



CCEF-RC-0423-2024

SISTEMA NACIONAL DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS CERTIFICADO DE CONDICIONES DE COMERCIALIZACIÓN

El Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" de conformidad con lo establecido en los artículos 1, 18 y 19 de la Ley de Medicamentos, publicada en la Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 37.006 del 03 de Agosto de 2.000 establece las siguientes condiciones de comercialización a ser cumplidas:

NOMBRE DEL PRODUCTO: **TOPIRAMATO 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

NOMBRE (S) GENÉRICO (S) / PRINCIPIO (S) ACTIVO (S): **TOPIRAMATO**

DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL (DCI): **TOPIRAMATO**

CLASIFICACIÓN: **ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA**

CATEGORIA DEL PRODUCTO: "C"

No. REGISTRO SANITARIO: **E.F.G.43.915/24**

FECHA DE APROBACION: **26-12-2024**; VIGENTE HASTA: **26-12-2031**

FABRICANTE: **HIRAL LABS LIMITED / INDIA**

FABRICANTE ADICIONAL: **NO APLICA**

FABRICANTE ENVASADOR: **NO APLICA**

FABRICANTE ENVASADOR ADICIONAL: **NO APLICA**

FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO: **GLOBAL CALCIUM Pvt. Ltd. / INDIA**

REPRESENTANTE / TITULAR DEL REGISTRO: **BIUMAK PHARMACEUTICALS, C.A.**

FARMACÉUTICO PATROCINANTE: **DANIELA MARÍA BORGES QUINTANA**

PROPIETARIO: **HIRAL LABS LIMITED / INDIA**

DE ACUERDO AL ARTÍCULO 35 DE LA LEY DE MEDICAMENTOS, DEBE COMUNICAR A LOS PRESCRIPTORES LO SIGUIENTE:

Indicaciones Terapéuticas:

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.

Posología aprobada:

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.

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.

Código de verificación #SREF-00050V0EF0E52024003647N72025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0423-2024

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 100 mg. 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.

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.

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.

Dosis en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

En pacientes con función renal alterada ($CLCR \leq 60$ 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 (≥ 65 años):

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

Modo de uso:

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.

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.

Código de verificación #SREF-00050V0EF0E52024003647N72025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0423-2024

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.

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.

Advertencias:

Generales:

Precaución en conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

Antecedentes personales y/o familiares de nefrolitiasis.

Insuficiencia renal.

Hipercalcemia.

Código de verificación #SREF-00050V0EF0E52024003647N72025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0423-2024

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.

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 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.

Código de verificación #SREF-00050V0EF0E52024003647N72025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0423-2024

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.

Este producto no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

Precauciones:

Ver Advertencias.

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 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.

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.

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.

Código de verificación #SREF-00050V0EF0E52024003647N72025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0423-2024

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).

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, 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, disgrafía, 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.

Código de verificación #SREF-00050V0EF0E52024003647N72025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0423-2024

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 cardíacos:

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 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.

Código de verificación #SREF-00050V0EF0E52024003647N72025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0423-2024

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.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada al uso del producto al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" a través de la página web: https://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

Interacciones con otros medicamentos:

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 este 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:

FAE administrado Conjuntamente	Concentración de los de los FAE	Concentración de topiramato
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.

Código de verificación #SREF-00050V0EF0E52024003647N72025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0423-2024

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 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, 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_{0-24h} de pioglitazona sin alteración de la $C_{máx}$. Este resultado no fue estadísticamente significativo. Además, se observaron disminuciones del 13% y el 16% de la $C_{máx}$ y el AUC_{0-24h}, respectivamente, del hidroximetabolito activo, así como una disminución del 60% de la $C_{máx}$ y el AUC_{0-24h} 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.

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.

Código de verificación #SREF-00050V0EF0E52024003647N72025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0423-2024

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.

Sobredosis:

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.

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.

TEXTOS DE ESTUCHES Y ETIQUETAS:

Vía de administración: Oral.

Indicaciones y Posología: A juicio del facultativo.

Advertencias:

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

Este producto no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

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.

RÉGIMEN DE VENTA Y CONDICIÓN DE DISPENSACIÓN: CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperaturas inferiores a 30 °C.

SISTEMA ENVASE CIERRE APROBADO PARA LA COMERCIALIZACIÓN:

Envase primario: BLÍSTER DE POLICLORURO DE VINILO (PVC), INCOLORO, TRANSPARENTE.

Cierre: FOIL DE ALUMINIO (ALU), COLOR PLATEADO, OPACO.

Envase secundario: ESTUCHE DE CARTÓN.

Código de verificación #SREF-00050V0EF0E52024003647N72025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0423-2024

PERIODO DE VALIDEZ:

Se le asigna al producto un período de validez comprobado de veinticuatro (24) meses, almacenado bajo las condiciones climáticas de Venezuela ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \pm 5\% \text{ HR}$), en el sistema envase cierre descrito.

PRESENTACIONES APROBADAS:

Venta al Público: Contentivo de 30 tabletas recubiertas.

CONSIDERACIONES ADICIONALES

Igualmente, se le informa que dispone de quince (15) días hábiles, para solicitar a la INSTITUCIÓN, la reconsideración de las exigencias señaladas ANTERIORMENTE. Transcurrido dicho lapso queda usted en la obligación de cumplir con las condiciones de uso bajo las cuales fue aprobado el producto.

El incumplimiento de alguna de las condiciones de comercialización será sancionado con la CANCELACIÓN del Registro Sanitario del producto.

Fecha de emisión: 11 de febrero de 2025

DRA. ESPERANZA BRICEÑO

Presidenta del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"
Según Decreto N° 4.687 de fecha 12 de mayo de 2022
Publicado en la Gaceta Oficial N° 42.375



230/303