

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

TOPAMAX
Topiramato
Comprimidos recubiertos

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TOPAMAX se encuentra disponible en comprimidos para administración oral conteniendo 25, 50 ó 100 mg de topiramato.

Ver lista de excipientes bajo la sección “Datos Farmacéuticos”

3. FORMA FARMACEUTICA

TOPAMAX se encuentra disponible como comprimidos recubiertos, circulares, grabados, en las siguientes concentraciones y colores: 25 mg blanco, 50 mg amarillo claro y 100 mg amarillo.

4. DATOS CLINICOS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

4.1.1. Epilepsia

TOPAMAX esta indicado como monoterapia inicial en pacientes desde 10 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 establecido en estudios controlados.

TOPAMAX está indicado como terapia coadyuvante en pacientes epilépticos adultos y niños entre 2 y 16 años que presenten crisis focales o de inicio focal que luego se generalicen.

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

4.1.2. Migraña

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

4.2. Posología y Modo de Administración

4.2.1. Generalidades

Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas, titulándolo posteriormente hasta alcanzar la dosis efectiva.

Los comprimidos no deben partirse

No es necesario monitorear las concentraciones plasmáticas de topiramato para optimizar el tratamiento con TOPAMAX. En raras ocasiones, la adición de TOPAMAX a fenitoína puede requerir un ajuste de la dosis de fenitoína para alcanzar un óptimo resultado clínico. La adición o el abandono de fenitoína y carbamazepina a la terapia adyuvante con TOPAMAX puede requerir un ajuste de la dosis de TOPAMAX.

TOPAMAX puede ingerirse independientemente de la comidas.

4.2.2. Terapia Adyuvante en Epilepsia

4.2.2.1. Adultos

La terapia debe comenzar con 25 - 50 mg por la noche durante una semana (se ha informado el uso de dosis iniciales más bajas pero no ha sido evaluado sistemáticamente). Luego, con intervalos semanales o de dos semanas, la dosis debe aumentarse 25 ó 50 mg/día, dividida en 2 tomas diarias. La titulación de la dosis debería hacerse en base a la respuesta clínica. Algunos pacientes pueden alcanzar eficacia con una sola dosis diaria.

En ensayos clínicos como terapia adyuvante, la dosis efectiva fue de 200 mg y fue la menor dosis estudiada. Por lo tanto ésta es considerada como la dosis efectiva mínima. La dosis diaria habitual varía entre 200 y 400 mg divididos en dos dosis.

Dado que TOPAMAX es removido del plasma por hemodiálisis, se debería administrar una dosis suplementaria de TOPAMAX equivalente a aproximadamente la mitad de la dosis diaria en los días en que se realiza hemodiálisis. La dosis suplementaria debe administrarse en dosis divididas al comenzar y al finalizar el procedimiento de hemodiálisis. La dosis suplementaria puede variar basándose en las características del equipo de diálisis empleado.

Estas recomendaciones posológicas se aplican a todos los adultos, incluyendo aquellos de edad avanzada, en ausencia de enfermedad renal subyacente. (ver Sección 4,4).

4.2.2.2. Niños de 2 años y mayores

La dosis diaria total recomendada como terapia adyuvante de TOPAMAX (topiramato) es de aproximadamente 5 a 9 mg/kg/día en 2 dosis divididas. La titulación debería comenzar en 25 mg (o menos, basado en un rango de 1 a 3 mg/kg/día) por la noche durante la primer semana. La dosis debe ser aumentada a intervalos de 1 a 2 semanas en aumentos de 1 a 3 mg/kg/día (administrado en 2 dosis divididas, para alcanzar la respuesta clínica óptima. La titulación de la dosis debe correlacionarse con ellas el resultado clínico.

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

4.2.3. Monoterapia para Epilepsia

4.2.3.1. General

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

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

4.2.3.2. Adultos

La titulación debería comenzar con 25 mg por la noche durante una semana. La dosis luego debería aumentarse en intervalos de 1 a 2 semanas en aumentos de 25 ó 50 mg/día administrado en 2 dosis divididas. Si el paciente no puede tolerar el régimen de titulación, aumentos menores o intervalos mayores entre los incrementos podrían estar indicados. La frecuencia de la titulación y de la dosis debe correlacionarse con el resultado clínico.

La dosis objetivo inicial recomendada de topiramato en monoterapia en adultos es de 100 mg/día y la dosis diaria máxima es de 500 mg. Estas recomendaciones posológicas

se aplican a todos los adultos incluyendo los ancianos en ausencia de enfermedad renal subyacente.

4.2.3.3. Niños

El tratamiento de niños con edades \geq a 2 años debe comenzar con 0,5 a 1 mg/kg por la noche durante la primera semana. La dosis debería ser luego incrementada en intervalos de 1 a 2 semanas en 0,5 a 1 mg/kg/día, administrado en dos dosis divididas. Si el paciente no puede tolerar el régimen de titulación, pueden usarse incrementos menores o intervalos mayores entre los incrementos. La frecuencia de la titulación y de la dosis debe correlacionarse con el resultado clínico

La dosis objetivo inicial recomendada para la monoterapia con topiramato en niños con edades \geq a 7 años es de 3 a 6 mg/kg/día. Los niños con diagnóstico reciente de convulsiones de inicio parcial han recibido dosis de hasta 500 mg/día.

4.2.4. Profilaxis de Migraña

La dosis diaria total recomendada de topiramato para la profilaxis del dolor de cabeza producido por 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. Posteriormente se aumentará la dosis, a intervalos semanales, en 25 mg/día hasta alcanzar la dosis óptima de 100 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 (ver Sección 5.1.).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.

4.4. Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso

En pacientes con o sin antecedentes de convulsiones o epilepsia, las drogas antiepilépticas incluyendo TOPAMAX se deben discontinuar gradualmente para minimizar la posibilidad de convulsiones o un aumento en la frecuencia de convulsiones. En estudios clínicos, las dosis diarias fueron disminuidas en intervalos semanales por 50-100 mg en adultos con epilepsia y por 25-50 mg en adultos que recibían TOPAMAX en dosis de hasta 100 mg/día para la profilaxis de la migraña. En ensayos clínicos de niños, TOPAMAX fue retirado en forma gradual durante un período de 2-8 semanas. Se recomienda un control adecuado en situaciones en donde por motivos médicos se requiere un retiro rápido de TOPAMAX.

La principal vía de eliminación de topiramato inalterado y de sus metabolitos es la renal. La eliminación renal depende de la función renal y es independiente de la edad. Aquellos pacientes con deterioro renal moderado o severo pueden tardar entre 10 y 15 días en alcanzar concentraciones plasmáticas estables en comparación con 4 a 8 días en aquellos con función renal normal.

Como con todos los pacientes, el esquema de titulación debería correlacionarse con el resultado clínico (es decir, control de las convulsiones, prevención de efectos colaterales) con el conocimiento que los pacientes con deterioro renal conocido pueden requerir un tiempo más prolongado para alcanzar niveles estables con cada dosis.

La hidratación adecuada durante el uso de topiramato es muy importante. La hidratación puede reducir el riesgo de nefrolitiasis (ver más abajo). 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 (ver sección 4.8)

Trastornos en el Estado de Ánimo/ Depresión

Se observó un aumento en la incidencia de trastornos en el estado de ánimo y de depresión durante el tratamiento con topiramato.

Intentos de suicidio

En los estudios clínicos doble ciego con topiramato en indicaciones aprobadas y en investigación, se produjeron intentos suicidas en una frecuencia de 0,003 (13 eventos/3999 pacientes-año) con topiramato versus 0 (0 eventos/1430 pacientes-año) con placebo. Se informó un suicidio en un ensayo de trastorno bipolar en un paciente tratado con topiramato.

Nefrolitiasis

Algunos pacientes, especialmente aquellos con predisposición a las nefrolitiasis, pueden encontrarse frente a un mayor riesgo para la formación de cálculos renales y sus signos y síntomas asociados como cólico renal, dolor renal o dolor en el flanco.

Los factores de riesgo para nefrolitiasis incluyen antecedentes de formación de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo puede, con seguridad, predecir la formación de cálculos durante el tratamiento con topiramato. Además, los pacientes a quienes se les administre otra medicación que se asocie con nefrolitiasis pueden estar frente a un mayor riesgo.

Disminución de la Función Hepática

En pacientes con función hepática alterada, topiramato debe ser administrado con precaución dado que el *clearance* de topiramato podría estar disminuido.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Se ha informado un síndrome que consiste en miopía aguda asociada con glaucoma secundario de ángulo cerrado en pacientes que reciben TOPAMAX. Los síntomas incluyen: disminución de agudeza visual y/o dolor ocular de comienzo agudo. Los hallazgos oftalmológicos pueden incluir miopía, estrechamiento de la cámara ocular anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. Midriasis puede o no puede estar presente. Este síndrome puede estar asociado con efusión supraciliar que cause desplazamiento anterior de las lentes e iris, con glaucoma de ángulo cerrado secundario. Los síntomas por lo general ocurren dentro de 1 mes de iniciado el tratamiento con TOPAMAX. En contraste con el glaucoma de ángulo estrecho primario, el cual con poca frecuencia ocurre en pacientes menores de 40 años de edad, el glaucoma de ángulo cerrado secundario asociado con topiramato ha sido informado tanto en pacientes pediátricos como en adultos. El tratamiento incluye la discontinuación de TOPAMAX tan pronto como sea posible, de acuerdo con el criterio del médico tratante y apropiadas medidas para reducir la presión ocular. Estas medidas generalmente resultan en una disminución de la presión intraocular.

La presión intraocular elevada de cualquier etiología, si se deja sin tratar, puede conducir a graves secuelas que incluyen la pérdida permanente de la visión.

Acidosis Metabólica

La acidosis metabólica, sin brecha aniónica, hiperclorémica (es decir, disminución del bicarbonato sérico por debajo del rango de referencia normal en ausencia de alcalosis respiratoria) está asociada con el tratamiento con topiramato. Esta disminución en bicarbonato sérico se debe al efecto inhibitor del topiramato en anhidrasa carbónica renal. Por lo general, la disminución en el bicarbonato ocurre al principio del tratamiento aunque puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Estas disminuciones por lo general son leves a moderadas (disminución promedio de 4 mmol/L con dosis de 100 mg/día en adultos con aproximadamente 6 mg/kg/día en pacientes pediátricos. Con poca frecuencia, los pacientes han experimentado

disminuciones a valores por debajo de 10 mmol/L. Las condiciones o terapias que predisponen a la acidosis (tales como la enfermedad renal, trastornos respiratorios severos, estado epiléptico, diarrea, cirugía, dieta cetogénica o ciertas drogas) pueden ser aditivas al bicarbonato disminuyendo los efectos del topiramato.

La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir los porcentajes de crecimiento. El efecto de topiramato en el crecimiento y secuelas óseas, no se ha investigado sistemáticamente en las poblaciones de pacientes pediátricos y adultos.

Dependiendo de las condiciones subyacentes, se recomienda una evaluación adecuada incluyendo niveles de bicarbonato sérico con la terapia con topiramato. Si la acidosis metabólica se desarrolla y persiste, se debe considerar reducir la dosis o discontinuar el topiramato (usando disminución gradual de la dosis).

Suplemento Nutricional

Un suplemento dietario o un aumento en la ingesta de alimentos pueden considerarse si el paciente pierde peso durante el tratamiento con esta medicación.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

(Para los fines de esta sección, una dosis sin efecto se define como un cambio $\leq 15\%$)

Efectos de TOPAMAX sobre otras drogas antiepilépticas

La adición de TOPAMAX a otras drogas antiepilépticas (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) no ejerce ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas estables de estas drogas, excepto en el paciente ocasional, en el cual la adición de TOPAMAX a fenitoína puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Esto posiblemente se deba a la inhibición de la enzima específica isomorfa polimórfica (CYP2C19). Consecuentemente, los niveles de fenitoína deben monitorearse para cualquier paciente bajo tratamiento con fenitoína que presente signos o síntomas clínicos de toxicidad.

Un estudio de interacción farmacocinética de pacientes con epilepsia indicó que la adición del topiramato a lamotrigina no tuvo efectos en la concentración plasmática estable de lamotrigina con las dosis de topiramato de 100 a 400 mg/día. Además, no hubo cambios en la concentración plasmática estable de topiramato durante o después de la remoción del tratamiento de lamotrigina (dosis media de 327 mg/día).

Efectos de otras drogas antiepilépticas sobre TOPAMAX

Fenitoína y carbamazepina disminuyen las concentraciones plasmáticas de TOPAMAX. La adición o el retiro de fenitoína o carbamazepina al tratamiento con TOPAMAX puede requerir un ajuste de la dosis de éste último. Esto debe hacerse mediante titulación del efecto clínico. La adición o el retiro de ácido valproico no produce cambios clínicamente significativos en las concentraciones plasmáticas de TOPAMAX y, por lo tanto, no requiere ajustes de la dosis de TOPAMAX.

Los resultados de estas interacciones se resumen en la siguiente tabla:

Droga antiepiléptica co-administrada	Concentración de la droga antiepiléptica	Concentración de TOPAMAX
Fenitoína	↔**	↓
Carbamazepina (CBZ)	↔	↓
Ácido valproico	↔	↔
Lamotrigina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NS
Primidona	↔	NS
↔	=	Sin efecto sobre la concentración plasmática (cambio ≤ 15%)
**	=	Aumento de concentraciones plasmáticas en determinados pacientes
↓	=	Disminución de concentraciones plasmáticas
NS	=	No estudiado

Otras Interacciones Medicamentosas

Digoxina: En un estudio de dosis única, el área de digoxina sérica bajo la curva (AUC) de concentración plasmática, disminuyó un 12% debido a la administración concomitante de TOPAMAX. La relevancia clínica de esta observación no ha sido establecida. Cuando se agrega o se retira TOPAMAX a pacientes bajo tratamiento con digoxina, se debe prestar atención al monitoreo de rutina de digoxina sérica.

Depresores del SNC: La administración concomitante de TOPAMAX y alcohol u otros depresores del SNC no ha sido evaluada en estudios clínicos. Se recomienda que TOPAMAX no se administre concomitantemente con alcohol u otros depresores del SNC.

Anticonceptivos orales: En un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos con la administración concomitante de un producto anticonceptivo oral conteniendo 1 mg de noretindrona (NET) más 35 ug de etinilestradiol (EE), TOPAMAX administrado en ausencia de otras medicaciones a dosis de 50 a 200 mg/día no se asoció con cambios significativos en la exposición media (AUC) a cualquier componente del anticonceptivo oral. En otro estudio, la exposición a EE se redujo estadística y significativamente a dosis de 200, 400 y 800 mg/día (18%, 21% y 30 % respectivamente) cuando se administró como terapia adyuvante en pacientes tomando ácido valproico. En ambos estudios, TOPAMAX (50 mg/día a 800 mg/día) no afectó significativamente la exposición a NET. A pesar de que se registró una disminución dosis dependiente en la exposición de EE en dosis de entre 200 a 800 mg/día, no hubo un cambio dosis dependiente en la exposición al EE en dosis de 50 a 200 mg/día. La significancia de estos cambios observados no es conocida. La posibilidad de una disminución de la eficacia anticonceptiva e aumento del sangrado intermenstrual debería ser considerada en pacientes tomando anticonceptivos orales combinados con TOPAMAX. Se debe solicitar a las pacientes que consumen anticonceptivos a base de estrógenos que informen cualquier cambio en sus patrones de sangrado. La eficacia anticonceptiva puede disminuir aún en ausencia de sangrado intermenstrual.

Litio: En voluntarios sanos, se observó una reducción (18% para AUC) en la exposición sistémica para litio durante la administración concomitante con 200 mg/día de topiramato. En pacientes con trastorno bipolar, no estuvo afectada la farmacocinética del litio durante el tratamiento con topiramato con dosis de 200 mg/día; sin embargo, se observó un aumento en la exposición sistémica (26% para AUC) seguida de dosis de topiramato de hasta 600 mg/día. Se deben controlar los niveles de litio al co-administrar con topiramato.

Risperidona: Los estudios de interacciones droga-droga conducidos bajo condiciones de dosis única y múltiples dosis en voluntarios sanos y en pacientes con trastorno bipolar arrojaron resultados similares. Cuando se administró en forma concomitante con topiramato en dosis crecientes de 100, 250 y 400 mg/día se observó una reducción en risperidona (administrada con dosis que oscilaban de 1 a 6 mg/día) exposición sistémica (16% y 33% para el AUC estable con las dosis de 250 y 400 mg/día, respectivamente). Se observaron alteraciones mínimas en la farmacocinética del grupo funcional activo total (risperidona más 9-hidroxisperidona) y no se observaron alteraciones para 9-hidroxisperidona. Sin embargo, los pacientes que reciben risperidona en combinación con topiramato deben ser monitorizados para ver la respuesta clínica.

Hidroclorotiazida (HCTZ): Se realizó un estudio en voluntarios sanos de interacción droga-droga para evaluar la farmacocinética estable de HCTZ (25 mg cada 24 horas) y

topiramato (96 mg cada 12 horas) al administrarse solos y concomitantemente. Los resultados de este estudio indican que la C_{max} del topiramato aumentó en un 27% y la AUC del mismo aumentó en un 29% cuando HCTZ se agregó a topiramato. Se desconoce la significación clínica de este cambio. La adición de HCTZ al tratamiento con topiramato puede requerir un ajuste de la dosis de topiramato. La farmacocinética estable de HCTZ no estuvo significativamente influenciada por la administración concomitante de topiramato. Los resultados clínicos de laboratorio indicaron disminuciones en el potasio sérico después de la administración de topiramato o HCTZ, que fueron mayores a cuando se administró HCTZ y topiramato en combinación.

Metformina: Se realizó un estudio en voluntarios sanos de interacción droga-droga para evaluar la farmacocinética estable entre metformina y topiramato en plasma, cuando la metformina se administra sola o cuando metformina y topiramato se administran simultáneamente. Los resultados de este estudio indican que la C_{max} media y el AUC_{0-12hs} medio de metformina aumentan un 18% y 25%, respectivamente, mientras que la CF/F media disminuye un 20% cuando la metformina es co-administrada con topiramato. Topiramato no afecta el T_{max} de la metformina. La significancia clínica del efecto de topiramato sobre la farmacocinética de metformina es incierta. El *clearance* plasmático oral de topiramato parece reducirse cuando es administrado con metformina. Se desconoce el porcentaje de cambio en el *clearance*. La significancia clínica del efecto de metformina sobre la farmacocinética de topiramato es incierta. Cuando TOPAMAX es administrado o suspendido en pacientes bajo tratamiento con metformina, se debe prestar especial atención al monitoreo de rutina para el adecuado control del estado diabético.

Pioglitazona: Se realizó un estudio en voluntarios sanos de interacción droga-droga para evaluar la farmacocinética estable de topiramato y pioglitazona cuando se administraron solos y concomitantemente. Se observó una disminución del 15% en el $AUC_{t,ss}$ de pioglitazona sin alteración en la $C_{max,ss}$. Este hallazgo no fue estadísticamente significativo. Además, se observó una disminución del 13% y 16% en $C_{max,ss}$ y $AUC_{t,ss}$, respectivamente, del metabolito hidroxilo activo así como también una disminución del 60% en $C_{max,ss}$ y $AUC_{t,ss}$ del ceto-metabolito activo. Se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Cuando se agrega TOPAMAX al tratamiento con pioglitazona o se agrega pioglitazona al tratamiento con TOPAMAX, se debe prestar especial atención al monitoreo de rutina para el adecuado control del estado diabético.

Gliburida: Un estudio de interacción droga-droga conducido en pacientes con diabetes tipo 2 evaluó la farmacocinética estable de gliburida (5 mg/día) sola y en forma concomitante con topiramato (150 mg/día). Hubo una reducción del 25% en el AUC₂₄ de gliburida durante la administración de topiramato. La exposición sistémica de los metabolitos activos, 4-*trans*-hidroxi-gliburida (M1) y 3-*cis*-hidroxigliburida (M2), también se redujeron en 13% y 15%, respectivamente. La farmacocinética estable de topiramato no estuvo afectada por la administración concomitante de gliburida. Cuando se agrega topiramato a la terapia con gliburida o se agrega gliburida a la terapia con topiramato, se debe prestar una atención cuidadosa al control de rutina de los pacientes para el control adecuado de su estado de enfermedad diabética.

Otras formas de interacciones:

Agentes que predisponen a la nefrolitiasis

Cuando se administra TOPAMAX concomitantemente con otras drogas que predisponen a nefrolitiasis, puede aumentar el riesgo de nefrolitiasis. Mientras se administra TOPAMAX, agentes como estos deben evitarse dado que pueden crear un entorno fisiológico que aumente el riesgo de formación de cálculos renales.

Acido Valproico

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se asoció con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada una de estas drogas por separado. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos se redujeron con la discontinuación de cualquiera de las drogas. Este evento adverso no es debido a una interacción farmacocinética. No se ha establecido una asociación de hiperamonemia con la monoterapia con topiramato o tratamiento concomitante con otros antiepilépticos.

Estudios adicionales de Interacción Medicamentosa Farmacocinética:

Se han llevado a cabo estudios clínicos para evaluar la potencial interacción medicamentosa farmacocinética entre topiramato y otros agentes. Los cambios en C_{max} o AUC como resultado de las interacciones se resumen a continuación. La segunda columna (concentración de droga concomitante) describe qué le sucede a la concentración de la droga concomitante enumerada en la primera columna cuando se agrega topiramato. La tercera columna (concentración de topiramato) describe de qué manera la coadministración de una droga enumerada en la primera columna modifica la concentración de topiramato.

Resumen de los Resultados de Estudios Farmacocinéticos Clínicos Adicionales de Interacción Medicamentosa

Droga Concomitante	Concentración de la Droga Concomitante ^a	Concentración de Topiramato ^a
Amitriptilina	↔ 20% de aumento en la C _{max} y AUC del metabolito nortriptilina	NS
Dihidroergotamina (Oral y Subcutánea)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31% de aumento en el AUC del metabolito reducido	NS
Propranolol	↔ 17% de aumento en la C _{max} para 4-OH propranolol (50mg de TPM cada 12h)	9 % de aumento en la C _{max} , 16%-17% de aumento en el AUC (80mg de propranolol cada 12h)
Sumatriptan (Oral y Subcutánea)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25% de disminución en el AUC de diltiazem y 18% de disminución en DEA, y ↔ para DEM*	20% de aumento en el AUC
Venlafaxina	↔	↔
Flunarizina	16% de aumento en el AUC (50 mg de TPM cada 12h) ^b	↔

^a % de los valores son los cambios en C_{max} o AUC medias del tratamiento con respecto a la monoterapia

↔ = Sin efecto sobre la C_{max} y el AUC (≤ 15% de cambio) del compuesto madre

NS = No estudiado

*DEA = des acetil diltiazem, DEM = N-demetil diltiazem

^b El AUC de flunarizina aumentó el 14% en sujetos que tomaban flunarizina sola. Un aumento en la exposición se puede atribuir a la acumulación durante el logro del estado de equilibrio.

4.6. Embarazo y Lactancia

4.6.1. Uso durante el Embarazo

En estudios preclínicos, topiramato demostró tener efectos teratogénicos en las especies estudiadas (ratones, ratas y conejos). En ratas, topiramato atraviesa la barrera placentaria.

No existen estudios en los cuales se haya administrado TOPAMAX[®] a mujeres embarazadas. Sin embargo, TOPAMAX[®] debe ser usado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial supera el posible riesgo.

4.6.2. Uso durante la Lactancia

Topiramato se excreta por la leche de las ratas en período de lactancia. La excreción de topiramato en la leche humana no ha sido evaluada en estudios controlados. Observaciones limitadas sugieren una excreción extensa de topiramato en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan por la leche humana, se deberá tomar una decisión en cuanto a discontinuar la lactancia o discontinuar el tratamiento, tomando en consideración la importancia de la medicación para la madre.

En experiencias post-marketing, se informaron casos de hipospadias en niños masculinos expuestos a topiramato intraútero, asociado o no a otros anticonvulsivantes.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y/u operar maquinarias

TOPAMAX actúa en el sistema nervioso central y puede producir somnolencia, mareos u otros síntomas relacionados. También puede causar trastornos visuales y/o visión borrosa.

Estos efectos adversos que de otra manera serían leves o moderados podrían potencialmente ser peligrosos en pacientes que se encuentren conduciendo un vehículo u operando maquinarias, particularmente hasta que la experiencia de cada paciente con la medicación se haya establecido.

4.8. Efectos Adversos

Datos de Ensayos Clínicos

La seguridad de TOPAMAX fue evaluada a partir de una base de datos de ensayos clínicos que consistía en 4111 pacientes (3182 tratados con TOPAMAX y 929 con placebo) quienes participaron en 20 ensayos a doble ciego y 2847 pacientes que participaron en 34 ensayos abiertos, respectivamente, para el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas primarias generalizadas, convulsiones de inicio parcial,

convulsiones asociadas al Síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia o migraña nuevas o recientemente diagnosticadas. La información presentada en esta sección fue derivada de datos combinados.

La mayoría de todas las reacciones adversas fueron leves a moderadas en severidad.

Datos de ensayos clínicos doble ciego, controlados por placebo de Tratamiento Adyuvante en epilepsia – Pacientes Adultos

Las reacciones adversas a la droga (ADRs) informadas en $\geq 1\%$ de pacientes adultos tratados con TOPAMAX en ensayos de terapia adyuvante en epilepsia, a doble ciego, con control de placebo se muestran en la Tabla 1. Las ADRs que tuvieron una incidencia de $>5\%$ en el rango de dosis recomendado (200 a 400 mg/día) en adultos, en estudios de terapia adyuvante en epilepsia, a doble ciego, con control de placebo en orden descendente de frecuencia incluyeron somnolencia, mareos, fatiga, irritabilidad, disminución de peso, bradifrenia, parestesias, diplopia, coordinación anormal, náuseas, nistagmo, letargia, anorexia, disartria, visión borrosa, disminución del apetito, deterioro de la memoria y diarrea.

Tabla 1: Reacciones adversas a la droga informadas por $\geq 1\%$ de pacientes adultos tratados con TOPAMAX en ensayos de terapia adyuvante en epilepsia a doble ciego, con control de placebo

Clase de Órgano/Sistema Reacción adversa	TOPAMAX 200-400 mg/día (N=354) %	TOPAMAX 600-1000 mg/día (N=437) %	PLACEBO (N=382) %
Trastornos del metabolismo y nutrición			
Anorexia	5,4	6,2	1,8
Disminución del apetito	5,1	8,7	3,7
Trastornos psiquiátricos			
Bradifrenia	8,2	19,5	3,1
Trastorno del lenguaje expresivo	4,5	9,4	1,6
Estado de confusión	3,1	5,0	0,8
Depresión	3,1	11,7	3,4
Insomnio	3,1	6,4	4,5
Agresión	2,8	3,2	1,8
Agitación	1,7	2,3	1,3
Ira	1,7	2,1	0,5
Ansiedad	1,7	6,6	2,9
Desorientación	1,7	3,2	1,0
Alteración en el estado de ánimo	1,7	4,6	1,0
Trastornos del sistema nervioso			
Somnolencia	17,8	17,4	8,4
Mareos	16,4	34,1	13,6
Parestesia	8,2	17,2	3,7
Coordinación anormal	7,1	11,4	4,2
Nistagmo	6,2	11,7	6,8
Letargia	5,6	8,0	2,1
Disartria	5,4	6,2	1,0
Deterioro de la memoria	5,1	10,8	1,8
Dificultades en la atención	4,5	11,9	1,8
Temblores	4,0	9,4	5,0
Amnesia	3,4	5,3	1,0
Trastornos del equilibrio	3,4	3,9	2,4
Hipoestesia	3,1	5,9	1,0
Temblor intencional	3,1	4,8	2,9
Disgeusia	1,4	4,3	0,8
Deterioro mental	1,4	5,0	1,3
Trastornos del habla	1,1	2,7	0,5
Trastornos oculares			
Diplopia	7,3	12,1	5,0
Visión borrosa	5,4	8,9	2,4
Alteración visual	2,0	1,4	0,3
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	6,8	15,1	8,4
Diarrea	5,1	14,0	5,2
Dolor abdominal superior	3,7	3,9	2,1
Constipación	3,7	3,2	1,8
Malestar abdominal	3,1	3,2	1,3
Dispepsia	2,3	3,0	2,1
Boca seca	1,7	3,7	0,3
Dolor abdominal	1,1	2,7	0,8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Mialgia	2,0	2,5	1,3
Espasmos musculares	1,7	2,1	0,8

Tabla 1: Reacciones adversas a la droga informadas por $\geq 1\%$ de pacientes adultos tratados con TOPAMAX en ensayos de terapia adyuvante en epilepsia a doble ciego, con control de placebo

Clase de Órgano/Sistema Reacción adversa	TOPAMAX 200-400 mg/día (N=354) %	TOPAMAX 600-1000 mg/día (N=437) %	PLACEBO (N=382) %
Dolor torácico musculoesquelético	1,1	1,8	0,3
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Fatiga	13,0	30,7	11,8
Irritabilidad	9,3	14,6	3,7
Astenia	3,4	3,0	1,8
Trastornos de la marcha	1,4	2,5	1,3
Investigaciones			
Disminución de peso	9,0	11,9	4,2

La dosis recomendada para terapia adyuvante en epilepsia en adultos es 200-400 mg/día.

Ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, de tratamiento adyuvante en epilepsia – Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas a la droga (ADRs) informadas en $>2\%$ de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAX (2 a 16 años de edad) en ensayos de terapia adyuvante en epilepsia, a doble ciego, con control de placebo se muestran en la Tabla 2. Las ADRs que tuvieron una incidencia de $>5\%$ en el rango de dosis recomendado (5 a 9 mg/kg/día) en orden descendente de frecuencia incluyeron disminución del apetito, fatiga, somnolencia, letargia irritabilidad, dificultades en la atención, disminución de peso, agresión, rash, conducta anormal, anorexia, trastornos del equilibrio, y constipación.

Tabla 2: Reacciones adversas a la droga informadas por $\geq 2\%$ de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAX en ensayos de terapia adyuvante en epilepsia, a doble ciego, con control de placebo

Clase de Órgano/Sistema Reacción adversa	TOPAMAX (N=104) %	PLACEBO (N=102) %
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	19,2	12,7
Anorexia	5,8	1,0
Trastornos psiquiátricos		
Agresión	8,7	6,9
Conducta anormal	5,8	3,9
Estado de confusión	2,9	2,0
Alteración en el estado de ánimo	2,9	2,0
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	15,4	6,9
Letargia	13,5	8,8
Dificultades en la atención	10,6	2,0
Trastornos del equilibrio	5,8	2,0
Mareos	4,8	2,9
Deterioro de la memoria	3,8	1,0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Epistaxis	4,8	1,0
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	5,8	4,9
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Rash	6,7	5,9
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Fatiga	16,3	4,9
Irritabilidad	11,5	8,8
Trastornos de la marcha	4,8	2,0
Investigaciones		
Disminución de peso	9,6	1,0

La dosis recomendada para terapia adyuvante en epilepsia en niños (2-16 años de edad) es 5 a 9 mg/kg/día.

Ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, como monoterapia en la epilepsia – Pacientes Adultos

Las reacciones adversas a la droga (ADRs) informadas en $\geq 1\%$ de pacientes adultos tratados con TOPAMAX en ensayos de monoterapia en epilepsia, a doble ciego, con control de placebo se muestran en la Tabla 3. Las ADRs que tuvieron una incidencia de $>5\%$ en la dosis recomendada (400 mg/día) en orden descendente de frecuencia

incluyeron parestesia, disminución de peso, fatiga, anorexia, depresión, deterioro de la memoria, ansiedad, diarrea, astenia, disgeusia, e hipoestesia.

Tabla 3: Reacciones adversas a la droga informadas por $\geq 1\%$ de pacientes adultos tratados con TOPAMAX en ensayos de monoterapia en epilepsia, controlados, a doble ciego

Clase de Órgano/Sistema Reacción adversa	TOPAMAX 50 mg/día (N=257) %	TOPAMAX 400 mg/día (N=153) %
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia	0,8	2,0
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Anorexia	3,5	12,4
Disminución del apetito	2,3	2,6
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	4,3	8,5
Ansiedad	3,9	6,5
Bradifrenia	2,3	4,6
Trastorno del lenguaje expresivo	3,5	4,6
Estado de ánimo depresivo	0,8	2,6
Alteración en el estado de ánimo	0,4	2,0
Cambios de estado de ánimo	1,6	2,0
Trastornos del sistema nervioso		
Parestesia	18,7	40,5
Deterioro de la memoria	1,2	7,2
Disgeusia	2,3	5,9
Hipoestesia	4,3	5,2
Trastornos del equilibrio	1,6	3,3
Disartria	1,6	2,6
Trastorno cognitivo	0,4	2,0
Letargia	1,2	2,0
Deterioro mental	0,8	2,0
Deterioro en las habilidades psicomotoras	0	2,0
Sedación	0	1,3
Defecto en el campo visual	0,4	1,3
Trastornos oculares		
Ojo seco	0	1,3
Trastornos del oído y del laberinto		
Dolor de oído	0	1,3
Tinnitus	1,6	1,3
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Disnea	1,2	2,0
Rinorrea	0	1,3

La dosis recomendada para la monoterapia en adults es de 400 mg/día.

(continúa)

Tabla 3: Reacciones adversas a la droga informadas por $\geq 1\%$ de pacientes adultos tratados con TOPAMAX en ensayos de monoterapia en epilepsia, controlados, a doble ciego

Clase de Órgano/Sistema	TOPAMAX 50 mg/día (N=257)	TOPAMAX 400 mg/día (N=153)
Reacción adversa	%	%
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	5,4	6,5
Parestesia oral	1,2	3,3
Boca seca	0,4	2,6
Gastritis	0,8	2,6
Dolor abdominal	1,2	2,0
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	0,4	2,0
Hemorragia gingival	0	1,3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Rash	0,4	3,9
Alopecia	1,6	3,3
Prurito	0,4	3,3
Hipoestesia facial	0,4	2,0
Prurito generalizado	0	1,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Espasmos musculares	2,7	3,3
Artralgia	1,9	2,0
Contracciones musculares	0,4	1,3
Trastornos renales y urinarios		
Nefrolitiasis	0	2,6
Disuria	0,8	2,0
Polaquiuria	0,8	2,0
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas		
Disfunción eréctil	0,8	1,3
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Fatiga	15,2	14,4
Astenia	3,5	5,9
Irritabilidad	3,1	3,3
Investigaciones		
Disminución de peso	7,0	17,0

La dosis recomendada para monoterapia en adultos es de 400 mg/día.

*Ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, de monoterapia en la epilepsia
– Pacientes Pediátricos*

Las reacciones adversas a la droga (ADRs) informadas en $\geq 2\%$ de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAX (10 a 16 años de edad) en ensayos de monoterapia en epilepsia, a doble ciego, con control de placebo se muestran en la Tabla 4. Las ADRs que tuvieron una incidencia de $>5\%$ en la dosis recomendada (400 mg/día) en orden descendente de frecuencia incluyeron disminución de peso, parestesia, diarrea, dificultades en la atención, pirexia, y alopecia.

Tabla 4: Reacciones adversas a la droga informadas por $\geq 2\%$ de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAX en ensayos de monoterapia en epilepsia, controlados, a doble ciego

Clase de Órgano/Sistema Reacción adversa	TOPAMAX 50 mg/día (N=77) %	TOPAMAX 400 mg/día (N=63) %
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	1,3	4,8
Trastornos psiquiátricos		
Bradifrenia	0	4,8
Alteración en el estado de ánimo	1,3	4,8
Depresión	0	3,2
Trastornos del sistema nervioso		
Parestesia	3,9	15,9
Dificultades en la atención	3,9	7,9
Trastornos del oído y del laberinto		
Vértigo	0	3,2
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Epistaxis	0	3,2
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	3,9	9,5
Vómitos	3,9	4,8
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	0	6,3
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Pirexia	0	6,3
Astenia	0	4,8
Investigaciones		
Disminución de peso	7,8	20,6
Circunstancias sociales		
Problemas de aprendizaje	0	3,2

La dosis recomendada para monoterapia en niños de 10 años y más es de 400 mg/día.

***Ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, de Profilaxis de la Migraña –
Pacientes Adultos***

Las reacciones adversas a la droga (ADRs) informadas en $\geq 1\%$ % de pacientes adultos tratados con TOPAMAX en ensayos de profilaxis de la migraña, a doble ciego, con control de placebo se muestran en la Tabla 5. Las ADRs que tuvieron una incidencia de $>5\%$ en la dosis recomendada (100 mg/día)) en orden descendente de frecuencia incluyeron parestesia, fatiga, náuseas, diarrea, disminución de peso, disgeusia, anorexia, disminución del apetito, insomnio, hipoestesia, dificultades en la atención, ansiedad, somnolencia, y trastorno del lenguaje expresivo.

Tabla 5: Reacciones adversas a la droga informadas por $\geq 1\%$ de pacientes adultos tratados con TOPAMAX en ensayos de profilaxis de la migraña, a doble ciego, con control de placebo

Clase de Órgano/Sistema Reacción adversa	TOPAMAX 50 mg/día (N=227) %	TOPAMAX 100 mg/día (N=374) %	TOPAMAX 200 mg/día (N=501) %	PLACEBO (N=436) %
Trastornos del metabolismo y nutrición				
Anorexia	3,5	7,5	7,2	3,0
Disminución del apetito	5,7	7,0	6,8	3,0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	4,8	7,0	5,6	3,9
Ansiedad	4,0	5,3	5,0	1,8
Trastorno del lenguaje expresivo	6,6	5,1	5,2	1,4
Depresión	3,5	4,8	7,4	4,1
Estado de ánimo depresivo	0,4	2,9	2,0	0,9
Estado de confusión	0,4	1,6	2,0	1,1
Cambios de estado de ánimo	1,8	1,3	1,0	0,2
Labilidad afectiva	0,4	1,1	0,2	0,2
Bradifrenia	1,8	1,1	3,4	1,4
Trastornos del sistema nervioso				
Parestesia	35,7	50,0	48,5	5,0
Disgeusia	15,4	8,0	12,6	0,9
Hipoestesia	5,3	6,7	7,4	1,4
Dificultades en la atención	2,6	6,4	9,2	2,3
Somnolencia	6,2	5,1	6,8	3,0
Deterioro de la memoria	4,0	4,5	6,2	1,6
Amnesia	3,5	2,9	5,2	0,5
Temblores	1,3	1,9	2,4	1,4
Trastornos del equilibrio	0,4	1,3	0,4	0
Deterioro mental	0,4	1,1	1,8	0,9
Trastornos oculares				
Visión borrosa	4,0	2,4	4,4	2,5
Trastornos del oído y del laberinto				
Tinnitus	0,4	1,3	1,6	0,7
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Disnea	1,3	2,7	1,6	1,4
Epistaxis	0,4	1,1	0,6	0,5
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	9,3	13,6	14,6	8,3
Diarrea	9,3	11,2	10,0	4,4
Boca seca	1,8	3,2	5,0	2,5
Parestesia oral	1,3	2,9	1,6	0,5
Constipación	1,8	2,1	1,8	1,4
Distensión abdominal	0	1,3	0,2	0,2
Malestar abdominal	2,2	1,3	1,0	0,2
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	0,4	1,1	1,2	0,5
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Contracciones musculares	1,8	1,3	1,8	0,7
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga	15,0	15,2	19,2	11,2

Tabla 5: Reacciones adversas a la droga informadas por $\geq 1\%$ de pacientes adultos tratados con TOPAMAX en ensayos de profilaxis de la migraña, a doble ciego, con control de placebo

Clase de Órgano/Sistema	TOPAMAX 50 mg/día (N=227) %	TOPAMAX 100 mg/día (N=374) %	TOPAMAX 200 mg/día (N=501) %	PLACEBO (N=436) %
Reacción adversa				
Astenia	0,9	2,1	2,6	0,5
Irritabilidad	3,1	1,9	2,4	0,9
Sed	1,3	1,6	1,0	0,5
Investigaciones				
Disminución de peso	5,3	9,1	10,8	1,4

La dosis recomendada para profilaxis de la migraña es de 100 mg/día.

Otros Ensayos Clínicos

Las reacciones adversas a la droga (ADRs) informadas en ensayos clínicos, a doble ciego, con control de placebo en $<1\%$ de pacientes adultos tratados con TOPAMAX o en cualquier porcentaje en ensayos clínicos abiertos de pacientes adultos tratados con TOPAMAX se muestran en la Tabla 6,

Tabla 6: Reacciones adversas a la droga informadas en ensayos clínicos controlados, a doble ciego en $<1\%$ de los pacientes adultos tratados con TOPAMAX o en cualquier porcentaje en ensayos abiertos de pacientes adultos tratados con TOPAMAX

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y nutrición

Acidosis hiperclorémica, hipocalcemia, aumento de apetito, acidosis metabólica, polidipsia

Trastornos psiquiátricos

Conducta anormal, anorgasmia, apatía, llanto, distracción, trastornos del estímulo sexual, disfemia, despertar precoz, estado de ánimo elevado, estado de ánimo eufórico, afecto aplanado, alucinaciones, alucinaciones auditivas, alucinaciones visuales, hipomanía, insomnio inicial, falta de habla espontánea, disminución de la libido, decaimiento, pérdida de la libido, manía, insomnio medio, disminución de la sensación orgásmica, ataque de pánico, trastorno de pánico, reacción de pánico, paranoia, perseveración, trastorno de la lectura, inquietud, trastorno del sueño, ideas suicidas, intentos suicidas, estado lagrimoso, pensamiento anormal

Trastornos del sistema nervioso

Ageusia, aquinesia, anosmia, afasia, sensación de ardor, síndrome cerebelar, ritmo circadiano trastorno del sueño, torpeza, menor nivel de conciencia, mareos posturales, babeo, disestesia, disgrafía, disquinesia, disfasia, temblores esenciales, hormigueo, hiperestesia, hipersomnio, hipogeusia, hipoquinesia, hiposmia, neuropatía periférica, parosmia, pobre calidad del sueño, presíncope, habla repetitiva, alteración de la sensibilidad, pérdida de la sensibilidad, estupor, síncope, insensible a los estímulos

Trastornos oculares

Trastorno de acomodación, percepción profunda visual alterada, ambliopía, blefaroespasmó, ceguera transitoria, ceguera unilateral, glaucoma, aumento del lagrimeo, midriasis, ceguera nocturna, fotopsia, presbiopía, escotoma centelleante, escotoma, menor agudeza visual

Trastornos del oído y del laberinto

Sordera, sordera neurosensorial, sordera unilateral, malestar en los oídos, deterioro auditivo

Trastornos cardíacos

Bradycardia, bradicardia sinusal, palpitaciones

Trastornos vasculares

Tabla 6: Reacciones adversas a la droga informadas en ensayos clínicos controlados, a doble ciego en <1% de los pacientes adultos tratados con TOPAMAX o en cualquier porcentaje en ensayos abiertos de pacientes adultos tratados con TOPAMAX
Rubor, sofocos, hipotensión ortostática, fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino
Disfonía, disnea por esfuerzo, congestión nasal, hipersecreción del seno paranasal
Trastornos gastrointestinales
Malestar abdominal, dolor abdominal inferior, sensibilidad abdominal, breath odour, malestar epigástrico, flatulencias, glosodinia, hipoestesia oral, dolor oral, hipersecreción salival
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Anhidrosis, dermatitis alérgica, eritema, rash macular, decoloración de la piel, olor anormal de la piel, hinchazón facial, urticaria, urticaria localizada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Dolor en el flanco, fatiga muscular, debilidad muscular, entumecimiento musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios
Cálculos ureterales, cálculos urinarios, hematuria, incontinencia, urgencia de micción, cólicos renales, dolor renal, incontinencia urinaria
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas
Disfunción sexual
Trastornos generales
Edema facial, sensación anormal, sensación de “borrachera”, sensación de inquietud, malestar profundo, enfriamiento periférico, pereza
Investigaciones
Disminución de bicarbonato en sangre, cristales presentes en la orina, prueba de marcha en tándem anormal, disminución del recuento de glóbulos blancos

Las reacciones adversas a la droga (ADRs) informadas en ensayos clínicos, a doble ciego, con control de placebo en <1% de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAX en cualquier porcentaje en ensayos clínicos abiertos de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAX se muestran en la Tabla 7,

Tabla 7: Reacciones adversas a la droga informadas en ensayos clínicos controlados, a doble ciego en <1% de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAX o en cualquier porcentaje en ensayos clínicos abiertos de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAX
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático
Eosinofilia, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune
Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y nutrición
Acidosis hiperclorémica, hipocalemia, aumento de apetito
Trastornos psiquiátricos
Ira, apatía, llanto, distracción, trastorno del lenguaje expresivo, insomnio inicial, insomnio, insomnio medio, cambios de estado de ánimo, perseveración, trastorno del sueño, ideas suicidas, intentos suicidas
Trastornos del sistema nervioso
Ritmo circadiano, trastorno del sueño, disartria, disgeusia, hipoestesia, deterioro mental, nistagmo, parosmia, pobre calidad del sueño, hiperactividad psicomotora, deterioro en las habilidades psicomotoras, síncope, temblores
Trastornos oculares
Diplopia, aumento del lagrimeo, visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto
Dolor de oído

Tabla 7: Reacciones adversas a la droga informadas en ensayos clínicos controlados, a doble ciego en <1% de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAX o en cualquier porcentaje en ensayos clínicos abiertos de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAX
Trastornos cardíacos Palpitaciones, bradicardia sinusal
Trastornos vasculares Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino Congestión nasal, hipersecreción del seno paranasal, rinorrea
Trastornos gastrointestinales Malestar abdominal, dolor abdominal, boca seca, flatulencias, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorragia gingival, glosodinia, parestesia oral, malestar abdominal
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Artralgia, entumecimiento musculoesquelético, mialgia
Trastornos renales y urinarios Incontinencia, urgencia de micción, polaquiuria
Trastornos generales Sensación anormal, hipertermia, malestar profundo, pereza

Datos post-marketing

Los eventos adversos que se identificaron primero como ADRs durante la experiencia post-marketing con TOPAMAX se incluyen en la Tabla 8. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1,000$ a $< 1/100$
Raros	$\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$
Muy raros	$< 1/10,000$, incluyendo reportes aislados

En la Tabla 8, las ADRs se presentan por categoría de frecuencia en base a porcentajes de reportes espontáneos.

Tabla 8: Reacciones adversas a la droga identificadas durante la experiencia post-marketing con TOPAMAX por categoría de frecuencia estimada de porcentajes de reportes espontáneos

Infecciones e infestaciones	
<i>Muy raros</i>	Nasofaringitis
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	
<i>Muy raros</i>	Neutropenia
Trastornos del sistema inmune	
<i>Muy raros</i>	Edema alérgico
<i>Muy raros</i>	Edema conjuntival
Trastornos psiquiátricos	
<i>Muy raros</i>	Sensación de desesperación
Trastornos oculares	
<i>Muy raros</i>	Sensación anormal en el ojo
<i>Muy raros</i>	Glaucoma de ángulo cerrado
<i>Muy raros</i>	Trastorno del movimiento del ojo
<i>Muy raros</i>	Edema del párpado
<i>Muy raros</i>	Miopía
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Muy raros</i>	Eritema multiforme
<i>Muy raros</i>	Edema periorbital
<i>Muy raros</i>	Síndrome de Stevens-Johnson
<i>Muy raros</i>	Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
<i>Muy raros</i>	Hinchazón de las articulaciones
<i>Muy raros</i>	Malestar en las extremidades
Trastornos renales y urinarios	
<i>Muy raros</i>	Acidosis tubular renal
Trastornos generales y reacciones en el sitio de Administración	
<i>Muy raros</i>	Edema generalizado
<i>Muy raros</i>	Síndrome gripal
Investigaciones	
<i>Muy raros</i>	Aumento de peso

4.9. Sobredosis

Signos y Síntomas

Han sido reportados casos de sobredosis con topiramato. Los signos y síntomas incluyen convulsiones, somnolencia, trastornos del habla, visión borrosa, diplopia, enlentecimiento del pensamiento, letargia, coordinación anormal, estupor, hipotensión, dolor abdominal, agitación, mareos y depresión. Las consecuencias clínicas no fueron severas en la mayor parte de los casos, pero fueron reportados algunos casos de muerte

en pacientes que presentaron sobredosis luego de una intoxicación con varias drogas entre las que estaba incluida el topiramato.

Una sobredosis con topiramato puede resultar en acidosis metabólica severa (ver Sección 4.4).

Un paciente que había ingerido una dosis calculada entre 96 a 110 g de topiramato fue internado en el hospital en estado de coma con 20 a 24 hs. de evolución, y se recuperó totalmente luego de 3 a 4 días.

Tratamiento

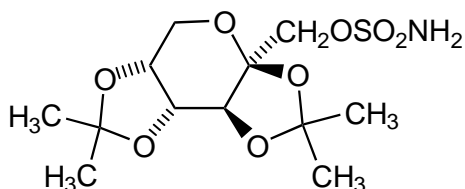
En sobredosis agudas, en las que la ingestión de topiramato fue reciente el estómago puede ser vaciado con lavados gástricos o induciendo el vómito. El carbon activado ha mostrado la adsorción de topiramato in vitro. El tratamiento de soporte debe ser apropiado. La hemodialisis ha mostrado ser efectiva en la remoción de topiramato del cuerpo. El paciente debe ser bien hidratado.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Topiramato se designa químicamente como sulfamato de 2,3:4,5-bis-*O*-(1-metileteliden)- β -D-fructopiranosas.

La fórmula empírica es $C_{12}H_{21}NO_8S$. El peso molecular es de 339,36.

La fórmula estructural es:



Topiramato es un polvo blanco cristalino de sabor amargo. El topiramato es más soluble en soluciones alcalinas conteniendo hidróxido de sodio o fosfato de sodio y con un pH de 9 a 10, Es fácilmente soluble en acetona, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol. La solubilidad en agua es de 9,8 mg/mL. La solución saturada tiene un pH de 6,3.

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

El topiramato es clasificado como monosacárido sulfamato sustituido. Se desconoce el preciso mecanismo de acción por el cuál topiramato ejerce su mecanismo de acción. Los estudios de electrofisiología y bioquímica realizados con neuronas cultivadas han

identificado tres propiedades que pueden contribuir con la eficacia antiepiléptica del topiramato.

Los potenciales de acción evocados repetidamente por una despolarización sostenida de las neuronas fueron bloqueados por topiramato de manera tiempo-dependiente, sugestivo de una acción bloqueadora estado-dependiente, de los canales de sodio. Topiramato aumentó la frecuencia a la cual γ -aminobutirato (GABA) activaba los receptores GABA_A, y aumentó la habilidad del GABA de inducir un flujo de iones de cloruro en neuronas, sugiriendo que topiramato potencia la actividad de este neurotransmisor inhibitorio.

Este efecto no fue bloqueado por flumazenil, un antagonista benzodiazepínico, ni por un aumento en la duración del tiempo de apertura del canal, diferenciando a topiramato de los barbitúricos que modulan los receptores GABA_A.

Dado que el perfil antiepiléptico de topiramato difiere marcadamente de aquel de las benzodiazepinas, puede modular un receptor del subtipo GABA_A a ser insensible a las benzodiazepinas. Topiramato antagonizó la habilidad de kainato de activar el kainato/AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxasol-4-propiónico) subtipo de receptor excitatorio de aminoácidos (glutamato), pero no tuvo efecto aparente sobre la actividad de N - metil - D - aspartato (NMDA) en el subtipo de receptor NMDA. Estos efectos de topiramato dependieron de la concentración en un rango de 1mM a 200 mM, con mínima actividad observada con 1mM a 10 mM.

Además, topiramato inhibe algunas isoenzimas de la anhidrasa carbónica. Este efecto farmacológico es mucho más débil que aquel de la acetazolamida, un conocido inhibidor de la anhidrasa carbónica, y no se cree que sea un componente importante de la actividad antiepiléptica de topiramato.

En estudios en animales, topiramato exhibió actividad anticonvulsivante en el test de convulsión ante electroshock máximo (MES) en ratas y ratones, y resultó efectivo en modelos de epilepsia en roedores, los cuales incluyeron convulsiones tónicas y ausencia

similar en ratas espontáneamente epilépticas (SER) y en convulsiones tónico clónicas en ratas inducidas por kindling de la amígdala o isquemia global. Topiramato resultó sólo débilmente efectivo en el bloqueo de las convulsiones tónicas inducidas por el antagonista del receptor GABA_A pentilinetetrazol.

Los estudios en ratones que recibieron la administración concomitante de topiramato y carbamazepina o fenobarbital mostraron una acción anticonvulsivante sinérgica, mientras que la combinación con fenitoína mostró una acción anticonvulsivante de adición. En ensayos auxiliares bien controlados no se ha demostrado correlación entre concentraciones plasmáticas de topiramato y su eficacia clínica. No se ha demostrado evidencia de tolerancia en humanos.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

El perfil farmacocinético de topiramato comparado con otras drogas antiepilépticas muestra una prolongada vida media (21 horas), farmacocinética lineal, eliminación predominantemente renal, ausencia de unión a proteínas plasmáticas significativa y falta de metabolitos activos clínicamente significativos.

El topiramato no es un inductor potente de enzimas metabolizadoras de drogas, puede ser administrado independientemente de las comidas y no se requiere el monitoreo de rutina de las concentraciones plasmáticas de topiramato. En estudios clínicos, no se observó una relación consistente entre las concentraciones plasmáticas y la eficacia o eventos adversos.

Topiramato tiene una buena y rápida absorción. Después de la administración oral de 100 mg de topiramato a personas sanas, se alcanzó una concentración plasmática máxima (C_{max}) de 1,5 mg/ml en 2 a 3 horas (T_{max}). Basados en la recuperación de la radioactividad de la orina, el grado promedio de absorción de una dosis oral de 100 mg de topiramato marcado con C^{14} fue de por lo menos el 81%. No hubo un evento clínico significativo de la comida en la biodisponibilidad de topiramato. Por lo general, 13 a 17% del topiramato se une a proteínas plasmáticas. Se ha observado que con concentraciones plasmáticas superiores a los 4 mg/ml existe una pequeña capacidad de topiramato de ligarse a eritrocitos. El volumen de distribución varía en relación inversa a la dosis. El volumen promedio de distribución aparente fue de 0,80 a 0,55 l/kg para

una dosis única variable entre 100 y 1200 mg. Se detectó un efecto por sexo en el volumen de distribución, con valores para mujeres de alrededor del 50% de aquellos observados en hombres. Esto se atribuyó al mayor porcentaje de tejido adiposo existente en pacientes del sexo femenino pero no posee consecuencias clínicas.

El topiramato no se metaboliza extensamente (~ 20%) en voluntarios sanos. Se metaboliza hasta un 50% en pacientes que reciben concomitantemente tratamiento antiepiléptico con drogas conocidas como inductoras de las enzimas metabólicas. Se han aislado 6 metabolitos, formados por hidroxilación, hidrólisis y gluconización, detectados e identificados en plasma, orina y heces de humanos. Cada metabolito representa menos del 3% de la radioactividad total excretada. Después de la administración de topiramato marcado con C¹⁴. Dos metabolitos, que conservan en gran parte la estructura de topiramato, fueron analizados y se encontró que poseen poca o ninguna acción anticonvulsivante.

En humanos, la principal vía de eliminación de topiramato inalterado y de sus metabolitos es por vía renal (por lo menos 81% de la dosis). Aproximadamente el 66% de la dosis de topiramato marcado con C¹⁴ se excretó inalterado por orina dentro de los 4 días posteriores. Después de dosis de 50 mg y 100 mg de topiramato administrados dos veces al día, el *clearance* renal medio fue de aproximadamente 18 ml/min y 17 ml/min, respectivamente. Existe evidencia de reabsorción tubular renal. Esto está sustentado por estudios realizados en ratas donde topiramato se administró conjuntamente con probenecid y se observó un aumento significativo del *clearance* renal de topiramato. El *clearance* plasmático en humanos es de aproximadamente 20 a 30 ml/min después de una administración oral.

Topiramato muestra una baja variabilidad, con respecto a las concentraciones plasmáticas entre los pacientes y por lo tanto, tiene una farmacocinética predecible. La farmacocinética de topiramato en voluntarios sanos es lineal con un *clearance* plasmático que permanece constante y un área bajo la curva de concentración plasmática que aumenta en forma proporcional a la dosis con un rango de dosis entre 100 y 400 mg administrados en una única dosis oral. A los pacientes con función renal

normal les puede llevar entre 4 y 8 días alcanzar concentraciones plasmáticas estables. La C_{max} media después de dosis múltiples de 100 mg dos veces al día por vía oral, administradas a voluntarios sanos fue de 6,76 mcg/ml. Después de la administración de dosis múltiples de 50 y 100 mg de topiramato, 2 veces al día, la vida media de eliminación plasmática fue de 21 horas aproximadamente.

La administración concomitante de dosis múltiples de topiramato, 100 a 400 mg dos veces al día, con fenitoína o carbamazepina, muestra aumentos en las concentraciones plasmáticas de topiramato proporcionales a la dosis administrada.

El *clearance* plasmático y renal de topiramato disminuye en pacientes con función renal deteriorada ($CL_{CR} \leq 60$ ml/min). El *clearance* plasmático disminuye en pacientes con enfermedad renal terminal. Como resultado, se esperan concentraciones plasmáticas más elevadas estables de topiramato para una dosis dada en pacientes con disfunción renal en comparación con aquellos con función renal normal. Topiramato se elimina eficazmente del plasma mediante hemodiálisis.

El *clearance* plasmático de topiramato disminuye en pacientes con daño hepático moderado o severo.

El *clearance* plasmático de topiramato se mantiene inalterado en ancianos en ausencia de una patología renal subyacente.

Farmacocinética Pediátrica hasta 12 años de edad

La farmacocinética de topiramato en niños, al igual que en adultos que reciben terapia auxiliar, es lineal con un *clearance* independiente de la dosis y concentraciones plasmáticas estables que aumentan proporcionalmente con la dosis. Sin embargo, los niños tienen un *clearance* mayor y una vida media de eliminación menor. Consecuentemente, las concentraciones plasmáticas de topiramato para la misma dosis mg/kg puede ser menor en niños en comparación con adultos. Del mismo modo que en adultos, las drogas antiepilépticas inductoras de la enzima hepática disminuyen las concentraciones plasmáticas estables..

5.3. Información de Seguridad Preclínica

La exposición a topiramato aguda y a largo plazo de ratones, ratas, perros y conejos fue bien tolerada. La hiperplasia de las células epiteliales gástricas se observó sólo en roedores y en ratas fue reversible después de 9 semanas sin tratamiento.

Sólo en ratones se observaron tumores del músculo liso en la vejiga urinaria (dosis orales de hasta 300 mg/kg durante 21 meses) y parecen presentarse solamente en esta especie. Dado que no existe contraparte humana no fueron considerados clínicamente relevantes. Dichos hallazgos no se detectaron en los estudios carcinogénicos realizados en ratas (dosis orales de hasta 120 mg/kg/día durante 24 meses). Otros efectos toxicológicos y patológicos de topiramato observados en estos estudios pueden relacionarse con la débil inducción de enzimas metabolizadoras o la débil inhibición de la anhidrasa carbónica.

A pesar de la toxicidad materna y paterna tan baja como 8 mg/kg/día, no se observaron efectos sobre fertilidad, en ratas macho o hembra, con dosis de hasta 100 mg/kg/día.

En estudios preclínicos, topiramato demostró ser teratogénico en ratones, ratas y conejos en las especies estudiadas (ratones, ratas y conejos). En ratones, el peso fetal y la osificación esquelética se redujeron a 500 mg/kg/día en conjunción con la toxicidad materna. La cantidad general de malformaciones fetales en ratones aumentó en todos los grupos tratados (20, 100 y 500 mg/kg/día), pero no se observaron diferencias significativas o relaciones dosis-respuesta para las malformaciones en general o específicas, lo cual sugiere que otros factores como toxicidad materna pueden estar involucrados

En ratas, se observó toxicidad materna y toxicidad embriofetal (peso fetal reducido y/u osificación esquelética) relacionadas con la dosis con menos de 20 mg/kg/día; los efectos teratogénicos (defectos en los miembros y en los dedos) se observaron con dosis de 400 mg/kg/día y más. En conejos, la toxicidad materna relacionada con la dosis se observó con menos de 10 mg/kg/día, con toxicidad embriofetal (aumento de letalidad) con menos de 35 mg/kg/día, los efectos teratogénicos (malformaciones costales y esqueléticas) se observaron con 120 mg/kg/día.

Los efectos teratogénicos observados en ratas y conejos fueron similares a aquellos observados con inhibidores de la anhidrasa carbónica, los cuales no se han podido asociar con malformaciones en humanos. Los efectos sobre el crecimiento también se indicaron por bajo peso al nacer y durante la lactancia de ratas hembra tratadas con 20 ó 100 mg/kg/día durante la gestación y la lactancia. En ratas, topiramato cruza la barrera placentaria.

En ratas juveniles, la administración oral diaria de topiramato en dosis de hasta 300 mg/kg/día durante el período de desarrollo correspondiente a la infancia, niñez y adolescencia produjo toxicidades similares a aquellas en animales adultos (menor consumo de alimentos con menor aumento de peso, hipertrofia hepatocelular centrolobular e hiperplasia urotelial leve en la vejiga urinaria). No hubo efectos relevantes en el crecimiento del hueso largo (tibia) o la densidad mineral ósea (fémur), predestete y desarrollo reproductivo, desarrollo neurológico (incluyendo evaluaciones en la memoria y el aprendizaje), apareamiento y fertilidad o parámetros de histerotomía.

En una serie de ensayos mutagénicos realizados *in vitro* e *in vivo*, topiramato no mostró potencial genotóxico.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1. Lista de Excipientes

TOPAMAX comprimidos recubiertos contienen los siguientes excipientes:

Lactosa monohidrato; celulosa microcristalina; almidón glicolato sódico; almidón pregelatinizado; estearato de magnesio y cera carnauba. Además, los comprimidos de 25 mg contienen OPADRY blanco, los de 50 mg contienen OPADRY amarillo claro y los de 100 mg contienen OPADRY amarillo.

6.2. Incompatibilidades

Se desconocen.

6.3. Vida Útil

Observar fecha de vencimiento impresa en el envase externo

6.4. Precauciones Especiales de Almacenamiento

Almacenar a no más de 25°C en su envase original

Mantener fuera del alcance de los niños

6.5. Naturaleza y Contenidos del Envase

Frascos de polietileno de alta densidad conteniendo 28 comprimidos, con desecante.

6.6. Instrucciones de Uso/Manejo

No aplicable.

7. FECHA DE REVISION DEL TEXTO

18 de Octubre de 2007

Fecha de aprobación ISP: 3 de Noviembre de 2008