

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMATO****TOPIRAMATO****COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg****COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de 25 mg contiene:

Topiramato.....25mg

Excipientes: Almidón de maíz pregelatinizado, Lactosa Monohidrato, Celulosa Microcristalina, Estearato de Magnesio, Dióxido de Silicio Coloidal, Glicolato sódico de almidón de papa, Copovidona, Hipromelosa, Macrogol, Dióxido de Titanio.

Clasificación terapéutica:

Código ATC: N03AX11.

Grupo Farmacoterapéutico: Otros Antiepilépticos.

INDICACIONESEpilepsia:

TOPIRAMATO está indicado como monoterapia inicial en pacientes desde 6 años de edad con crisis de inicio parcial o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias.

TOPIRAMATO está indicado como terapia adyuvante para adultos y niños de 2 años o más con convulsiones parciales o convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

TOPIRAMATO está también indicado en adultos y niños como terapia adyuvante en el tratamiento de convulsiones asociadas con el síndrome Lennox-Gastaut.

Migraña:

TOPIRAMATO está indicado en pacientes adultos para la profilaxis de la migraña. No ha sido estudiada la utilidad de TOPIRAMATO en el tratamiento agudo de la migraña.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Topiramato o a cualquier componente de la fórmula del producto. No debe ser administrado durante el embarazo.

EMBARAZO Y LACTANCIA

- **Uso durante el embarazo:** En estudios pre-clínicos, el Topiramato ha demostrado presentar efectos teratogénicos en las especies estudiadas (ratones, ratas y conejos). En ratas, Topiramato atravesó la barrera placentaria. No fueron realizados estudios con Topiramato en gestantes, entre tanto, Topiramato podrá ser utilizado durante el embarazo solamente si el beneficio esperado supera el riesgo potencial para el feto.

- **Uso durante la lactancia:** El Topiramato es eliminado en la leche de ratas. La expulsión del Topiramato en la leche humana no fue evaluada en estudios controlados. La observación en un número limitado de pacientes sugiere una excreción extensa de Topiramato en la leche. Una vez que muchas drogas son expulsadas en la leche humana, se debe decidir entre evitar el amamantamiento o discontinuar el tratamiento con la droga, tomando en consideración la importancia del medicamento para la madre.

Durante la experiencia post-comercialización, casos de hipospadia fueron relatados en bebés del sexo masculino expuestos al Topiramato en el útero, con o sin otros anticonvulsivantes; sin embargo, una relación causal con el Topiramato no fue establecida.

- **Efectos sobre la capacidad de guiar vehículo y operar máquinas:** Topiramato actúa en el sistema nervioso central, pudiendo producir somnolencia, mareos u otros síntomas relacionados. Aunque tales reacciones sean de intensidad leve a moderada, pueden ser potencialmente peligrosas para pacientes dirigiendo vehículos u operando maquinas, particularmente hasta que se conozca la reacción individual del paciente al fármaco.

- **Pacientes de edad avanzada:** No fueron observadas diferencias farmacocinéticas relacionadas con la edad, aunque la posibilidad de alteraciones de la función renal asociadas a la edad deberá ser considerada.

INFORMACIONES TÉCNICAS

Características

- Propiedades Farmacodinámicas

El Topiramato es clasificado como monosacárido sulfato-sustituido. Estudios electrofisiológicos y bioquímicos en cultivo de neuronas identificaron tres propiedades que pueden contribuir para la eficacia antiepiléptica del Topiramato. Potencias de acción provocados repetidamente por la despolarización continua de neuronas fueron bloqueados temporalmente por Topiramato, sugiriendo una modulación de canales de sodio dependientes de voltaje. El Topiramato aumenta la frecuencia con que el ácido gama amino butírico (GABA) activa receptores GABA A y aumenta la

capacidad del GABA de inducir el influjo de iones cloruro, sugiriendo que el Topiramato potencialice la actividad de ese neurotransmisor inhibitorio.

Este efecto no fue bloqueado por flumazenil, un antagonista benzodiazepina, y el Topiramato no aumentó la duración de la abertura del canal, lo que lo diferencia de barbitúricos que modulan receptores GABA A.

Como el perfil antiepiléptico del Topiramato difiere acentuadamente de las benzodiazepinas, puede modular un subtipo del receptor GABA A insensible a la benzodiazepina. El Topiramato antagoniza la capacidad del kainato de activar el subtipo AMPA/kainato (ácido α – amino -3- hidroxil-5-metilisoxazol-4-propiónico) del receptor aminoácido excitatorio (glutamato), más no ejerce ningún efecto aparente en la actividad del N-metil-D-aspartato (NMDA) en el subtipo de receptor NMDA. Estos efectos del Topiramato son dependientes de la concentración, en una faja de $1\mu\text{M}$ a $200\mu\text{M}$, con actividad mínima observada entre $1\mu\text{M}$ y $10\mu\text{M}$.

Además, el Topiramato inhibe algunas isoenzimas de la anhidrasa carbónica. Este efecto farmacológico es mucho más débil que de la acetazolamida, un conocido inhibidor de la anhidrasa carbónica, y no es considerado un componente importante de la actividad antiepiléptica del Topiramato.

En estudios experimentales, el Topiramato presenta actividad anticonvulsivante en ratas y ratones, en crisis inducidas por electroshock máximo, y es eficaz en modelos de epilepsia en roedores, que incluyen crisis tónicas y crisis semejantes a crisis de ausencia, en ratas con epilepsia espontánea, y crisis tónico-clónicas inducidas en ratas por la inflamación de amígdalas o isquemia global. El Topiramato es apenas discretamente eficaz en el bloqueo de crisis clónica inducida por el pentilenotetrazol, un antagonista de receptor GABA A. Estudios realizados en ratones sometidos a la administración concomitante de Topiramato y carbamazepina o fenobarbital demostraron actividad anticonvulsivante sinérgica, en cuanto que la asociación con fenitoína mostro actividad anticonvulsivante adictiva. En estudios clínicos bien controlados de uso adyuvante, no fue comprobada ninguna correlación entre concentraciones plasmáticas de valor del Topiramato y su eficacia clínica.

No hay evidencia de tolerancia en humanos.

Los resultados de experimentaciones clínicas controladas establecieron la eficacia de Topiramato como monoterapia para adultos y niños (de 6 años de edad o mayores) con epilepsia, terapia adjunta en adultos y pacientes pediátricos de 2 a 16 años con crisis epilépticas parciales y crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas primarias, y en los pacientes con 2 años de edad y mayores con crisis asociadas con el Síndrome de Lennox-Gastaut.

- Propiedades Farmacocinéticas:

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

En comparación a otras drogas antiepilépticas, el Topiramato presenta una vida media plasmática larga, farmacocinética lineal, depuración plasmática predominantemente renal, ausencia de conexión significativa a proteínas plasmáticas y de metabolitos activos significantes.

El Topiramato no es un inductor potente de enzimas relacionadas a la Biotransformación de fármacos, puede ser administrado con o sin alimentos y no requiere monitorización de niveles plasmáticos. En pruebas clínicas, no hubo relación consistente entre concentraciones plasmáticas y eficacia o eventos adversos.

El Topiramato es rápidamente y bien absorbido. Después de la administración oral de 100mg de Topiramato a voluntarios sanos, el pico promedio de concentración plasmática ($C_{máx}$) fue de 1,5 $\mu\text{g/mL}$, obtenido en un periodo de 2 a 3 horas ($T_{máx}$). Con base en la recuperación de la radioactividad en la orina, la extensión promedio de absorción de una dosis oral de 100 mg de Topiramato marcado con ^{14}C fue de, en lo mínimo, 81%. La biodisponibilidad de Topiramato no es afectada de forma clínicamente significativa por la ingesta de alimentos. La conexión a proteínas plasmáticas es, en general, de 13 a 17%. Se observa baja capacidad de conexión de Topiramato a los eritrocitos, saturable en concentraciones plasmáticas por encima de 4 $\mu\text{g/mL}$. El volumen de distribución ha variado de forma inversamente proporcional a la dosis. El promedio del volumen de distribución aparente fue de 0,80 a 0,55 L/kg, para una única dosis entre 100 a 1.200 mg. Un efecto de género sobre el volumen de distribución fue detectado, con valores en mujeres cerca de 50% de los obtenidos en hombres. Esta diferencia fue atribuida al mayor porcentaje de grasa corpórea en pacientes del sexo femenino, sin consecuencia clínica.

En voluntarios sanos, el Topiramato no sufre Biotransformación extensa (aproximadamente 20%). Es biotransformado en hasta 50% en uso adyuvante con inductores reconocidos de enzimas relacionadas a la Biotransformación de fármacos.

Seis metabolitos, formados por hidroxilación, hidrólisis y glucoronidación, caracterizados y aislados en el plasma, orina y heces. Cada metabolito representa menos de 3% de la radioactividad total excretada después de la administración de Topiramato marcado con ^{14}C . Dos metabolitos, que conservan la mayor parte de la estructura química de Topiramato, fueron probados y presentaron poca o ninguna actividad anticonvulsivante.

En humanos, la principal vía de eliminación de Topiramato inalterado y de sus metabolitos es la renal (en lo mínimo 81% de la dosis).

Aproximadamente 66% de una dosis de Topiramato marcado con ^{14}C fue expulsada inalterada en la orina, en cuatro días.

Después de la administración de dosis de 50 mg y 100 mg de Topiramato, dos veces al día, la depuración renal promedio fue de aproximadamente 18 mL/min y 17 mL/min, respectivamente. Existe evidencia de reabsorción tubular renal de Topiramato.

Este resultado es comprobado por estudios conducidos en ratas, donde Topiramato asociado a probenecid, donde fue observado un aumento significativo de depuración renal de Topiramato. De

forma general, la depuración plasmática de Topiramato en humanos es de aproximadamente 20 a 30 mL/min, después la administración oral.

Topiramato presenta baja variación interindividual en las concentraciones plasmáticas y, así presenta farmacocinética previsible. La farmacocinética de Topiramato es lineal, con la depuración plasmática permaneciendo constante y el área bajo la curva de concentración plasmática aumentando de modo proporcional a dosis orales, en un rango posológico de 100 a 400 mg, en voluntarios sanos. Pacientes con función renal normal pueden tomar 4 a 8 días para alcanzar las concentraciones plasmáticas del estudio de equilibrio. Después de la administración de dosis orales múltiples de 100 mg, dos veces al día, a voluntarios sanos, C_{max} promedio fue de 6,76 mcg/mL. La vida media de eliminación plasmática después de la administración de dosis múltiples de 50 mg y 100 mg, dos veces al día, fue aproximadamente 21 horas.

El uso adyuvante de Topiramato, en dosis múltiples de 100 a 400 mg, dos veces por día, con fenitoína o carbamazepina, produce aumentos proporcionales a la dosis en las concentraciones plasmáticas de Topiramato.

La depuración plasmática y renal de Topiramato es reducida en pacientes con insuficiencia renal ($CL_{CR} \leq 60$ mL/min). En pacientes con enfermedad renal grave, la depuración plasmática se presentó reducida. Como resultado, concentraciones plasmáticas de equilibrio más elevadas son esperadas para una determinada dosis de Topiramato administrada, a pacientes con insuficiencia renal, en comparación a las obtenidas en pacientes con función renal normal. Topiramato puede ser removido del plasma, con eficacia, por hemodiálisis.

La depuración plasmática de Topiramato permanece inalterada en individuos de edad avanzada, en la ausencia de enfermedad renal subyacente.

La depuración plasmática de Topiramato es reducida en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

- **Farmacocinética en niños de hasta 12 años de edad:** La farmacocinética de Topiramato en uso adyuvante es lineal en niños, como en adultos, con tasa de depuración independiente de la dosis y concentraciones plasmáticas de equilibrio con aumentos proporcionales a la dosis. Sin embargo, niños tienen depuración más elevada y vida media de eliminación más corta.

Consecuentemente, concentraciones plasmáticas de Topiramato para la misma dosis en mg/kg pueden ser menores en niños comparadas a las obtenidas en adultos. Así como en adultos, drogas antiepilépticas inductoras de enzimas hepáticas disminuyen las concentraciones plasmáticas del estado de equilibrio.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

En los pacientes con o sin histórico de crisis epilépticas o epilepsia, las drogas antiepilépticas incluyendo el Topiramato deben ser gradualmente discontinuadas, para minimizar la posibilidad de crisis epilépticas o aumento de la frecuencia de crisis epilépticas. En estudios clínicos, las dosis diarias fueron disminuidas de 50-100 mg en los adultos con epilepsia y 25-50 mg en adultos recibiendo Topiramato en intervalos semanales la dosis de hasta 100 mg/día para la profilaxis de la jaqueca, en estudios clínicos en niños, Topiramato fue retirado gradualmente por un periodo de 2-8 semanas, en las situaciones donde la retirada rápida de Topiramato es por recomendación médica, se recomienda monitoreo apropiado.

Insuficiencia Renal

La principal vía de eliminación del Topiramato y sus metabolitos es a través de los riñones. La eliminación por los riñones es dependiente de la función renal y depende de la edad. Pacientes con insuficiencia renal moderada o grave pueden llevar de 10 a 15 días para alcanzar las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio, en comparación con el periodo de 4 a 8 días, observado en pacientes con función renal normal.

En todos los pacientes, la dosis deberá ser orientada por el resultado clínico (es decir, control de las crisis, evitando efectos colaterales), considerando que individuos sabidamente portadores de insuficiencia renal podrán precisar de un tiempo más largo para alcanzar el estado de equilibrio, a cada dosis.

- **Hidratación:** Oligohidrosis (transpiración disminuida) y anhidrosis han sido reportadas en asociación con el uso del topiramato. Transpiración disminuida e hipertermia (aumento en la temperatura corporal) pueden ocurrir especialmente en niños jóvenes expuestos a temperaturas ambientales altas.

La hidratación adecuada durante el uso de topiramato es muy importante. La hidratación puede reducir el riesgo de nefrolitiasis. La hidratación adecuada antes y durante actividades tales como ejercicio o exposición a altas temperaturas puede reducir el riesgo de efectos adversos relacionados con el calor.

- **Trastornos del humor/depresión:** Un aumento en la incidencia de trastornos del humor y depresión ha sido observada durante el tratamiento con Topiramato.

- **Intento de suicidio:** DAEs, incluyendo Topiramato, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estas drogas para cualquier indicación.

- **Nefrolitiasis:** Algunos pacientes, especialmente aquellos con predisposición a nefrolitiasis, pueden tener riesgo aumentado de formación de cálculo renal y signos y síntomas asociados, tales como cólico renal, dolor renal y dolor en flanco.

Factores de riesgo de nefrolitiasis incluyen antecedentes de cálculo renal, histórico familiar de nefrolitiasis e hipercalcinuria. Ninguno de esos factores de riesgo puede anticipar con certeza la formación de cálculo durante el tratamiento con Topiramato. Además, pacientes utilizando otros

medicamentos asociados a la posibilidad de ocurrencia de nefrolitiasis pueden tener un riesgo aumentado.

- **Función hepática disminuida:** Topiramato debe ser administrado con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática, una vez que el “clearance” del Topiramato puede estar reducido en este grupo de pacientes.

- **Miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado secundario:** Un síndrome consistente de miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado secundario ha sido relatado en pacientes en uso de Topiramato. Los síntomas incluyen inicio agudo de reducción de la agudeza visual y/o dolor ocular. Conclusiones oftalmológicas pueden incluir miopía, reducción de la cámara anterior, hiperemia ocular (rojizo) y aumento de la presión intraocular. Midriasis puede o no estar presente. Este síndrome puede estar asociado con derrame supraciliar resultando en el desplazamiento del cristalino y del iris, con glaucoma agudo de ángulo cerrado secundario. Los síntomas ocurren, característicamente, en el primer mes después del inicio del tratamiento con Topiramato. Al contrario de glaucoma de ángulo cerrado primario, que es raro en personas con menos de 40 años, el glaucoma agudo de ángulo cerrado secundario asociado con Topiramato ha sido relatado tanto en pacientes pediátricos como adultos. El tratamiento incluye la interrupción del Topiramato, lo más rápido posible de acuerdo con la evaluación del médico y medidas apropiadas para reducir la presión intraocular. Estas medidas generalmente resultan en la reducción de la presión intraocular.

- **Defectos en el campo visual:** Defectos en el campo visual han sido reportados en pacientes que toman topiramato, independientemente de la presión intraocular elevada. Si existen problemas visuales en cualquier momento durante el tratamiento con topiramato, debe considerarse la suspensión del medicamento.

- **Acidosis metabólica:** Acidosis metabólica, hipercloremia, hiato no aniónico (es decir, reducción del bicarbonato sérico bajo del intervalo de referencia normal en la ausencia de alcalosis respiratoria) están asociadas al tratamiento, pero puede ocurrir a lo largo de la duración del tratamiento. Estas reducciones son usualmente leves a moderadas (reducción media de 4 mmol/L en dosis de 100 mg/día o más en adultos y aproximadamente 6 mg/kg/día en pacientes pediátricos). Los pacientes raramente presentarán reducción a los valores menores que 10 mmol/L. Las condiciones o terapias que predisponen la acidosis (como enfermedad renal, trastornos respiratorios graves, “status epilepticus”, colitis, cirugía, dieta cetogénica, o algunos fármacos) pueden ser aditivos a los efectos de Topiramato en la reducción del bicarbonato.

Acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir las tasas de crecimiento. El efecto de Topiramato en el crecimiento y secuela relativa a los huesos no fue evaluado sistemáticamente en pacientes pediátricos o adultos, dependiendo de las condiciones de base, se recomienda evaluación adecuada, incluyendo niveles de bicarbonato sérico, durante el tratamiento con Topiramato, puede ocurrir acidosis metabólica y persistir, se debe considerar reducción de la dosis o interrupción de Topiramato (usando reducción gradual de la dosis).

- **Suplementación nutricional:** La suplementación de la dieta o el aumento de la ingesta de alimentos debe ser considerada si el paciente presenta pérdida de peso durante el tratamiento con Topiramato.

- **Hiperamonemia y encefalopatía:** La hiperamonemia con o sin encefalopatía ha sido reportada con el tratamiento con topiramato. El riesgo de hiperamonemia con topiramato parece estar relacionado con la dosis. Hiperamonemia ha sido reportada más frecuentemente cuando topiramato es usado concomitantemente con ácido valproico.

Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargo. En la mayoría de los casos, la encefalopatía hiperamonémica disminuyó con la discontinuación del tratamiento. En pacientes que desarrollaron letargo inexplicable, o cambios en el estado mental asociados con la monoterapia con topiramato o como terapia adyuvante, se recomienda tener en cuenta la encefalopatía hiperamonémica y la medición de los niveles de amoníaco.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- **Efecto de Topiramato sobre otras drogas antiepilépticas:** La asociación de Topiramato a otras drogas antiepilépticas (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) no afecta sus concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio, excepto ocasionalmente, en algunos pacientes, en que la adición de Topiramato a la fenitoína podrá resultar en aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Esto se debe posiblemente a la inhibición de una isoforma específica de una enzima polimórfica (CYP2C19) consecuentemente, deberá ser realizada dosificación del nivel plasmático de fenitoína en cualquier paciente en tratamiento con fenitoína que presenten signos o síntomas de toxicidad, un estudio de interacción farmacocinética en pacientes con epilepsia demostró que asociado Topiramato a lamotrigina no presentó efecto en la concentración plasmática de lamotrigina en el estado estacionario con dosis de Topiramato de 100 a 400 mg/día, además, la concentración plasmática de Topiramato en el estado estacionario no sufrió alteración durante o después la retirada del tratamiento con lamotrigina (dosis promedio de 327 mg/día)

- **Efectos de otras drogas antiepilépticas sobre Topiramato:** La fenitoína y la carbamazepina disminuyen las concentraciones plasmáticas del Topiramato, la adición o discontinuación de la fenitoína o de la carbamazepina en el tratamiento con Topiramato podrá requerir un ajuste de dosis de este último. El test de la dosis deberá ser realizado de acuerdo con el efecto clínico. Tanto la adicción como la retirada del ácido valproico no producen cambios clínicamente significativos en las concentraciones plasmáticas de Topiramato y, por tanto, no exigen ajuste de la dosis del Topiramato, los resultados de estas interacciones están resumidos en la siguiente tabla:

DAE Co-administrada	Concentración de la DAE	Concentración de Topiramato
---------------------	-------------------------	-----------------------------

fenitoína	↔**	↓
carbamazepina	↔	↓
ácido valproico	↔	↔
lamotrigina	↔	↔
fenobarbital	↔	NE
primidona	↔	NE

↔ = sin efecto sobre las concentraciones plasmáticas

** = concentraciones plasmáticas aumentadas en algunos pacientes

↓ = disminución de las concentraciones plasmáticas

NE = no estudiado

DAE = droga antiepiléptica

Otras interacciones medicamentosas

- **Digoxina:** en un estudio de dosis única, la administración concomitante de Topiramato provocó una reducción de 12% en el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de la digoxina, la importancia clínica de esta observación no fue determinada. Cuando el Topiramato sea asociado o discontinuado en pacientes sometidos al tratamiento con la digoxina, se recomienda atención al monitoreo de rutina cuidadosa de las concentraciones séricas de digoxina.

- **Depresores del SNC/alcohol:** se recomienda que Topiramato no sea utilizado concomitantemente con bebidas alcohólicas o con otros medicamentos depresores del SNC, puede ocurrir un aumento de la acción de Topiramato.

- **Anticoncepcionales orales:** en un estudio de interacción farmacocinética en voluntarias sanas, con administración concomitante de contraceptivo oral combinado conteniendo 1mg de noretindrona y 35 mcg de etinilestradiol Topiramato administrado aisladamente en las dosis de 50 a 200 mg/día, no fue asociado a alteraciones estadísticamente significantes en la exposición media (AUC) a los componentes de contraceptivo oral, en otro estudio, la exposición al etinilestradiol presentó reducción estadísticamente significativa con dosis de 200, 400 y 800 mg/día (18%, 21% y 30% respectivamente) cuando es administrado como adyuvante en pacientes en uso de ácido valproico, en ambos estudios, Topiramato (50 mg/día a 800 mg/día) no afectó significativamente la exposición a la noretindrona, entre tanto, en las dosis entre 200-800 mg/día hubo reducción dosis-dependiente en la exposición al etinilestradiol y, en las dosis de 50-200 mg/día, no hubo alteración significativa (dosis dependiente) en la exposición al etinilestradiol.

El significado clínico de las alteraciones observadas no es conocido, la posibilidad de reducción de la eficacia del anticonceptivo y aumento de sangramiento debe ser considerada en pacientes en uso de anticonceptivos orales combinados y Topiramato. Se debe solicitar a pacientes en uso de anticonceptivos orales que relaten cualquier alteración en sus reglas menstruales, la eficacia anticonceptiva puede ser reducida, aún en la ausencia de sangramiento.

- **Litio:** en voluntarios sanos, fue observada una reducción (18% para AUC) en la exposición sistemática para el litio durante la administración concomitante con Topiramato 200 mg/día, en los pacientes con trastorno bipolar, la farmacocinética del litio no fue afectada durante el tratamiento con Topiramato en dosis de 200 mg/día; entre tanto, se observó un aumento en la exposición sistémica (26% para AUC) después de dosis de Topiramato de hasta 600 mg/día, los niveles de litio deben ser monitoreados cuando son co-administrados con Topiramato.

- **Risperidona:** los estudios de interacción droga-droga conducidos bajo condiciones de dosis única y múltiple en voluntarios sanos y en pacientes con trastorno bipolar alcanzan resultados similares. Cuando se administra concomitantemente con Topiramato en dosis escaladas de 100, 250 y 400 mg/día hubo una reducción de risperidona (administrada en dosis que varían de 1 a 6 mg/día) en la exposición sistémica (16% y 33% para AUC en estado de equilibrio en las 250 y 400 dosis de mg/día, respectivamente). Alteraciones mínimas en la farmacocinética del total de partes activas (risperidona más 9-hidroxisperidona) y ninguna alteración para 9-hidroxisperidona fue observada. No hubo cambio clínico significativamente en la exposición sistémica del total de partes activas de risperidona o de Topiramato, por tanto, esta interacción no es probable ser de significancia clínica.

- **Hidroclorotiazida:** un estudio de interacción medicamentosa conducido en voluntarios sanos evaluó la farmacocinética en el estado estacionario de hidroclorotiazida (25 mg a cada 24h) y de Topiramato (96 mg a cada 12h) cuando son administrados aisladamente o concomitantemente, los resultados de este estudio indicaron que la $C_{m\acute{a}x}$ de Topiramato aumentó 27% y la AUC aumentó 29% cuando la hidroclorotiazida fue asociada al Topiramato. La significancia clínica de esta alteración es desconocida. La asociación de hidroclorotiazida al tratamiento con Topiramato puede necesitar de un ajuste en la dosis de Topiramato. La farmacocinética de la hidroclorotiazida en estado estacionario no fue influenciada significativamente por la administración concomitante de Topiramato. Los resultados de laboratorio clínico indicaron reducción en el potasio sérico después de la administración de Topiramato o de hidroclorotiazida, siendo mayor cuando la hidroclorotiazida y el Topiramato fueron administrados en combinación.

- **Metformina:** un estudio de interacción medicamentosa conducido en voluntarios sanos evaluó la farmacocinética de la metformina y de Topiramato en el estado de equilibrio en el plasma cuando la metformina fue administrada aislada y cuando la metformina y el Topiramato fueron administrados simultáneamente. Los resultados del estudio indicaron que la $C_{m\acute{a}x}$ promedio y la AUC_{0-12h} promedio de la metformina aumentaron en 18% y 25%, respectivamente, siendo que el "clearance" promedio disminuyó 20% cuando la metformina fue co-administrada con Topiramato. El Topiramato no afecta el $T_{m\acute{a}x}$ de metformina. El significado clínico del efecto de Topiramato en la farmacocinética de la metformina no está claro, el "clearance" plasmático de Topiramato parece ser reducido cuando es administrado con metformina. La extensión de la alteración en el "clearance" es desconocida, el significado clínico del efecto de la metformina en la farmacocinética de Topiramato no está clara, cuando Topiramato es administrado o retirado en pacientes tratados con metformina, se debe tener especial atención en el monitoreo de rutina para un control adecuado de la diabetes.

- **Pioglitazona:** un estudio de interacción medicamentosa conducido en voluntarios sanos evaluó la farmacocinética en el estado estacionario del Topiramato y de la pioglitazona cuando administrados aislada o concomitantemente. Una reducción de 15% en la $AUC_{t,ss}$ de pioglitazona sin alteración en la $C_{máx,ss}$ fue observada, este hecho no fue estadísticamente significativo. Además, reducciones de 13% en la $C_{máx,ss}$ y de 16% en la $AUC_{t,ss}$ del hidroximetabolito activo fueron observadas, así como una reducción de 60% tanto en la $C_{máx,ss}$ como en la $AUC_{t,ss}$ del cetometabolito activo fueron observadas. El significado clínico de estos hechos es desconocido, cuando Topiramato es asociado al tratamiento con pioglitazona o pioglitazona es asociada al tratamiento con Topiramato, se debe tener atención especial a la rutina de monitoreo de los pacientes para un control adecuado del estado diabético.

- **Gliburida:** un estudio de interacción droga-droga conducidos en los pacientes con diabetes tipo 2 evaluó la farmacocinética en el estado de equilibrio de la gliburida (5 mg/día) aislada y concomitantemente con Topiramato (150 mg/día), hubo una reducción de 25% en la AUC_{24} de la gliburida durante la administración de Topiramato, la exposición sistémica de los metabolitos activos, 4-trans-hidroxi-gliburida (m1) y 3-cis-hidroxogliburida (m2), también fueron reducidas en 13% y 15%, respectivamente. La farmacocinética en el estado de equilibrio de Topiramato no fue afectada por la administración concomitante de la gliburida. Cuando el Topiramato es adicionado a la terapia de la gliburida o la gliburida es adicionada a la terapia de Topiramato, debe ser hecha una rutina de monitoreo cuidadosa de los pacientes para el control adecuado del estado de su enfermedad diabética.

- **Otras formas de interacción:** Agentes que predisponen la nefrolitiasis. Topiramato puede aumentar el riesgo de nefrolitiasis en pacientes en uso concomitante de otros agentes que predisponen a la nefrolitiasis. Durante el tratamiento con Topiramato, tales agentes deberán ser evitados, una vez que ellos crean un ambiente fisiológico que aumenta el riesgo de formación de cálculo renal.

- **Ácido valproico:** La administración concomitante de Topiramato y del ácido valproico fue asociada con hiperamonemia con o sin encefalopatía en los pacientes que toleraron una u otra droga aislada, en la mayoría de los casos, los síntomas y los signos cesaron con la discontinuación de una u otra droga, este evento adverso no es debido a una interacción farmacocinética. Una asociación de hiperamonemia con monoterapia de Topiramato o del tratamiento concomitante con otros antiepilépticos no fue establecida.

- **Medicación anticoagulante, antagonistas de la Vitamina K:** Se reportaron casos de disminución de la respuesta del Tiempo de Protrombina/Relación Internacional Normalizada (TP/RIN) luego de la administración concomitante de topiramato con medicamentos anticoagulantes antagonistas de la vitamina K. Monitorear de cerca el RIN durante la administración concomitante de la terapia con topiramato con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K.

ESTUDIOS ADICIONALES DE INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA FARMACOCINÉTICA: estudios clínicos fueron conducidos para evaluar la interacción medicamentosa farmacocinética potencial

entre Topiramato y otros agentes. Las alteraciones en la $C_{m\acute{a}x}$ y en la AUC como resultado de las interacciones están descritas a continuación. La segunda columna (concentración del fármaco concomitante) describe lo que pasa con la concentración del fármaco concomitante listado en la primera columna cuando Topiramato es asociado. La tercera columna (concentración de Topiramato) menciona como la co-administración del fármaco listado en la primera columna modifica la concentración de Topiramato.

Resumen de los resultados de los estudios adicionales de interacción medicamentosa farmacocinética

Fármaco concomitante	Concentración del fármaco concomitante ^a	Concentración de Topiramato ^a
Amitriptilina	↔ 20% aumento en la $C_{m\acute{a}x}$ y en la AUC del metabolito nortriptilina	NS
Dihidro-ergotamina (oral / subcutánea)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31% de aumento en la AUC del metabolito reducido	NS
Propranolol	↔ 17% de aumento en la $C_{m\acute{a}x}$ para 4.hidroxiopropranol (50 mg de Topiramato cada 12 horas)	16% de aumento en la $C_{m\acute{a}x}$, 17% de aumento en la AUC (80 mg de Topiramato cada 12 horas)
Sumatriptana (oral / subcutánea)	↔	NS
Pizotifeno	↔	↔
Diltiazem	25% de disminución en la AUC del diltiazem y 18% de disminución en la DEA, y ↔ para DEM	20% de aumento en la AUC
Venlafaxina	↔	↔
Flunarizina	16% de aumento en la AUC (50 mg de Topiramato cada 12 horas) ^b	↔

^a = % de valor alterado en el tratamiento $C_{m\acute{a}x}$ o AUC media relativo para monoterapia.

^b = AUC flunarizina aumenta 14% en individuos con uso aislado de flunarizina.

Aumento en la exposición puede ser atribuido a acumulación durante el estado de equilibrio.

↔ = sin efecto sobre la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC (alteración \leq 15%) de componente original

NS = no estudiado

DEA = des acetil diltiazem

DEM = N-demetil diltiazem

- **Exámenes de laboratorios:** Datos de estudios clínicos indican que el Topiramato ha sido asociado con una reducción promedio de 4 mmol/L en el nivel de bicarbonato en la sangre total. (ver ítem "precauciones y advertencias")

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos, y durante la experiencia post-comercialización (indicada mediante “*”) están listadas en la Tabla 1 según su incidencia en ensayos clínicos. Las frecuencias asignadas son las siguientes:

Muy frecuentes >1/10

Frecuentes >1/100 a <1/10

Poco frecuentes >1/1.000 a <1/100

Raras >1/10.000 a <1/1.000

Desconocidas no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Las reacciones adversas que se han detectado más frecuentemente (aquéllas con una incidencia >5% y superior a la observada en placebo en al menos una indicación en ensayos clínicos con topiramato doble-ciego controlados) incluyen: anorexia, disminución del apetito, bradifrenia, depresión, trastorno en la expresión del lenguaje, insomnio, coordinación anormal, alteración en la atención, mareos, disartria, disgeusia, hipoestesia, letargia, deterioro de la memoria, nistagmo, parestesia, somnolencia, temblor, diplopía, visión borrosa, diarrea, náusea, fatiga, irritabilidad, y disminución del peso.

Tabla 1: Reacciones Adversas con topiramato					
Sistema de clasificación por órganos y sistemas.	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocidas
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis*				
Trastornos de la sangre y		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía.	Neutropenia*	

del sistema linfático			eosinofilia		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad			Edema alérgico*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia, pérdida de apetito	Acidosis metabólica, hipopotasemia, aumento del apetito, polidipsia	Acidosis hiperclorémica, hiperamonemia*, encefalopatía hiperamonémica	
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Bradifrenia, 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	Ideación suicida, intentos de suicidio, alucinación, trastornos psicóticos, alucinación auditiva, alucinación visual, apatía, ausencia de diálogo/conversación espontáneo, trastornos del sueño, labilidad emocional, disminución de la libido, inquietud, llanto, disfemia, euforia, paranoia, perseverancia, ataques de pánico, lagrimeo, trastornos en la lectura, insomnio de inicio, afectividad plana, pensamientos anormales, pérdida de la libido, decaimiento, insomnio medio, perturbación, despertar temprano por la mañana, reacción con pánico, exaltación del estado de ánimo	Manía, anorgasmia, trastornos de pánico, sentimientos de desesperación*, hipomanía	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesias, somnolencia, mareo	Alteración en la atención, deterioro de la memoria, amnesia, trastorno cognitivo, deterioro mental, deterioro de las habilidades psicomotoras, convulsión, coordinación anormal, temblores, letargia, hipoestesia, nistagmo, disgeusia, trastorno del equilibrio, disartria, temblor de acción,	Nivel de consciencia reducido, convulsiones de gran mal, alteración del campo visual, convulsiones parciales complejas, trastorno del lenguaje, hiperactividad psicomotora, síncope, trastorno sensorial, babeo, hipersomnio, afasia, lenguaje repetitivo, hipocinesia,	Apraxia, trastorno del ritmo circadiano del sueño, hiperestesia, hiposmia, anosmia, temblor esencial, acinesia, falta de respuesta a	

		sedación	discinesia, mareo postural, baja calidad del sueño, sensación de quemazón, pérdida sensorial, parosmia, síndrome cerebeloso, disestesia, hipogeusia, estupor, aturdimiento, aura, ageusia, disgrafía, disfasia, neuropatía periférica, presíncope, distonía, formicación	estímulos	
Trastornos oculares		Visión borrosa, diplopía, alteración visual	Reducción de la agudeza visual, escotoma, miopía*, sensación anormal en el ojo*, ojo seco, fotofobia, blefarospasmo, aumento del lagrimeo, fotopsia, midriasis, presbicia	Ceguera unilateral, ceguera transitoria, glaucoma, trastornos de la acomodación, alteración visual de la percepción de la profundidad, escotoma centelleante, edema palpebral*, ceguera nocturna, ambliopía	Glaucoma de ángulo estrecho*, maculopatía*, trastorno del movimiento ocular*, edema conjuntival*, uveítis
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo, tinnitus, dolor en el oído	Sordera, sordera unilateral, sordera neurosensorial, desacomodo auditivo, deterioro auditivo		
Trastornos cardíacos			Bradicardia, bradicardia sinusal, palpitaciones		
Trastornos vasculares			Hipotensión, hipotensión ortostática, rubor, sofoco	Fenómeno de Raynaud	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, epistaxis, congestión nasal, rinorrea, tos*	Disnea de esfuerzo , hipersecreción del seno paranasal, disfonía		

Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea	Vómitos, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, dispepsia, dolor abdominal, boca seca, malestar del estómago, parestesia oral, gastritis, malestar abdominal	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				Hepatitis, insuficiencia hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, exantema, prurito	Anhidrosis, hipoestesia facial, urticaria, eritema, prurito generalizado, exantema macular, decoloración de la piel, dermatitis alérgica, hinchazón de la cara	Síndrome de Stevens-Johnson*, eritema multiforme*, olor anormal de la piel, edema periorbital*, urticaria localizada	Necrólisis tóxica epidérmica*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, espasmos musculares, mialgia, calambres musculares, debilidad muscular, dolor en el pecho músculo esquelético	Inflamación de las articulaciones*, rigidez musculoesquelética, dolor en el flanco, fatiga muscular	Molestia en los miembros*	
Trastornos renales y urinarios		Nefrolitiasis, polaquiuria, disuria	Cálculos urinarios, incontinencia urinaria, hematuria, incontinencia, urgencia en la micción, cólicos renales, dolor renal	Cálculos en la uretra, acidosis tubular renal*	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción eréctil, disfunción sexual		
Trastornos generales y alteraciones	Fatiga	Pirexia, astenia, irritabilidad, alteración en el modo de andar, malestar	Hipertermia, sed, síndrome gripal*, inercia, frigidez	Edema facial, calcinosis	

en el lugar de administración		general, malestar	periférica, sensación de borrachera, nerviosismo		
Exploraciones complementarias	Disminución del peso	Aumento de peso*	Presencia de cristales en orina, resultado anómalo de la prueba de la marcha , disminución del recuento de leucocitos, aumento de los enzimas hepáticos	Disminución del bicarbonato en sangre	
Circunstancias sociales			Dificultad de aprendizaje		

*identificadas como reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas a partir de la experiencia post-comercialización. Sus frecuencias han sido calculadas basadas en la incidencia en ensayos clínicos, o han sido calculadas en caso de que no ocurriesen en los ensayos clínicos.

Población pediátrica

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

- Disminución del apetito
- Aumento del apetito
- Acidosis hiperclorémica
- Hipopotasemia
- Comportamiento anormal
- Agresividad
- Apatía
- Insomnio de inicio
- Ideación suicida
- Trastornos en la atención
- Letargia
- Trastornos del ritmo circadiano del sueño
- Mala calidad del sueño
- Aumento del lagrimeo
- Bradicardia sinusal
- Sensación anómala
- 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

POSOLOGÍA

Para el control ideal, tanto en adultos como en niños, se recomienda iniciar el tratamiento, con una dosis baja, seguida de test hasta una dosis eficaz.

Topiramato puede ser administrado con o sin alimentos.

Tratamiento adyuvante en epilepsia

- **Adultos:** La terapia debe comenzar con 25 a 50 mg por la noche durante una semana. Se ha reportado el uso de dosis iniciales más bajas, pero no ha sido estudiado sistemáticamente. Luego, con intervalos semanales o cada dos semanas, la dosis debe aumentarse en incrementos de 25 a 50 (a 100) mg/día, dividida en 2 tomas separadas. La titulación de la dosis debería hacerse en base a la respuesta clínica. Algunos pacientes pueden alcanzar eficacia con una sola dosis diaria.

La dosis diaria habitual es 200 a 400 mg en dos dosis divididas. Los pacientes individuales han recibido dosis tan altas como 1600 mg/día.

Las dosis recomendadas aplican a todos los adultos, incluyendo aquellos de edad avanzada, en ausencia de enfermedad renal subyacente.

Niños de 2 años y mayores: La dosis diaria total recomendada como terapia adyuvante de Topiramato es de aproximadamente 5 a 9 mg/kg/día en dos dosis divididas. La titulación debe comenzar en 25 mg (o menos, basado en un rango de 1 a 3 mg/kg/día) por la noche durante la primera semana. La dosis debe ser aumentada a intervalos de 1 ó 2 semanas en aumentos de 1 a 3 mg/kg/día (administrado en dos dosis divididas), para alcanzar la respuesta clínica óptima. La titulación de la dosis debe guiarse por el resultado clínico.

Dosis diarias de hasta 30 mg/kg/día han sido estudiadas y fueron generalmente bien toleradas.

Epilepsia – Monoterapia:

Cuando se suspenden drogas antiepilépticas (DAEs) concomitantes para alcanzar la monoterapia con topiramato, deben considerarse los efectos que esto podría causar en el control de las crisis. Salvo por razones de seguridad que requirieran la abrupta suspensión de la DAE concomitante, se recomienda una discontinuación gradual a una tasa de aproximadamente un tercio de la dosis de la DAE concomitante cada 2 semanas.

Cuando se suspenden drogas inductoras de enzimas, los niveles de topiramato aumentarán. Una reducción en la dosis de topiramato puede ser necesaria si está clínicamente indicado.

Adultos: La titulación debe comenzar con 25 mg por la noche durante 1 semana. La dosis luego debe aumentarse en intervalos de 1 ó 2 semanas en aumentos de 25 ó 50 mg/día, administrado en dos dosis divididas. Si el paciente no puede tolerar el régimen de titulación, pueden utilizarse aumentos menores o intervalos más prolongados entre los incrementos. La frecuencia de la titulación y de la dosis debe guiarse por el resultado clínico.

La dosis objetivo inicial recomendada de topiramato en monoterapia en adultos es de 100 mg/día y la dosis diaria máxima recomendada es de 500 mg. Algunos pacientes con formas refractarias de epilepsia han tolerado topiramato en monoterapia a dosis de 1000 mg/día. Estas recomendaciones posológicas se aplican a todos los adultos incluyendo aquellos de edad avanzada en ausencia de enfermedad renal subyacente.

Niños de 6 años o más: El tratamiento de niños con edades de 6 años o más, debe comenzar con 0,5 a 1 mg/kg por la noche durante la primera semana. La dosis debe ser luego aumentada en intervalos de 1 ó 2 semanas en incrementos de 0,5 a 1 mg/kg/día, administrado en dos dosis divididas. Si el niño no puede tolerar el régimen de titulación, pueden usarse incrementos menores o intervalos más prolongados entre los incrementos. La frecuencia de la titulación y de la dosis debe guiarse por el resultado clínico.

La dosis objetivo inicial recomendada para la monoterapia con topiramato en niños con edades de 6 años o más es de 100 a 400 mg/día. Los niños recientemente diagnosticados con ataques parciales, han recibido dosis de hasta 500 mg/día.

Migraña

Adultos: La dosis diaria total recomendada de topiramato para la profilaxis de la migraña es de 100 mg/día administrado en dos dosis divididas. La titulación debe comenzar con 25 mg por la noche durante 1 semana. La dosis debe ser incrementada en intervalos semanales de 25 mg/día. Si el paciente no puede tolerar el régimen de titulación, se pueden utilizar intervalos más prolongados entre los ajustes de dosis.

Algunos pacientes pueden experimentar un beneficio con una dosis total diaria de 50 mg/día. Pacientes han recibido una dosis diaria total de hasta 200 mg/día. Se debe guiar la dosis y la velocidad de titulación por el resultado clínico.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (CLCR <70 ml/min) pueden requerir una reducción de la dosis. Se recomienda la mitad de la dosis habitual de inicio y de mantenimiento. Debido a que Topiramato se remueve del plasma mediante hemodiálisis, se debe administrar una dosis complementaria de Topiramato equivalente a aproximadamente la mitad de la dosis diaria en los días de hemodiálisis. La dosis complementaria debe administrarse en dosis divididas al comienzo y finalización del procedimiento de hemodiálisis. La dosis

complementaria puede diferir en base a las características del equipo de diálisis que se está utilizando.

Insuficiencia hepática: Topiramato se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

SOBREDOSIS

- **Signos y síntomas:** Sobredosis de Topiramato han sido relatadas. Signos y síntomas incluyen convulsión, somnolencia, disturbio del habla, visión borrosa, diplopía, actividad mental perjudicada, letargia, coordinación anormal, estupor, hipotensión, dolor abdominal, agitación, mareos y depresión. Las consecuencias clínicas no fueron graves en la mayoría de los casos, pero fueron relatados casos de muerte después de sobredosis con diversas drogas, incluyendo Topiramato.

Sobredosis con Topiramato puede resultar en acidosis metabólica grave (ver ítem “Precauciones y Advertencias”). Un paciente que ingirió una dosis calculada en 96-110 g de Topiramato fue hospitalizado en coma con duración de 20-24 horas seguida de recuperación total después de 3 a 4 días.

- **Tratamiento:** Medidas generales de soporte son indicadas y un intento debe ser hecho para remover el fármaco no digerido del tracto gastrointestinal utilizando lavado gástrico o carbón activado. La hemodiálisis es un método eficaz para la eliminación de Topiramato del organismo. El paciente debe ser bien hidratado.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a menos de 25°C, protegido de la luz.