduzca o suspenda un tratamiento con topiramato en pacientes tratados con metformina.

Se evaluó la interacción entre topiramato y pioglitazona administrados solos y de forma concomitante. Se observó una disminución del 15% del  $AUC_{T,ee}$  de pioglitazona sin alteración de la  $C_{máx,ee}$ . Este resultado no fue estadísticamente significativo. Además, se observaron disminuciones del 13% y el 16% de la  $C_{máx,ee}$  y el  $AUC_{T,ee}$ , respectivamente, del hidroximetabolito activo, así como una disminución del 60% de la  $C_{máx,ee}$  y el  $AUC_{T,ee}$  del cetometabolito activo. Tampoco se conoce la relevancia de estos resultados. Al añadir topiramato al tratamiento con pioglitazona, o al añadir pioglitazona al tratamiento con topiramato, debe prestarse especial atención a la vigilancia habitual de los pacientes para conseguir un control adecuado de su diabetes.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Cuando se añade topiramato al tratamiento con gliburida o se añade gliburida al tratamiento con topiramato, debe prestarse especial atención a los seguimientos periódicos de control de la diabetes en estos pacientes.

Durante el tratamiento con topiramato se debe evitar administrar agentes que predispongan a la nefrolitiasis, ya que pueden crear un entorno fisiológico que aumente el riesgo de formación de cálculos.

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico ha sido asociada con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cualquiera de los medicamentos solos. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos disminuyen con la retirada de cualquiera de los dos medicamentos. Esta reacción adversa no es debido a una interacción farmacocinética. No ha sido establecida la asociación de la hiperamonemia con la monoterapia con topiramato o con el tratamiento concomitante con otros antiepilépticos.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Precaución en conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

Antecedentes personales y/o familiares de nefrolitiasis. Insuficiencia renal. Hipercalciuria. Deshidratación.

Se debe mantener una hidratación adecuada durante el uso de topiramato.

Se recomienda un control adecuado en situaciones en las que sea necesaria una retirada rápida de topiramato por motivos médicos.

Como con otros medicamentos antiepilépticos, con topiramato algunos pacientes pueden experimentar un aumento en la frecuencia de las crisis epilépticas o la aparición de nuevos tipos de crisis epilépticas. Estos fenómenos pueden ser la consecuencia de una sobredosis, un descenso de las concentraciones plasmáticas de otros antiepilépticos usados concomitantemente, una progresión de la enfermedad, o un efecto paradójico.

Es muy importante una hidratación adecuada durante el tratamiento con topiramato. La hidratación puede reducir el riesgo de nefrolitiasis. Una hidratación adecuada antes y durante actividades tales como ejercicio o exposición a temperaturas cálidas puede reducir el riesgo de reacciones adversas relacionadas con el calor.

Durante el tratamiento con topiramato se ha observado un aumento de la incidencia de alteraciones del estado de ánimo y depresión.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

En pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones se ha notificado ideación y comportamiento suicida. Por lo tanto se debe controlar a los pacientes para detectar los signos de ideación y comportamiento suicida y se deberá considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y sus cuidadores) que deben consultar a su médico cuando aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

Algunos pacientes, especialmente aquellos que tienen predisposición a la nefrolitiasis, pueden ver aumentado el riesgo de formación de cálculos renales y de los síntomas y signos asociados como cólico renal, dolor renal o dolor en el costado.

Los factores de riesgo para la nefrolitiasis incluyen antecedentes de cálculos, historial familiar de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo puede predecir realmente la formación de cálculos durante el tratamiento con topiramato. Además, los pacientes que estén tomando otros medicamentos relacionados con la aparición de nefrolitiasis pueden tener mayor riesgo.

Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática ya que puede verse disminuido el aclaramiento de topiramato.

En pacientes que estaban siendo tratados con topiramato se ha notificado un síndrome consistente en miopía aguda asociada con glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un cuadro agudo de disminución de la agudeza visual y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos pueden incluir miopía, estrechamiento de la cámara anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. Se puede acompañar o no de midriasis. Este síndrome podría estar asociado con un derrame supraciliar que daría como resultado el desplazamiento anterior del cristalino e iris causando glaucoma secundario de ángulo cerrado. Normalmente, los síntomas se presentan en el primer mes de inicio del tratamiento con topiramato. En contraste con el glaucoma primario de ángulo cerrado el cual es raro por debajo de los 40 años, el secundario asociado con topiramato se ha notificado tanto en pacientes pediátricos como en adultos. El tratamiento de este síndrome incluye la discontinuación del tratamiento con topiramato, tan rápido como sea posible de acuerdo con el juicio del médico y las medidas apropiadas para reducir la presión intraocular. Estas medidas generalmente conducen a un descenso de la presión intraocular.

El aumento de la presión intraocular de cualquier etiología, si se deja sin tratar, puede dar lugar a graves secuelas incluyendo la pérdida permanente de visión.

Se debe determinar si los pacientes con antecedentes de trastornos oculares deben ser tratados con topiramato.

La acidosis metabólica hiperclorémica sin hiato aniónico (es decir, disminución del bicarbonato sérico por debajo del intervalo de referencia normal sin alcalosis respiratoria) está asociada al tratamiento con topiramato. Esta disminución del bicarbonato sérico se debe al efecto inhibitorio de topiramato sobre la anhidrasa carbónica renal. Generalmente, el descenso del bicarbonato se produce al principio





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

del tratamiento, aunque puede tener lugar en cualquier momento durante éste. Las disminuciones son generalmente de leves a moderadas (descenso medio de 4 mmol/L con dosis de 100 mg/día o superiores en adultos y con aproximadamente 6 mg/kg/día en pacientes pediátricos). Excepcionalmente, se han observado descensos hasta concentraciones inferiores a 10 mmol/L. Las enfermedades o tratamientos que predispongan a la acidosis (tales como nefropatías, procesos respiratorios graves, estatus epiléptico, diarrea, cirugías, dieta cetogénica o determinados medicamentos) pueden tener efectos aditivos respecto a la reducción del bicarbonato causada por topiramato.

La acidosis metabólica crónica aumenta el riesgo de formación de cálculos renales y puede potencialmente conducir a una osteopenia.

La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir los índices de crecimiento. El efecto de topiramato sobre el crecimiento y las consecuencias sobre el metabolismo óseo no han sido sistemáticamente investigados en poblaciones pediátricas ni adultas.

Dependiendo de las enfermedades subyacentes, durante el tratamiento con topiramato se recomienda una evaluación apropiada incluyendo determinación de las concentraciones séricas de bicarbonato. Si aparece y persiste una acidosis metabólica, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con topiramato (disminuyendo la dosis gradualmente).

Topiramato debe ser utilizado con precaución en pacientes con trastornos o tratamientos que representen un factor de riesgo para la aparición de acidosis metabólica.

Algunos pacientes pueden experimentar pérdida de peso mientras estén en tratamiento con topiramato. Se recomienda controlar la pérdida de peso en los pacientes en tratamiento con topiramato. En pacientes que experimenten una pérdida de peso durante el tratamiento con topiramato se debe considerar la administración de un suplemento dietético o incrementar la ingesta de alimentos.

### 8.2. Embarazo

Topiramato fue teratogénico en ratones, ratas y conejos. En ratas, topiramato atraviesa la barrera placentaria.

No existen estudios suficientes o bien controlados con topiramato en mujeres embarazadas. Los datos del registro de embarazos sugieren que puede haber una relación entre el uso de topiramato durante el embarazo y las malformaciones congénitas como defectos craneofaciales entre ellas: labio leporino o hendidura del paladar, hipospadias, y anomalías incluyendo varios sistemas del organismo.

Esto ha sido notificado tanto con topiramato en monoterapia como con topiramato como parte de un régimen de politerapia. Estos datos deben ser interpretados con





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

precaución, ya que se necesitan más datos para identificar el aumento del riesgo de malformaciones.

Además, los datos de estos registros y otros estudios sugieren que, comparado con monoterapia, puede haber un aumento de los efectos teratogénicos asociados con la utilización de fármacos antiepilépticos en terapia combinada.

Topiramato puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas, incluyendo un mayor riesgo de defectos craneofaciales (como labio leporino) hipospadias y anomalías que involucran varios sistemas del cuerpo.

Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen medidas anticonceptivas adecuadas.

Topiramato está contraindicado durante el embarazo, y en las mujeres en edad de riesgo de embarazo si no están usando un método anticonceptivo eficaz.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

### 8.3. 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. Debido a que muchos medicamentos son eliminados por la leche materna, 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.

De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase definitivamente la lactancia materna.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad al aceite de soja

En las mujeres en edad de riesgo de embarazo que no estén usando un método anticonceptivo eficaz.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

Los síntomas y signos de sobredosis con topiramato incluyeron convulsiones, somnolencia, trastornos del habla, visión borrosa, diplopía, actividad mental alterada, letargia, coordinación anormal, estupor, hipotensión, dolor abdominal, agitación, mareo y depresión. En la mayoría de los casos, las consecuencias clínicas no fueron graves, pero se han notificado muertes debidas a sobredosis por múltiples medicamentos incluyendo topiramato.

La sobredosis por topiramato puede dar lugar a acidosis metabólica grave.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 10.2. Tratamiento

Los síntomas y signos de sobredosis con topiramato incluyeron convulsiones, somnolencia, trastornos del habla, visión borrosa, diplopía, actividad mental alterada, letargia, coordinación anormal, estupor, hipotensión, dolor abdominal, agitación, mareo y depresión. En la mayoría de los casos, las consecuencias clínicas no fueron graves, pero se han notificado muertes debidas a sobredosis por múltiples medicamentos incluyendo topiramato.

La sobredosis por topiramato puede dar lugar a acidosis metabólica grave.

### 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

Este producto puede causar somnolencia, durante su administración evite actividades que impliquen coordinación y estado de alerta mental.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas, ni sedantes.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

### 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2018



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

