Fármaco anticonvulsivante dotado de un amplio espectro de actividad antiepiléptica.

USO CLÍNICO

- Monoterapia en crisis epilépticas parciales con o sin crisis generalizadas secundarias, y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en niños >6 años (**A**).
- Tratamiento concomitante de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias y para el tratamiento de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut en niños ≥2 años (**A**).
- Tratamiento profiláctico de la migraña después de una cuidadosa evaluación de otras posibles alternativas terapéuticas (**E**: *off-label*).
- Neuroprotector tras lesión anóxica (datos limitados) (**E**: *off-label*).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

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.

- Dosis (monoterapia >6 años) de inicio: 0,5-1 mg/kg/día por las noches la primera semana. Posteriormente, aumentar de 0,5-1 mg/kg/día cada 1-2 semanas hasta mantenimiento 3-6 mg/kg/día. El rango de dosis objetivo inicial es de 100 mg/día dependiendo de la respuesta clínica (aproximadamente 2 mg/kg/día en niños de 6-16 años).
- Dosis (politerapia) de inicio: la dosis diaria total recomendada como tratamiento adyuvante es de aproximadamente 5-9 mg/kg/día divididos cada 12 horas. El ajuste de la dosis debe comenzar con una dosis de 25 mg (o menos, en función de un intervalo de 1-3 mg/kg/día) administrada todas las noches durante la primera semana. Posteriormente, a intervalos de 1 o 2 semanas, se incrementará la dosis de 1-3 mg/kg/día, hasta conseguir una respuesta clínica óptima. Se han estudiado dosis diarias de hasta 30 mg/kg/día y fueron generalmente bien toleradas.
- Profilaxis de migraña. Dosis: 0,5-1 mg/kg/día cada 12 o 24 horas, máximo 100 mg/día. En un metaanálisis no demostró superioridad a placebo, no hay evidencia para indicar que topiramato reduzca en un 50% la frecuencia de las cefaleas, de los días con cefalea o de la discapacidad asociada. En >12 años, 25 mg/día por las noches durante 1 semana, con aumentos semanales de 25 mg/día hasta alcanzar 50 mg/12 h.
- Neonatos a término: oral 5 mg/kg/dosis en el primer día, seguidos de 3 mg/kg/dosis diaria desde el día 2 hasta el día 5 de tratamiento.

Se precisa ajuste de dosis en **insuficiencia renal** (se recomienda la mitad de la dosis de inicio y de mantenimiento habitual).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- En la profilaxis de la migraña durante el embarazo y en las mujeres en edad de riesgo de embarazo que no estén usando un método anticonceptivo eficaz.

PRECAUCIONES

- Como con otros medicamentos antiepilépticos, 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 de forma concomitante, 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. 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.
- 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. En un metaanálisis de ensayos clínicos con agentes antiepilépticos, aleatorizados y controlados con placebo, se ha observado un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para topiramato.
- Se debe de administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática ya que puede verse disminuido el aclaramiento de topiramato.
- Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado: los síntomas incluyen un cuadro agudo de disminución de la agudeza visual 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. Normalmente, los síntomas se presentan en el primer mes desde el inicio del tratamiento con topiramato. El tratamiento de este síndrome incluye la interrupción 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.
- Acidosis metabólica. 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 inhibidor 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. Las disminuciones son generalmente de leves a moderadas (descenso medio de 4 mmol/l con dosis ≥100 mg/día en adultos y con aproximadamente 6 mg/kg/día en niños). 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. Dependiendo de las condiciones 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. 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.
- Atraviesa la barrera placentaria y puede causar daño fetal y restricción del crecimiento fetal. Los recién nacidos/lactantes de madres tratadas con este medicamento pueden presentar diarrea, somnolencia, irritabilidad y aumento de peso inadecuado.

EFECTOS SECUNDARIOS

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (≥2 veces) en niños que en adultos en ensayos clínicos doble ciego controlados incluyen:

- Disminución o aumento del apetito.
- Acidosis hiperclorémica.
- Hipopotasemia.
- Comportamiento anormal (comportamiento agresivo, alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, depresión, apatía).
- Insomnio de inicio.
- Ideación suicida.
- Trastornos en la atención (problemas de memoria, alteraciones de la atención y el lenguaje).
- Letargia.
- Trastornos del ritmo circadiano del sueño.
- Mala calidad del sueño.
- Aumento del lagrimeo.
- Bradicardia sinusal.
- Parestesias.
- Alteración en la forma de andar.

Las reacciones adversas que fueron notificadas en niños pero no en adultos en ensayos clínicos doble ciego controlados incluyen:

- Eosinofilia.

- Hiperactividad psicomotora.
- Vértigo.
- Vómitos.
- Hipertermia.
- Pirexia.
- Dificultad de aprendizaje.

Sobredosificación: convulsiones, somnolencia, trastornos del habla, visión borrosa, diplopía, dificultad de pensamiento, 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: en sobredosis agudas con topiramato, si la ingesta es reciente, se debería proceder al vaciado del contenido gástrico inmediatamente, mediante lavado o por inducción de emesis. El carbón activado ha mostrado absorber topiramato *in vitro*. El tratamiento debería ir acompañado de medidas de soporte adecuadas y el paciente debe mantenerse bien hidratado. La hemodiálisis se presenta como una medida eficaz para eliminar topiramato del organismo.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- La adición de topiramato a otros medicamentos antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) no tiene ningún efecto clínico significativo sobre sus concentraciones plasmáticas en el estado estacionario, excepto para algún paciente ocasional, en el que la adición de topiramato a fenitoína puede dar como resultado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Por consiguiente, es recomendable que a los pacientes tratados con fenitoína que muestren síntomas o signos clínicos de toxicidad se les monitoricen los niveles plasmáticos de dicho fármaco.
- Topiramato inhibe la enzima CYP2C19 y puede interferir con otros fármacos metabolizados a través de esta enzima (por ejemplo, diazepam, imipramina, moclobemida, proguanilo, omeprazol).

Efectos de otros medicamentos antiepilépticos sobre topiramato:

- 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 debería hacerse según el efecto clínico.
- La adición o retirada de ácido valproico no produce ningún cambio clínico significativo sobre las concentraciones plasmáticas de topiramato y, consecuentemente, no es necesario el ajuste de la dosis de topiramato.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: manitol, almidón de maíz pregelatinizado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra, estearato magnésico.

Conservación: Conservar por debajo de 25 °C.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima, y en https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en febrero de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html
- Bakola E, Tzoufi M, Damigos D, *et al*. Anticonvulsant drugs for pediatric migraine prevention: An evidence-based review. Eur J Pain. 2009;13:893-901.
- Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de octubre de 2017. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2017/octubre/boletin-octubre-2/
- Damen L, Bruijn J, Verhagen AP, *et al*. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. Cephalalgia. 2006;26:497-505.
- Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH. Pediatric migraine: pharmacologic agents for prophylaxis. Ann Pharmacother. 2007;41:1181-1190.
- García Lara NR, Frías García ME. Tratamiento preventivo para la migraña en niños: cuándo y cómo. Evid Pediatr. 2010;6:3.
- Lewis D, Ashwal S, Hersey A, *et al*. Practice Parameter: Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. American Academy of Neurology Quality Standard Subcommitee and the Practice Comite of the Chile Neurology Society.Neurology. 2004;63:2215-2222.
- Lewis D, Winner P, Saper J, *et al*. Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Topiramate for Migraine Prevention in Pediatric Subjects 12 to 17 Years of Age. Pediatrics. 2009;123:3 924-934.
- Lewis D. Pediatric Migraine. Neurol Clin. 2009;27:481-501.
- Oskoui M, Pringsheim T, Billinghurst L, *et al*. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology. 2019;93(11):500-509.
- Pediatrics Lexi-Drugs Online [base de datos de internet]. Hudson (OH): Lexi-Comp [consultado el 12/02/2020]. Disponible en: https://online.lexi.com/lco/action/home
- Protocolos de Neuropediatría de la Asociación Española de Pediatría (AEP). Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/7-ttoepilepsia.pdf
- Sillberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache(an evidence-based review): Report of the Quality Standars Subcomittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2000;55:754-762.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 12/02/2021]. Disponible en:

www.uptodate.com
- Verdú Pérez A. Manual de Neurología Infantil 2.ª edición. Madrid: Editorial Panamericana; 2000.
- Verhagen AP. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. J Clin Epidemiol. 1998; 51:1235-1241.
- Víctor S, Ryan SW. Drugs for preventing migraine headaches in children. Cochrane Database Syst Rev. 2003;4:CD002761.
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 16.ª edición. España: Adis; 2011.

Fecha de actualización: febrero de 2021.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).