

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMATO****TOPIRAMATO****COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg****COMPOSICIÓN****Cada comprimido recubierto de 25 mg contiene:**

Topiramato.....25mg

Excipientes: Lactosa, Celulosa Microcristalina, Copovidona, Almidón pregelatinizado, Almidón glicolato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol, Dióxido de titanio, c.s.

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Topiramato.....50 mg

Excipientes: Lactosa, Celulosa Microcristalina, Copovidona, Almidón pregelatinizado, Almidón glicolato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol, Dióxido de titanio, c.s.

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Topiramato.....100 mg

Excipientes: Lactosa, Celulosa Microcristalina, Copovidona, Almidón pregelatinizado, Almidón glicolato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol, Dióxido de titanio, c.s.

Clasificación terapéutica: Anticonvulsivantes, antiepilépticos

Bioequivalencia: Este producto ha demostrado equivalencia terapéutica.

INDICACIONES

Topiramato está indicado como terapia coadyuvante en pacientes epilépticos que presenten crisis focales o de inicio focal que luego se generalicen.

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

La eficacia fue demostrada en un estudio controlado en pacientes con epilepsia con no más de 2 convulsiones en los tres meses previos al enrolamiento. La seguridad y eficacia en pacientes convertidos a monoterapia desde un régimen previo con otro anticonvulsivante no ha sido establecida en estudios controlados.

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

Topiramato está indicado en adultos y niños mayores de 2 años como terapia coadyuvante en el tratamiento de crisis asociadas al síndrome Lennox Gastaut.

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 GAMA A insensible a la benzodiazepina. El Topiramato antagoniza la capacidad del kainato de activar el subtipo AMPA/kainato (ácido α – amino -3- hidroxil-5-metiloxazol-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 anhidrosa 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 electroshok 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:** 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$. 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 ($\text{CL}_{\text{CR}} \leq 60 \text{ mL/min}$). 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.

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. La hidratación adecuada durante el uso de Topiramato es muy importante. La hidratación puede reducir el riesgo de nefrolitiasis. La hidratación apropiada antes y durante actividades como ejercicios físicos o exposición a temperaturas elevadas puede reducir el riesgo de eventos adversos relacionados al 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:** En las fases doble ciego de estudios clínicos con Topiramato en indicaciones aprobadas y en estudio, tentativas de suicidio ocurrieron en la tasa de 0,003 (13 eventos/3999 pacientes año) con el uso de Topiramato versus 0 (0 eventos/1430 pacientes año) con uso de placebo. Un caso de suicidio de paciente en uso de Topiramato fue relatado en estudio en trastorno bipolar.

- **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.

- **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, disturbios 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.

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 adición 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 antiépiléptica

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-hidroxisrisperidona) y ninguna alteración para 9-hidroxisrisperidona 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 $AUC_{\tau,ss}$ de pioglitazona sin alteración en la $C_{m\acute{a}x,ss}$ fue observada, este hecho no fue estadísticamente significativo. Además, reducciones de 13% en la $C_{m\acute{a}x,ss}$ y de 16% en la $AUC_{\tau,ss}$ del hidroximetabolito activo fueron observadas, así como una reducción de 60% tanto en la $C_{m\acute{a}x,ss}$ como en la $AUC_{\tau,ss}$ 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 AUC₂₄ 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.

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_{máx.} 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 _{máx.} 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 _{máx} para 4.hidroxiopropanol (50 mg de Topiramato cada 12 horas)	16% de aumento en la C _{máx} , 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_{máx} 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_{máx} y AUC (alteración ≤ 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

La mayoría de los eventos adversos más comunes en estudios clínicos fue de gravedad leve a moderada y dosis-relacionado. Estos eventos adversos dosis-relacionados comienzan típicamente en la etapa de titulación y persistieron frecuentemente en la etapa de la mantención, pero no es frecuente que se inicien en la etapa de la mantención. Una velocidad rápida de titulación y una elevada dosis inicial fueron asociadas con una mayor incidencia de los eventos adversos que conducen a la discontinuación.

- **Estudios clínicos en tratamiento adyuvante en epilepsia:** Una vez que el Topiramato es, en la mayoría de las veces, administrado en asociación con otros agentes antiepilépticos, no es posible determinar cuál de los medicamentos ocasionó los eventuales efectos colaterales.

- **Pacientes adultos:** En estudios clínicos controlados con placebo, en los cuales hubo un rápido período de test de la dosis, se puede establecer que las reacciones adversas más comunes están relacionadas principalmente con el SNC e incluyeron: somnolencia, mareos, nerviosismo, ataxia, fatiga, disturbios del habla, lentitud psicomotora, alteraciones de la visión, dificultades de memorización, confusión mental, parestesia, diplopia, anorexia, nistagmo, náuseas, pérdida de peso, disturbios del lenguaje, dificultad de concentración/atención, depresión, dolor abdominal, astenia y alteraciones del humor. Los eventos adversos observados con menor frecuencia, pero que fueron considerados relevantes del punto de vista clínico incluyeron: alteración del paladar, agitación, problemas cognitivos, labilidad emocional, problemas de coordinación, marcha anormal, apatía, síntomas psicóticos/psicosis, reacción/comportamiento agresivo, leucopenia y nefrolitiasis. Casos aislados de eventos tromboembólicos fueron relatados, aunque una relación causal con Topiramato no haya sido establecida.

- **Pacientes pediátricos:** En estudios clínicos doble-ciegos realizados en niños, eventos adversos que ocurrieron con frecuencia igual o superior a 5% incluyeron: somnolencia, anorexia, fatiga, nerviosismo, disturbo de la personalidad, dificultad de concentración/atención, reacción agresiva, pérdida de peso, marcha anormal, alteraciones del humor, ataxia, sialorrea, náuseas, dificultad de memorización, hipercinesia, mareos, disturbios del habla y parestesia. Los eventos adversos observados con menor frecuencia, pero que fueron considerados potencialmente relevantes del punto de vista clínico, fueron: labilidad emocional, agitación, apatía, problemas cognitivos, lentificación psicomotora, confusión, alucinación, depresión y leucopenia.

- **Estudios en monoterapia en epilepsia:** En general, los eventos adversos observados en estudios en monoterapia fueron cualitativamente similares a los observados durante los estudios en terapia adyuvante, con excepción de parestesia y fatiga, estos eventos adversos fueron relatados con incidencia similar o menor que en los estudios en monoterapia.

- **Pacientes adultos:** En estudios clínicos doble-ciegos, los eventos adversos clínicamente relevantes ocurrieron con incidencia mayor o igual a 10% en pacientes adultos tratados con Topiramato. Incluyeron: parestesia, cefalea, mareos, somnolencia, pérdida de peso, náuseas y anorexia.

- **Pacientes pediátricos:** En estudios clínicos doble-ciegos, los eventos adversos clínicamente relevantes ocurrieron con incidencia mayor o igual a 10% en pacientes pediátricos tratados con Topiramato y fueron: cefalea, fatiga, anorexia y somnolencia.

- **Jaquica:** en estudios clínicos doble-ciegos, eventos adversos clínicamente relevantes ocurrieron con frecuencia mayor o igual a 5% y fueron observados con incidencia mayor en pacientes tratados con Topiramato de los tratados con placebo; incluyeron: fatiga, parestesia, mareos, hipostesia, problemas de lenguaje, náuseas, diarrea, dispepsia, boca seca, pérdida de peso, anorexia, somnolencia, dificultad de memorización, dificultad de concentración/atención, insomnio, ansiedad, variaciones del humor, depresión, variación del gusto, visión anormal.

Pacientes tratados con Topiramato presentaron alteración porcentual promedio del peso corporal dependiente de la dosis. Esta alteración no fue observada en el grupo placebo, alteraciones

promedio de 0,0; -2,3%; -3,2% y -3,8% fueron observadas en los grupos placebo, Topiramato 50 mg, 100 mg y 200 mg respectivamente.

EXPERIENCIA POST - COMERCIALIZACIÓN Y OTRAS EXPERIENCIAS: Las reacciones adversas a la droga originadas de los informes espontáneos durante la experiencia post-comercialización mundial con Topiramato están incluidas en la tabla abajo. Las reacciones adversas de la droga están ordenadas por frecuencia, usando la siguiente convención (todas calculadas por paciente-año de la exposición estimada):

muy común	$\geq 1/10$
común	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
no común	$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$
raro	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$
muy raro	$< 1/10.000$

Las frecuencias mencionadas más abajo reflejan las tasas de relación para reacciones adversas a la droga de los informes espontáneos, y no representan una estimativa más precisa de que pueden ser obtenidas en estudios clínicos o experimentales.

Informes aislados de hepatitis e insuficiencia hepática han ocurrido en pacientes en uso de múltiples medicamentos durante el tratamiento con Topiramato.

Informes aislados de erupciones bullosas y lesiones en mucosas (incluyendo eritema multiforme, pénfigo, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica toxica) también han ocurrido. La mayoría de estos informes ocurrió en pacientes en uso de otros medicamentos también asociados a erupciones bullosas y lesiones en mucosas. Oligohidrosis ha sido raramente relatada con el uso de Topiramato. la mayoría de estos informes ocurrió en niños.

INFORMES POST-COMERCIALIZACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A LA DROGA

Desórdenes de la Sangre y de Sistema Linfático	Muy Raro: leucopenia y neutropenia, trombocitopenia.
Desórdenes del Metabolismo y Metabólicas	Raro: anorexia Muy Raro: acidosis metabólica (vea “precauciones y advertencias”), disminución del apetito, hiperamonemia (vea “Interacciones Medicamentosas”)
Desorden Psiquiátrico	Raro: depresión (vea “precauciones y advertencias”); agitación, somnolencia. Muy Raro: insomnio, estado confusional, desorden psicótico, agresividad, alucinación, idea suicida, tentativas de suicidio

	(vea “precauciones y advertencias”); trastorno expresivo del lenguaje.
Desorden del Sistema Nervioso	Raro: parestesia, convulsión, dolor de cabeza Muy Raro: desorden de discurso, disgeusia, amnesia, disminución de la memoria, crisis epiléptica asociada a retirada del fármaco (vea “precauciones y advertencias”)
Desorden de los Ojos	Raro: disturbio visual, visión borrosa Muy Raro: miopía, glaucoma de ángulo cerrado (vea “precauciones y advertencias”), dolor ocular
Desorden Gastrointestinal	Raro: náuseas Muy Raro: Diarrea, Dolor Abdominal, Vómito
Desorden de la Piel y Tejido Subcutáneo	Raro: Alopecia Muy Raro: Rash
Desorden Renal y Urinario	Raro: Nefrolitiasis (“precauciones y advertencias”)
Desorden General y Condiciones Relacionadas al sitio de Administración	Raro: Fatiga Muy Raro: Pirexia, Sensación Anormal y Astenia
Investigación	Raro: Pérdida de peso

POSOLÓGÍA

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 dosis mínima eficaz es de 200 mg al día. En general, la dosis total diaria varía de 200 mg a 400 mg, dividida en dos tomas. Algunos pacientes eventualmente podrán necesitar de dosis de hasta 1600 mg por día, que es la dosis máxima.

Se recomienda que el tratamiento sea iniciado con una dosis baja, seguida por un test de la dosis hasta que se llegue a la dosis adecuada. El tratamiento debe ser iniciado con 25-50 mg, administrados por la noche, durante una semana. Posteriormente, con intervalos de 1 ó 2 semanas, la dosis deberá ser aumentada de 25 a 50 mg y dividida en dos tomas. El test deberá ser orientado por los resultados clínicos. Algunos pacientes podrán obtener eficacia con una dosis diaria.

No es necesario monitorear las concentraciones plasmáticas de Topiramato para optimizar el tratamiento con Topiramato. Raramente, el tratamiento concomitante con fenitoína podrá exigir el ajuste de dosis de fenitoína para que resultados clínicos óptimos sean alcanzados. La adición o retirada de fenitoína y de carbamazepina del tratamiento coadyuvante con Topiramato podrá exigir el ajuste de la dosis de Topiramato. Esas recomendaciones posológicas se aplican a todos los pacientes adultos, incluyendo ancianos, desde que no exista enfermedad renal subyacente. Pero, en pacientes en tratamiento con hemodiálisis, hay necesidad de una dosis suplementaria. Como

Topiramato es removido del plasma por hemodiálisis, una dosis complementaria igual a aproximadamente a la mitad de la dosis diaria deberá ser administrada en los días de hemodiálisis. Esta dosis complementaria deberá ser dividida en dos tomas, al inicio y al término de la hemodiálisis. La dosis suplementaria podrá ser ajustada dependiendo de las características del equipamiento de diálisis que esté siendo utilizado.

- **Niños:** La dosis total diaria de Topiramato recomendada para niños es de 5 a 9 mg/kg, dividida en dos tomas. El test debe ser iniciado con 25 mg (o menos, basado en la franja de 1 a 3 mg/kg/día) administrados por la noche, durante la primera semana. Posteriormente, la dosis debe ser aumentada en 1 a 3 mg/kg/día, a intervalos de 1 ó 2 semanas, hasta alcanzar una respuesta clínica óptima. El test debe ser orientado por la respuesta clínica. Dosis diarias de hasta 30 mg/kg/día fueron bien toleradas en los estudios realizados.

- **Monoterapia en epilepsia:** Cuando drogas antiepilépticas concomitantes son retiradas a fin de mantener el tratamiento con Topiramato en monoterapia, se debe considerar los efectos que esto puede tener sobre el control de la crisis. Excepto por razones de seguridad que exijan una retirada abrupta de las otras drogas antiepilépticas, se recomienda la discontinuación gradual con reducción de aproximadamente una tercera parte de la dosis cada 2 semanas. Cuando fármacos inductores enzimáticos son retirados, los niveles plasmáticos de Topiramato aumentan. Una disminución de la dosis de Topiramato puede ser necesaria, si clínicamente es indicado.

- **Adultos:** El test de la dosis debe ser iniciado con 25 mg, administrado por la noche, por una semana. Luego, la dosis debe ser aumentada en 25 ó 50 mg al día, a intervalos de 1 ó 2 semanas, dividida en dos tomas. Si el paciente es incapaz de tolerar el esquema del test, aumentos menores o intervalos más largos entre los aumentos de la dosis pueden ser usados. La dosis y la velocidad del test deben ser orientadas por el resultado clínico. En adultos, la dosis inicial recomendada para el Topiramato en monoterapia es de 100 mg/día y la dosis máxima recomendada es de 500 mg. Algunos pacientes con formas refractarias de epilepsia toleran dosis de 1000 mg/día de Topiramato en monoterapia. Estas recomendaciones se aplican a todos los adultos, incluyendo ancianos sin enfermedad renal subyacente.

- **Niños:** La dosis inicial varía de 0,5 a 1 mg/kg, por la noche, durante una semana. Luego, la dosis debe ser aumentada en 0,5 a 1 mg/kg/día a intervalos de 1 a 2 semanas, dividida en dos tomas. Si el niño es incapaz de tolerar el esquema de test, aumentos menores o intervalos mayores entre los aumentos de la dosis pueden ser usados. La dosis y la velocidad del test deben ser orientadas por el resultado clínico. La dosis objetivo inicial recomendada para el Topiramato en monoterapia en niños es de 3 a 6 mg/kg/día. Niños con crisis de inicio parcial de diagnóstico reciente recibirán dosis de hasta 500 mg/día.

- **Jaquica:** El tratamiento debe ser iniciado con 25 mg por la noche durante 1 semana. La dosis debe entonces ser aumentada en 25 mg/día, una vez por semana. Si el paciente es capaz de tolerar el esquema de gradación, intervalos mayores entre los ajustes de dosis pueden ser usados. La dosis total diaria de Topiramato recomendada en la profilaxis de jaquica es de 100 mg/día, divididos en dos tomas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis diaria total de 50 mg. Pacientes

recibirán dosis diaria total de hasta 200 mg/día. La dosis y la velocidad de gradación deben ser orientadas por el resultado clínico.

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 30°C. Proteger de la humedad.