TORAMATO®

TOPIRAMATO

Venta Bajo Receta Comprimidos Recubiertos

Industria Paraguaya V.A.: Oral

TORAMATO® 25

TOPIRAMATO 25 mg

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Topiramato.....................................................................25 mg.

Excipientes......................................................................c.s.p.

TORAMATO® 50

TOPIRAMATO 50 mg

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Topiramato.....................................................................50 mg.

Excipientes......................................................................c.s.p.

TORAMATO® 100

TOPIRAMATO 100 mg

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Topiramato...................................................................100 mg.

Excipientes......................................................................c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA:

Antiepiléptico y Estabilizante del Estado de Animo (Anticíclico).

MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:

Topiramato es un nuevo agente antiepiléptico, el cual se clasifica como un monosacárido sulfamato-sustituído. Los estudios de electrofisiología y bioquímica realizados con neuronas cultivadas han identificado tres propiedades que pueden contribuir con la eficacia antiepiléptica del Topiramato. Los potenciales evocados repetidamente por una despolarización sostenida de las neuronas fueron bloqueados por Topiramato de manera tiempo-dependiente, sugestivo de una acción bloqueadora, estado-dependiente, de los canales de sodio.

Topiramato aumentó la frecuencia a la cual g-aminobutirato (GABA) activada por los receptores GABA-A, y aumentó la habilidad del GABA de inducir un flujo de iones de cloro hacia

las neuronas, sugiriendo que Topiramato potencia la actividad de este neurotransmisor inhibitorio.

Dado que el perfil antiepiléptico de Topiramato difiere marcadamente de las benzodiacepinas, puede modular un receptor del subtipo GABA-A a ser insensible a las benzodiacepinas. Topiramato antagonizó la habilidad de kainato de activar el kainato/ampa (ácido I - amino - 3 - hidroxi - 5 - metilisoxasol - 4 - propiónico) subtipo de receptor excitatorio de aminoácidos (glutamato), pero no tuvo efecto aparente sobre la actividad de N - metil - D - aspartato (NMDA) en el subtipo de receptor NMDA. Estos efectos de Topiramato dependieron de la concentración en un rango de 1mcM a 200mcM, con mínima actividad observada con 1mcM a 10mcM. Además, Topiramato inhibe algunas isoenzimas de la anhidrasa carbónica. En estudios controlados con terapias combinadas no se ha demostrado correlación entre concentraciones plasmáticas de Topiramato y su eficacia clínica. No se ha demostrado en humanos evidencia de tolerancia. Topiramato se absorbe en forma rápida y bien. Después de la administración oral de 100 mg de Topiramato a personas sanas, se alcanzó una concentración plasmática máxima (Cmax) de 1,5 mg/mL en 2 a 3 hs (Tmax). No hubo un efecto clínico significativo de la comida en la biodisponibilidad de Topiramato. Generalmente, 13 a 17% del Topiramato se une a proteínas plasmáticas. Se ha observado que con concentraciones plasmáticas superiores a los 4 mg/mL existe una pequeña capacidad de Topiramato de ligarse a eritrocitos. El volumen de distribución varía en relación inversa a la dosis. El volumen promedio de distribución aparente fue de 0,80 a 0,55 L/Kg para una dosis única variable entre 100 y 1200 mg.

Se detectó valores de distribución para mujeres de alrededor del 50% de aquellos observados en hombres. Esto se atribuyó al mayor porcentaje de tejido adiposo existente en pacientes del sexo femenino pero no posee consecuencias clínicas.

Topiramato no se metaboliza extensamente (=20%) en voluntarios sanos. Se metaboliza hasta un 50% en pacientes que reciben concomitantemente tratamiento antiepiléptico con drogas conocidas como inductoras de las enzimas metabólicas. Se han aislado 6 metabolitos, formados por hidroxilación, hidrólisis y gluconización, detectados e identificados en plasma, orina y heces de humanos. Cada metabolito representa menos del 3% de la radioactividad total excretada. La principal ruta de eliminación de Topiramato inalterado y de sus metabolitos es por vía renal (por lo menos 81% de la dosis). Después de la dosis de 50 y 100 mg de Topiramato administrados 2 veces al día, el aclaramiento renal medio fue de aproximadamente 18 mL/min y 17 mL/min, respectivamente.

Hay evidencias de reabsorción tubular renal. A los pacientes con función renal normal les puede llevar entre 4 y 8 días alcanzar concentraciones plasmáticas estables. La Cmax promedio después de dosis múltiples de 100 mg 2 veces al día por vía oral, administradas a voluntarios sanos fue de 6,76 mg/mL. Después de la administración de dosis múltiples de 50 y 100 mg de Topiramato, 2 veces al día, la vida media de eliminación del plasma fue en promedio de 21 hs aproximadamente.

La administración concomitante de dosis múltiples de Topiramato, 100 a 400 mg dos veces al día, con fenitoína o carbamacepina, muestra aumentos en las concentraciones plasmáticas de Topiramato proporcionales a la dosis administrada. El aclaramiento plasmático y renal de Topiramato disminuye en pacientes con función renal deteriorada (CLCR £ 60 mL/min). El aclaramiento plasmático disminuye en pacientes con enfermedad renal terminal. Como resultado, se esperan concentraciones plasmáticas más elevadas estables de Topiramato para una dosis dada en pacientes con disfunción renal en comparación con aquellos con función renal normal. Topiramato se elimina eficazmente del plasma mediante hemodiálisis. El aclaramiento plasmático de Topiramato se mantiene inmodificable en personas de edad avanzada en ausencia de una patología renal subyacente. El aclaramiento plasmático de Topiramato disminuye en pacientes con daño hepático moderado o severo.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Crisis maníaca aguda. Profilaxis del Trastorno Bipolar (maníaco-depresivo). Epilepsia Parcial.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de sus componentes.

POSOLOGIA:

Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas, titulándolo posteriormente hasta alcanzar la dosis efectiva. Tanto en monoterapia como en tratamiento coadyuvante la dosis inicial es de 25 mg.

La dosis inicial en el tratamiento coadyuvante para niños de 2 a 16 años es de 25 mg por la noche durante la primera semana, con incrementos de 1 - 3 mg/Kg/día a intervalos de 1 - 2 semanas según la respuesta. Mas adelante la dosis recomendada oscila entre 5 - 9 mg/Kg/día, administradas en dos dosis fraccionadas aunque se puede aumentar 30 mg/Kg. En monoterapia el tratamiento en niños mayores de 6 años puede iniciarse con 0,5 mg a 1 mg/Kg por noche durante la primera semana con incrementos de 0,5 a 1 mg/Kg/día a intervalos de 1 a 2 semanas. Algunos pacientes pueden alcanzar eficacia con una dosis diaria. En estudios clínicos como tratamiento adyuvante, la dosis efectiva en adultos fue de 200 mg y fue la menor dosis estudiada. Por lo tanto esta es considerada como la dosis efectiva mínima. La dosis diaria habitual es variable entre 200 y 400 mg repartidos en 2 dosis. Algunos pacientes han recibido dosis de hasta 1600 mg por día.

Los comprimidos no deben partirse. Topiramato puede administrarse sin tener en cuenta las comidas.

En raras ocasiones, la adición de Topiramato a fenitoína puede requerir un ajuste de la dosis de fenitoína para alcanzar un óptimo efecto clínico. La adición o el abandono de fenitoína y carbamacepina al tratamiento combinado con Topiramato puede requerir un ajuste de la dosis de Topiramato.

Estas recomendaciones posológicas se aplican a todos los adultos, incluyendo aquellos de edad avanzada, en ausencia de enfermedad renal subyacente.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Las drogas antiepilépticas, incluyendo Topiramato, deberían ser retiradas en forma gradual para minimizar la posibilidad de un aumento de la frecuencia convulsiva.

Como con todos los pacientes, el esquema de titulación debería realizarse en base a la respuesta clínica (por ejemplo, control de las convulsiones, prevención de efectos colaterales) con el conocimiento que los pacientes con daño renal conocido pueden requerir un tiempo más prolongado para alcanzar niveles estables con cada dosis. Algunos pacientes, especialmente aquellos con predisposición a las nefrolitiasis, pueden encontrarse frente a un mayor riesgo para la formación de cálculos renales. Se recomienda una adecuada hidratación para reducir este riesgo.

Embarazo y Lactancia: Como otras drogas antiepilépticas, Topiramato demostró ser teratogénico en ratones, ratas y conejos. En ratas, Topiramato cruza la barrera placentaria. No hay estudios en los cuales se haya administrado Topiramato a mujeres embarazadas. Por lo tanto, Topiramato debería ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos para el feto.

No se sabe si Topiramato se excreta por leche humana. Dado que muchas drogas se excretan por leche humana, se deberá tomar una decisión en cuanto a discontinuar la lactancia o discontinuar el tratamiento, tomando en consideración la importancia de la medicación para la madre.

Efectos sobre la capacidad de conducir y/u operar maquinarias: Como con todas las drogas antiepilépticas, Topiramato actúa en el S.N.C. y puede producir somnolencia, mareos u otros síntomas relacionados. Estos efectos adversos que de otra manera serían leves o moderados podrían potencialmente ser peligrosos en pacientes que se encuentren conduciendo un vehículo u operando maquinarias, particularmente hasta que la experiencia de cada paciente con la medicación se haya establecido.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

La mayoría de estos efectos aparece al inicio del tratamiento (no más de 6-8 semanas). Con escalada lenta de la dosis y también con monoterapia los efectos adversos disminuyen considerablemente.

1) Sistema Nervioso Central: Inestabilidad, trastornos de la palabra, somnolencia, parestesias, cefalea.

2) Litiasis Renoureteral: Esta afección se da en el 2% de los tratados siendo más frecuente en hombres y más aun si tienen antecedentes familiares de litiasis.

3) El 30% de los pacientes tratados con Topiramato muestran una pérdida de peso de hasta el 10% del peso corporal.

4) Alteraciones Oftalmológicas: Glaucoma de ángulo estrecho con miopía aguda, visión borrosa, cefaleas y dolor ocular.

5) Otros: Hipertermia, acidosis metabólica por descenso del bicarbonato sanguíneo e hipercloremia.

INTERACCIONES CON ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS:

Efectos de Topiramato sobre otras drogas antiepilépticas: La adición de Topiramato a otras drogas antiepilépticas (Fenitoína, Carbamacepina, Acido Valproico, Fenobarbital, Primidona) no ejerce ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas estables de estas drogas, excepto en el paciente ocasional, en el cual la adición de Topiramato a Fenitoína puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de Fenitoína.

Efectos de otras drogas antiepilépticas sobre Topiramato: Fenitoína y Carbamacepina disminuyen las concentraciones plasmáticas de Topiramato. La adición o el retiro de Fenitoína o Carbamacepina al tratamiento con Topiramato puede requerir un ajuste de la dosis de éste último. Esto debería hacerse mediante titulación del efecto clínico. La adición o el retiro de Ácido Valproico no produce cambios clínicamente significativos en las concentraciones plasmáticas de Topiramato y, por lo tanto, no requiere ajustes de la dosis de Topiramato.

Digoxina: Cuando se agrega o se retira Topiramato a pacientes bajo tratamiento con digoxina, se debería prestar atención al monitoreo rutinario de digoxina sérica.

Depresores del S.N.C: Se recomienda que Topiramato no se administre concomitantemente con alcohol u otros depresores del S.N.C.

Anticonceptivos orales: La eficacia de bajas dosis (20 mg) de anticonceptivos orales puede verse reducida en estas circunstancias. Aquellas pacientes bajo tratamiento con anticonceptivos orales deberían ser advertidas para que consulten en caso de cambio en sus menstruaciones.

Otros: Cuando se administra concomitantemente Topiramato con otras drogas que predisponen a nefrolitiasis, puede aumentar el riesgo de nefrolitiasis. Mientras se administra Topiramato, drogas como estas deberían ser evitadas dado que pueden crear un entorno fisiológico que aumente el riesgo de formación de cálculos renales.

SOBREDOSIFICACION:

En caso de sobredosis aguda con Topiramato, si la ingestión fuera reciente, se debería realizar lavado gástrico inmediatamente o

inducción del vómito. No se recomienda el uso del carbón activado en caso de sobredosis. Las medidas de sostén deberán emplearse de acuerdo con la necesidad. La hemodiálisis es un medio eficaz para remover Topiramato del cuerpo. Sin embargo, en casos de sobredosis aguda, incluyendo dosis de más de 20 g en un sólo individuo, no fue necesaria la hemodiálisis.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIONES DE USO:

Se restringe su uso en el embarazo y en lactancia.

CONSERVACION:

Conservar en lugar fresco y seco (entre 15º a 30ºC).

PRESENTACION:

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Estos medicamentos deben ser usados únicamente por prescripción médica y no podrán repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de estos medicamentos sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quien lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma estos productos sin consultar a su médico.

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por el M.S.P. y B.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS