

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	TOPIRAMATO 100 mg
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	100,0 mg
Presentación:	Estuche por 6 tiras de AL/AL con 10 tabletas revestidas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S. A., República de Panamá.
Fabricante, país:	INTAS PHARMACEUTICALS LTD., India.
Número de Registro Sanitario:	M-14-215-N03
Fecha de Inscripción:	15 de octubre 2014.
Composición:	
Cada tableta revestida contiene:	
Topiramato	100,0 mg
Lactosa monohidratada	119,60 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas.

Topiramato se indica en monoterapia, tanto en pacientes con epilepsia recientemente diagnosticada como en pacientes que recibían terapia adjunta y serán convertidos a monoterapia.

Topiramato se indica en adultos y niños como terapia adjunta al tratamiento de crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias.

Topiramato se indica también para adultos y niños como tratamiento adjunto de crisis asociadas al Síndrome de Lennox-Gastaut.

Topiramato se indica en adultos como tratamiento profiláctico de la migraña. El uso del topiramato para el tratamiento agudo de la migraña no se ha estudiado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes del producto. Topiramato no debe administrarse durante el embarazo.

Precauciones.

Los fármacos antiepilépticos, deben disminuirse gradualmente para minimizar el potencial de incremento de crisis. En estudios clínicos en adultos las dosis se disminuyeron en 100 mg/día en intervalos de una semana. En algunos pacientes, el abandono se aceleró sin complicaciones. La principal vía de eliminación de topiramato inalterado y sus metabolitos es

el riñón. La eliminación renal es dependiente de la función renal y es independiente de la edad. Los pacientes con falla renal moderada o severa pueden requerir 10 a 15 días para alcanzar las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio, comparado con 4 a 8 días en pacientes con función renal normal. Al igual que todos los pacientes, los programas de monitoreo se deben guiar por la mejoría clínica (por ejemplo: control de crisis, evitar efectos adversos) con el conocimiento de que los pacientes con falla renal conocida pueden requerir un mayor tiempo para alcanzar el estado de equilibrio en cada dosis.

Advertencias especiales y precauciones de uso.

Una hidratación adecuada durante el uso del topiramato es muy importante. La hidratación puede reducir el riesgo de nefrolitiasis. La hidratación apropiada antes y durante actividades tales como ejercicios físicos o exposición a temperaturas elevadas puede reducir el riesgo de efectos adversos relacionados con el calor.

Trastornos del estado de ánimo/Depresión

Durante el tratamiento con topiramato se ha observado aumento en la incidencia de trastornos del estado de ánimo y depresión.

Tentativa de suicidio

En las fases a doble ciego de sujetos en ensayos clínicos con topiramato en indicaciones aprobadas y estudiadas, han ocurrido intentos de suicidio en la tasa de 0,003 (13 eventos/3999 pacientes al año) con el uso de topiramato contra 0 (0 eventos/1430 pacientes anuales) con el uso de placebo. Se reportó un caso de suicidio de un paciente en estudio con topiramato que presentaba trastorno bipolar.

Nefrolitiasis

Algunos pacientes, especialmente aquellos con predisposición a la nefrolitiasis, pueden estar en riesgo de formación de cálculos renales y de signos y síntomas asociados como cólico renal, dolor renal o dolor en el costado. Los factores de riesgo para nefrolitiasis incluyen principalmente formación de cálculos, historia familiar de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos riesgos puede realmente predecir la formación de cálculos durante el tratamiento con topiramato. Además, los pacientes que están tomando otros medicamentos asociados con nefrolitiasis pueden incrementar el riesgo.

Disminución de la función hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe administrar topiramato con precaución debido a que la depuración de topiramato puede estar disminuida.

Miopía aguda y glaucoma secundario a cierre angular

Se ha llegado a reportar en pacientes que reciben topiramato un síndrome consistente de miopía aguda asociada con glaucoma secundario a cierre angular. Los síntomas incluyen un inicio agudo de disminución de la agudeza visual y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos pueden incluir miopía, estrechamiento de la cámara anterior, hiperemia ocular (ojo rojo) e incremento en la presión intraocular. Puede o no estar presente midriasis. Este síndrome puede ser asociado con derrame superciliar, lo que resulta en un desplazamiento del cristalino o lente y el iris, con glaucoma secundario a cierre angular. Los síntomas inician típicamente dentro del primer mes de haber iniciado el tratamiento con topiramato. En contraste con el glaucoma de ángulo cerrado, el cual es raro antes de los 40 años de edad, el glaucoma secundario a cierre angular asociado con topiramato ha sido reportado tanto en pacientes pediátricos como en pacientes adultos. El tratamiento incluye la suspensión del topiramato tan rápido como sea posible a criterio médico y las medidas apropiadas para reducir la presión intraocular. Estas medidas generalmente resultan en una disminución de la presión intraocular.

La presión intraocular de cualquier etiología, si no es tratada, puede provocar secuelas graves, incluyendo la pérdida de la visión.

Acidosis metabólica

Se ha asociado con el tratamiento a base de topiramato acidosis metabólica hiperclorémica de brecha no aniónica (por ejemplo disminución de bicarbonato sérico por debajo del rango normal de referencia en ausencia de alcalosis respiratoria). Esta disminución del bicarbonato sérico se debe al efecto inhibitorio de topiramato sobre la anhidrasa carbónica renal. Generalmente, la disminución del bicarbonato ocurre tempranamente durante el tratamiento aunque puede presentarse en cualquier momento durante el mismo. Estas disminuciones son leves a moderadas (promedio de disminución 4 mmol/L a dosis de 100 mg/día en adultos y de 6 mg/kg/día en pacientes pediátricos). Raramente, los pacientes han experimentado disminuciones por debajo de 10 mmol/L. Las condiciones o terapias que predisponen a la acidosis (como la enfermedad renal, enfermedades respiratorias severas, “estatus epilepticus”, diarrea, cirugía, dieta cetogénica o ciertos medicamentos) pueden ser aditivos a los efectos de topiramato para disminuir el bicarbonato. La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir los índices de crecimiento. El efecto de topiramato sobre el crecimiento y las secuelas sobre los huesos aún no se han investigado de forma sistemática en las poblaciones adultas o pediátricas.

Dependiendo de las condiciones subyacentes, y si el médico tratante lo considera adecuado, se recomienda una evaluación de los niveles séricos de bicarbonato durante la terapia con topiramato. Si se desarrolla acidosis metabólica y ésta persiste, se debe considerar reducir la dosis o discontinuar la terapia con topiramato (disminuyendo paulatinamente la dosis).

Suplemento nutricional

Se deben considerar suplementos dietéticos o incrementar la ingesta de alimentos si el paciente está perdiendo peso durante el tratamiento con topiramato.

Efectos indeseables.

El historial de efectos adversos se ha clasificado de acuerdo con el diccionario modelo OMS-ART. En estudios clínicos, la mayoría de los efectos adversos más comunes fueron de gravedad leve a moderada y relacionados con la dosis. Estos efectos adversos relacionados con la dosis se iniciaron típicamente en la fase de titulación y persistieron en la fase de mantenimiento, aunque no fue frecuente que se iniciaran en la fase de mantenimiento. Una velocidad de titulación rápida y una dosis inicial elevada, se asociaron con una mayor incidencia de efectos adversos que conducen a la discontinuación del tratamiento.

Estudios Clínicos en Tratamiento Adjunto en epilepsia

Debido a que topiramato se coadministra frecuentemente con otros agentes antiepilépticos, no es posible determinar cuál de los agentes está asociado con los efectos adversos.

Pacientes Adultos

En estudios clínicos controlados con placebo, algunos de los cuales incluyeron un periodo rápido de titulación de la dosis, los efectos adversos que ocurrieron con una frecuencia mayor o igual a 5% y con una mayor incidencia en los pacientes adultos tratados con topiramato que en el grupo placebo y que estuvieron relacionados principalmente con el SNC incluyeron: somnolencia, vértigo, nerviosismo, ataxia, fatiga, desórdenes del lenguaje, lentitud psicomotora, visión anormal, dificultad con la memoria, confusión, parestesia, diplopía, anorexia, nistagmo, náusea, disminución de peso, problemas de lenguaje, dificultad con concentración/atención, depresión, dolor abdominal, astenia y alteraciones en el estado de ánimo. Efectos adversos menos frecuentes pero considerados relevantes desde el punto de vista clínico incluyen: alteraciones del gusto, agitación, problemas cognitivos, labilidad emocional, problemas de coordinación, marcha anormal, apatía, psicosis/síntomas psicóticos, comportamiento/reacciones agresivas, leucopenia y nefrolitiasis. También se han reportado casos aislados de eventos tromboembólicos, sin embargo no se estableció relación causal con el topiramato.

Pacientes Pediátricos

En los estudios a doble ciego, los efectos adversos ocurridos con una frecuencia igual o mayor al 5%, con una incidencia más alta que en pacientes adultos tratados con topiramato que en el grupo placebo fueron: somnolencia, anorexia, fatiga, nerviosismo, alteraciones de personalidad, dificultad con la concentración/atención, reacciones agresivas, disminución de peso, marcha anormal, problemas del estado de ánimo, ataxia, aumento de salivación, náusea, dificultad con la memoria, hipercinesia, mareos, alteraciones del lenguaje y parestesia. Los efectos adversos menos frecuentes, pero que fueron considerados de relevancia desde el punto de vista clínico fueron: labilidad emocional, agitación, apatía, problemas cognitivos, lentitud psicomotora, confusión, alucinaciones, depresión y leucopenia.

Estudios de Monoterapia en epilepsia

En general, los eventos adversos observados en los estudios como monoterapia fueron cuantitativamente similares a los observados durante los estudios como terapia adjunta. A excepción de las parestesias y fatiga, que se reportaron en rangos similares o menores en los estudios de monoterapia.

Pacientes Adultos

En estudios clínicos a doble ciego, los eventos adversos clínicamente relevantes que ocurrieron con una incidencia mayor o igual al 10% en los pacientes adultos tratados con topiramato incluyeron: parestesia, cefalea, mareo, fatiga, somnolencia, pérdida de peso, náusea y anorexia.

Pacientes Pediátricos

En estudios clínicos a doble ciego, los eventos adversos clínicamente relevantes que ocurrieron con una incidencia mayor o igual al 10% en los pacientes pediátricos tratados con topiramato incluyeron: cefalea, fatiga, anorexia y somnolencia.

Estudios en migraña

En estudios clínicos a doble ciego, los eventos adversos clínicamente relevantes que ocurrieron con una incidencia mayor o igual al 5% en los pacientes tratados con topiramato que en el grupo placebo incluyeron: fatiga, parestesia, mareos, hipoestesia, alteraciones del lenguaje, náusea, diarrea, dispepsia, sequedad en la boca, pérdida de peso, anorexia, somnolencia, dificultad con la memoria, dificultad de concentración/atención, insomnio, ansiedad, problemas del estado de ánimo, depresión, trastornos del paladar, visión anormal.

Los pacientes tratados con topiramato presentaron alteración porcentual media del peso corporal dependiente de la dosis. Esta alteración no se observó en el grupo con placebo. Alteraciones medias de 0,0; 2,3%; 3,2% y 3,8% se observaron en los grupos de placebo, topiramato 50 mg, 100 mg y 200 mg, respectivamente.

Exámenes de laboratorio

Datos de estudios clínicos indican que el topiramato está asociado con una reducción media de 4 mmol/L del nivel de bicarbonato en sangre total (ver "Precauciones y Advertencias").

En un estudio a doble ciego se observó hipocaliemia, definida como una disminución del potasio sérico por debajo de 3,5 mmol/L, en 0,4% de los individuos tratados con topiramato comparativamente con 0,1% de los individuos tratados con placebo.

Experiencia post-comercialización y otras experiencias

Además de las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos con topiramato, fueron reportadas mundialmente las siguientes reacciones adversas post-comercialización, en pacientes recibiendo topiramato. Estas reacciones atribuidas al fármaco e informadas espontáneamente durante la experiencia post-comercialización mundial del topiramato, se incluyen en la tabla a continuación. Las reacciones adversas del

fármaco están ordenadas por frecuencia, usando la convención siguiente (todas calculadas por paciente-año de exposición estimada):

Muy común $\geq 1/10$
Común $\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco común $\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raro $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$
Muy raro $< 1/10000$

Las frecuencias mencionadas reflejan los índices de los reportes para las reacciones adversas al fármaco obtenidas por información espontánea y no representan un estimado tan preciso como el que pudiera obtenerse en estudios clínicos o experimentales.

Reportes post-comercialización de reacciones adversas al fármaco

Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático	Muy raro: leucopenia y neutropenia, trombocitopenia.
Trastornos del Metabolismo y Nutrición	Raro: anorexia - Muy raro: acidosis metabólica (ver “Precauciones y Advertencias”); disminución del apetito, hiperamonemia (ver “Interacciones Medicamentosas”).
Trastorno Psiquiátrico	Raro: depresión (ver “Precauciones y Advertencias”); somnolencia. Muy raro: insomnio, confusión, trastorno psicótico, agresividad, ideas suicidas, tentativas de suicidio (ver “Precauciones y Advertencias”); trastorno expresivo del lenguaje.
Trastorno del Sistema Nervioso	Raro: parestesia, convulsión, dolor de cabeza - Muy raro: trastorno del lenguaje, disgeusia, amnesia, disminución de la memoria, crisis asociada a retirada del fármaco (ver “Precauciones y Advertencias”).
Trastorno de los Ojos	Raro: trastorno visual, visión borrosa – Muy raro: miopía, glaucoma de ángulo cerrado (ver “Precauciones y Advertencias”); dolor ocular transitorio.
Trastorno Gastrointestinal	Raro: Náusea – Muy Raro: diarrea, dolor abdominal, vómito, pancreatitis aguda.
Trastorno de la Piel y Tejido Subcutáneo	Raro: alopecia – Muy Raro: rash
Trastorno Renal y Urinario	Raro: Nefrolitiasis (ver “Precauciones y Advertencias”) Muy Raro: insuficiencia renal tubular.
Trastornos Generales y Condiciones Relacionadas con Administración Local	Raro: fatiga, oligohidrosis ¹ (ver “Precauciones y Advertencias”). Muy Raro: pirexia, sensación anormal y astenia.
Investigación	Raro: pérdida de peso.

¹ La mayoría de estos reportes ocurrieron en niños.

Se han recibido reportes de aumentos en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes tomando topiramato, con o sin otros medicamentos. Se han recibido reportes aislados de hepatitis y de insuficiencia hepática presentados en pacientes tomando múltiples medicamentos cuando fueron tratados con topiramato. Se han recibido reportes aislados de

reacciones mucosas y bulosas dérmicas (incluyendo eritema multiforme, pénfigo, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica). La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que toman concomitantemente otros medicamentos que también se asocian con este tipo de reacciones bulosas dérmicas y de las mucosas.

Posología y modo de administración.

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

Topiramato se encuentra disponible como tabletas revestidas. Se recomienda no partir las tabletas.

No es necesario monitorizar las concentraciones plasmáticas de topiramato para optimizar el tratamiento. Raramente el tratamiento concomitante con fenitoína pudiera exigir un ajuste de la dosis de fenitoína para alcanzar los resultados clínicos óptimos. La adición o retirada de fenitoína y de carbamazepina como tratamiento adjunto con topiramato pudiera exigir un ajuste de su dosis. Topiramato puede administrarse con o sin alimentos.

Tratamiento adjunto en epilepsia - Adultos

La dosis mínima eficaz es 200 mg al día. En general, la dosis total diaria varía de 200 mg a 400 mg, dividida en dos tomas. Algunos pacientes eventualmente pueden necesitar dosis de hasta 1600 mg al día, que es la dosis máxima. Se recomienda que el tratamiento se inicie con una dosis baja, seguida de una titulación de la dosis hasta alcanzar la dosis adecuada.

El tratamiento debe iniciarse con 25-50 mg administrados por la noche durante una semana. Posteriormente, a intervalos de 1 ó 2 semanas, la dosis debe aumentarse de 25 a 50 mg/día, divididos en dos tomas. La titulación de la dosis debe orientarse por los resultados clínicos. Algunos pacientes pueden obtener eficacia con una dosis única diaria.

Estas recomendaciones posológicas se aplican a todos los pacientes, incluyendo ancianos, siempre que no tengan enfermedad renal subyacente. No obstante, los pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis necesitan una dosis suplementaria. Debido a que topiramato se elimina del plasma por hemodiálisis, se debe administrar una dosis complementaria de aproximadamente la mitad de la dosis diaria el día del tratamiento de hemodiálisis. Esta dosis complementaria debe dividirse en dos tomas, al inicio y al finalizar la hemodiálisis. La dosis suplementaria puede ajustarse dependiendo de las características del equipo de diálisis que se esté utilizando.

Niños por encima de 2 años de edad

La dosis diaria total de topiramato recomendada en niños es de 5 a 9 mg/kg/día, divididos en dos tomas. La titulación debe iniciarse con 25 mg (o menos, en base a un rango de 1 a 3 mg/kg/día) administrados por la noche durante la primera semana. Posteriormente, la dosis debe aumentarse en 1 a 3 mg/kg/día (divididos en dos tomas) a intervalos de 1 a 2 semanas hasta alcanzar la respuesta clínica óptima. La titulación de la dosis debe orientarse por la respuesta clínica. En los estudios realizados dosis de hasta 30 mg/kg/día fueron bien toleradas.

Monoterapia en epilepsia

Cuando se retiran fármacos antiepilépticos concomitantes a fin de mantener un tratamiento con topiramato como monoterapia, deben considerarse los efectos que esto pudiera tener para el control de la crisis. Excepto por razones de seguridad que exijan una retirada abrupta de los otros fármacos antiepilépticos, se recomienda una discontinuación gradual con reducciones de aproximadamente un tercio de la dosis cada 2 semanas.

Cuando se retiran fármacos inductores de enzimas, los niveles plasmáticos de topiramato pueden aumentar. Puede ser necesaria una disminución de la dosis de topiramato, si se indica clínicamente.

Adultos

La titulación de la dosis se debe iniciar 25 mg por una semana. Después la dosis puede ser incrementada en intervalos de 1-2 semanas con 25 ó 50 mg/día, en 2 dosis divididas. Si el paciente es incapaz de tolerar el régimen de titulación, se pueden usar incrementos menores o intervalos más largos. El incremento de la dosis debe orientarse por los efectos clínicos.

El rango de dosis inicial recomendada para monoterapia con topiramato en adultos es 100 mg/día y la dosis diaria máxima recomendada es 500 mg. Algunos pacientes con formas refractarias de epilepsia han tolerado la monoterapia con topiramato a dosis de 1,000 mg/día. Estas dosis recomendadas se aplican a todos los adultos incluyendo pacientes ancianos, sin antecedentes de enfermedad renal subyacente.

Niños

El tratamiento para niños de 2 años de edad en adelante, se debe iniciar con 0,5 a 1 mg/kg por las noches durante la primera semana. Después la dosis se puede incrementar en intervalos de 1 ó 2 semanas con 0,5 a 1 mg/kg/día, administrados en 2 dosis divididas. Si el niño no puede tolerar el régimen de titulación, se pueden usar incrementos menores o intervalos más largos. La dosis y la velocidad de titulación se deben orientar por los efectos clínicos.

El rango de dosis recomendada para iniciar la monoterapia con topiramato en niños de 2 años o más es 3 a 6 mg/kg/día. Niños con crisis de inicio parcial de diagnóstico reciente recibieron dosis de hasta 500 mg/día.

Migraña

Se recomienda iniciar el tratamiento con 25 mg por la noche durante 1 semana. La dosis debe incrementarse en 25 mg semanalmente. Si el paciente es incapaz de tolerar el esquema de titulación, se pueden usar incrementos menores o intervalos más largos.

La dosis total diaria de topiramato recomendada para la profilaxis de la migraña es de 100 mg/día, divididos en dos tomas. Algunos pacientes pueden beneficiarse con una dosis diaria total de 50 mg. Hay pacientes que reciben una dosis diaria total de hasta 200 mg/día. La dosis y la velocidad de titulación deben estar orientadas por el resultado clínico.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Para la consideración de esta sección, una dosis sin efecto se define como una alteración < 15%.

Efectos del topiramato sobre otros fármacos antiepilépticos

La asociación del topiramato a otros fármacos antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) no afecta sus concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio, exceptuando algunos pacientes en que la adición de topiramato a fenitoína puede 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 realizarse la dosificación a nivel plasmático de la fenitoína en cualquier paciente en tratamiento con fenitoína que presente signos o síntomas de toxicidad. Aún más, la concentración plasmática de topiramato en estado estacionario no sufre alteración durante o después de su retirada (dosis media de 327 mg/día).

Efectos de otros fármacos antiepilépticos sobre el topiramato

Fenitoína y carbamazepina disminuyen las concentraciones plasmáticas de topiramato. La adición o la retirada de fenitoína o carbamazepina a la terapia con topiramato pueden requerir un ajuste en la dosis de topiramato, lo cual debe realizarse mediante seguimiento del efecto clínico.

La adición o la retirada del ácido valproico no producen cambios clínicamente significativos en las concentraciones plasmáticas de topiramato y, por lo tanto, no requiere de un ajuste en la dosificación de topiramato. Los resultados de estas interacciones se resumen en la tabla siguiente.

DAE-coadministrada	Concentración de DAE	Concentración de topiramato
Fenitoina	↔ **	↓
Carbamazepina	↔	↓
Ácido valproico	↔	↔
Lemotrigina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NE
Primidona	↔	NE

↔ = sin efecto en las concentraciones plasmáticas (alteración ≤ 15%).

** = concentración plasmática aumentada en algunos pacientes.

↓ = disminución de las concentraciones plasmáticas.

NE = no estudiada.

DAE= fármaco antiepiléptico.

Otras interacciones medicamentosas

Digoxina: en un estudio de dosis única, el área bajo la curva de concentración en plasma de digoxina (ABC) decreció en un 12% debido a la administración conjunta de topiramato. La relevancia clínica de esta observación aún no ha sido establecida. Cuando se adiciona o retira topiramato en pacientes bajo terapia con digoxina debe prestarse particular atención al monitoreo de rutina de las concentraciones séricas de digoxina.

Depresores del SNC/alcohol: la administración simultánea de topiramato y de alcohol, así como de otros medicamentos depresores del SNC no ha sido evaluada en estudios clínicos. Se recomienda no emplear topiramato concomitantemente con bebidas alcohólicas u otros fármacos depresores del SNC.

Anticonceptivos orales: en estudios de interacción farmacocinética en voluntarias sanas con anticonceptivos orales utilizando un producto combinado conteniendo 1 mg de noretindrona y 35 mcg de etinilestradiol, topiramato, administrado en dosis aisladas de 50 a 200 mg/día, no se asoció con alteraciones estadísticamente significativas de exposición media (ABC) a los componentes del anticonceptivo oral.

En otro estudio, la exposición al etinilestradiol presentó una reducción estadísticamente significativa con dosis de 200, 400 y 800 mg/día (18%, 21% y 30%, respectivamente) cuando se administró como terapia adjunta en pacientes usando ácido valproico. En ambos estudios, la administración de topiramato de 50 mg/día a 800 mg/día, no afectó significativamente la exposición a noretindrona. Sin embargo, a las dosis entre 200-800 mg/día hubo una reducción dosis- dependiente a la exposición al etinilestradiol y a las dosis de 50-200 mg/día no hubo alteración significativa dosis-dependiente al etinilestradiol.

Se desconoce el significado clínico de las alteraciones observadas. Debe considerarse la posibilidad de reducción de la eficacia del anticonceptivo y el incremento en el sangramiento en pacientes que usen anticonceptivos orales combinados conjuntamente con topiramato. Debe advertirse a las pacientes que utilicen anticonceptivos orales, que informen cualquier

alteración en sus patrones de sangramiento. La efectividad del anticonceptivo puede reducirse, exactamente en ausencia de sangramiento.

Litio: en voluntarios sanos se ha observado una reducción (18% para ABC) en la exposición sistemática de litio durante la administración concomitante de topiramato 200 mg/día. En pacientes con trastorno bipolar, la farmacocinética del litio no se afectó durante el tratamiento con topiramato en dosis de 200 mg/día; no obstante, se observó un aumento en la exposición sistémica (26% para ABC) después de dosis de topiramato de hasta 600 mg/día. Los niveles de litio deben monitorearse cuando se administra conjuntamente con topiramato.

Risperidona: en los estudios de interacción fármaco-fármaco conducidos en condiciones de dosis única y múltiple, en voluntarios sanos y en pacientes con trastorno bipolar, se alcanzaron resultados similares. Cuando se administró conjuntamente con topiramato en dosis escaladas de 100, 250 y 400 mg/día hubo una reducción de la risperidona (administrada en dosis desde 1 a 6 mg/día) la exposición sistémica (16% y 33% para ABC en estado de equilibrio a las dosis de 250 y 400 mg/día, respectivamente). Se observaron alteraciones mínimas de la farmacocinética del total de partes activas (risperidona más 9-hidroxisperidona) y ninguna alteración para 9-hidroxisperidona. No hubo cambio clínico significativo a la exposición sistémica del total de partes activas de la risperidona o del topiramato, por lo tanto, no es probable que esta interacción sea de significancia clínica.

Hidroclorotiazida: se realizó un estudio de interacción medicamentosa en voluntarios sanos, para evaluar la farmacocinética del estado de equilibrio de hidroclorotiazida (25 mg cada 24 horas) sólo y en forma concomitante con topiramato (96 mg cada 12 horas). Los resultados de este estudio indican que la C_{max} de topiramato aumentó 27% y el ABC aumentó 29% cuando se asoció hidroclorotiazida al topiramato. La significancia clínica de este hallazgo aún se desconoce. La asociación de hidroclorotiazida a la terapia con topiramato requiere de un ajuste en la dosis del topiramato. La farmacocinética del estado de equilibrio de hidroclorotiazida no se ve influenciada en forma significativa por la administración concomitante de topiramato. Los resultados de laboratorio clínico indicaron disminución en el potasio sérico después de la administración de topiramato o de hidroclorotiazida, que fue mayor cuando hidroclorotiazida y topiramato se administraron combinados.

Metformina: se realizó un estudio de interacción medicamentosa en voluntarios sanos evaluando la farmacocinética de metformina y topiramato en plasma cuando se administra sola la metformina y cuando se administran simultáneamente la metformina con topiramato. Los resultados del estudio indican que la C_{max} media y el área bajo la curva (ABC)_{0-12 h} media de metformina se incrementan en un 18% y 25% respectivamente, mientras que la depuración media disminuye 20% cuando se coadministra metformina con topiramato. Topiramato no afecta la T_{max} de metformina. No está claro el significado clínico de los efectos del topiramato sobre la farmacocinética de metformina. La depuración plasmática del topiramato por vía oral parece que disminuye cuando se administra con metformina. Se desconoce la extensión de los cambios en la depuración. No está claro el significado clínico de los efectos de la metformina sobre la farmacocinética de topiramato. Cuando se adiciona o se suspende el topiramato en pacientes bajo terapia con metformina, se debe tener un cuidado especial para realizar los monitoreos de rutina para el control adecuado de la enfermedad diabética.

Pioglitazona: se realizó un estudio de interacción medicamentosa en voluntarios sanos para evaluar la farmacocinética del estado de equilibrio de topiramato y pioglitazona cuando se administra sola y en combinación. Se observó disminución del 15% en el ABC_{t,ss} de la pioglitazona sin alteración en la $C_{max,ss}$. Este hallazgo no fue estadísticamente significativo. Además, se observó una disminución de 13% y 16% en la $C_{max,ss}$ y ABC_{t,ss}, respectivamente, del hidroximetabolito activo, asimismo se notó disminución del 60% en $C_{max,ss}$ y en ABC_{t,ss} del cetometabolito activo. La relevancia clínica de estos hallazgos aún

no se conoce. Cuando topiramato se adiciona a la terapia con pioglitazona, hay que poner atención al monitoreo rutinario de los pacientes para el control de su estado diabético.

Gliburida: un estudio de interacción fármaco-fármaco conducido en pacientes diabéticos tipo 2, demostró la farmacocinética en estado de equilibrio de la gliburida (5 mg/día) aislada y concomitantemente con topiramato (150 mg/día). Hubo una reducción de 25% en el ABC_{24} de gliburida durante la administración de topiramato. La exposición sistémica de dos metabolitos activos, 4-trans-hidroxi-gliburida (M1) y 3-cis-hidroxi-gliburida (M2), también fueron reducidas en 13% y 15%, respectivamente. La farmacocinética en estado de equilibrio del topiramato no se afectó por la administración concomitante de gliburida. Cuando el topiramato se adiciona a la terapia con gliburida o gliburida se adiciona a la terapia con topiramato hay que poner atención al monitoreo rutinario de los pacientes para el control de su estado diabético.

Otras Formas de Interacción:

Agentes que predisponen a nefrolitiasis

Topiramato puede incrementar el riesgo de nefrolitiasis en pacientes con uso concomitante de otros agentes que predisponen la nefrolitiasis. Mientras se utilice topiramato deben evitarse agentes de este tipo, puesto que pueden crear un ambiente fisiológico que incrementa el riesgo de formación de cálculos renales.

Ácido valproico: la administración concomitante de topiramato y ácido valproico fue asociada con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que toleran uno u otro fármaco aislado. En la mayoría de los casos los signos o síntomas cesan al discontinuar uno u otro fármaco. Este efecto adverso se debe a una interacción farmacocinética. No fue establecida una asociación de hiperamonemia con monoterapia de topiramato o de tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos.

Estudios adicionales de Interacción medicamentosa farmacocinética: Se han realizado estudios adicionales para evaluar interacciones medicamentosas potenciales con topiramato y otros agentes. Los cambios en la C_{max} y en el ABC como resultado de la interacción se resumen a continuación. En la segunda columna (concentración del fármaco concomitante) se describe qué pasa con la concentración del fármaco concomitante que se enlista en la primera columna cuando se agrega topiramato. La tercera columna (concentración de topiramato) describe cómo la coadministración del fármaco enlistado en la primera columna modifica la concentración de topiramato.

Resumen de resultados de Interacción medicamentosa farmacocinética

Fármaco concomitante	Concentración del fármaco concomitante ^a	Concentración del topiramato ^a
amitriptilina	↔ 20% de aumento en C_{max} y el ABC del metabolito nortriptilina	NS
dihidroergotamina (oral y subcutánea)	↔	↔
haloperidol	↔ 31% de aumento del ABC del metabolito reducido	NS
propranolol	↔ 17% de aumento de C_{max} para 4-hidroxi propranolol (50 mg de topiramato cada 12 horas)	16% de aumento de C_{max} , 17% de aumento del ABC (80 mg de propranolol cada 12 horas)

sumatriptan (oral y subcutáneo)	↔	NS
pizotifeno	↔	↔
diltiazem	25% de disminución del ABC de diltiazem y 18% de disminución de DEA, e ↔ para DEM*	20% de aumento del ABC
venlafaxina	↔	↔
flunarizina	16% de aumento del ABC (50 mg de topiramato cada 12 horas) ^b	↔

a - % de valor alterado de tratamiento C_{max} o ABC media relativo a monoterapia.

↔ = sin efecto sobre C_{max} y ABC (alteraciones $\leq 15\%$) del componente original.

NS= no estudiado.

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

b - ABC flunarizina aumenta 14% en individuos con uso aislado de flunarizina. Aumento en la exposición puede atribuirse a acumulación durante el estado de equilibrio.

Uso durante el embarazo y lactancia.

En estudios pre-clínicos se ha demostrado que el topiramato presentó efectos teratogénicos en las especies estudiadas (ratones, ratas y conejos). En ratas, topiramato atraviesa la barrera placentaria. No se han realizado estudios con topiramato durante el embarazo. Por lo tanto, topiramato se debe utilizar durante el embarazo, únicamente si el beneficio esperado es mayor que el riesgo potencial para el feto.

Topiramato se excreta en la leche de ratas. La excreción del topiramato en la leche humana no ha sido evaluada en estudios controlados. Observaciones limitadas en pacientes sugieren excreción extensa en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, debe decidirse sobre suspender la lactancia o el tratamiento con el fármaco, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

En la experiencia post-comercialización, se han reportado casos de hipospadias en infantes masculinos expuestos en el útero al topiramato, con o sin otros anticonvulsivantes; sin embargo, no se ha establecido una relación causal con el topiramato.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias

Al igual que otros medicamentos antiepilépticos, topiramato actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir somnolencia, mareo u otros síntomas relacionados. Esto puede causar trastornos visuales o visión borrosa. Estas reacciones pueden ser potencialmente peligrosas si el paciente maneja un vehículo u opera maquinarias, particularmente hasta que el paciente se habitúa a los efectos del medicamento.

Sobredosis:

Se han reportado sobredosis de topiramato. Los signos y síntomas incluyen convulsión, somnolencia, trastornos del lenguaje, visión borrosa, diplopía, trastornos de la actividad mental, letargo, coordinación anormal, estupor, hipotensión, dolor abdominal, agitación, vértigo, depresión. Las consecuencias clínicas no fueron graves en la mayoría de los casos, pero fueron reportados casos de muerte después de una sobredosis con diversos fármacos, incluyendo topiramato.

La sobredosis con topiramato puede resultar en acidosis metabólica grave (ver “Precauciones y Advertencias”).

Un paciente que ingirió una dosis calculada entre 96 y 110 g fue admitido para hospitalización con coma de duración de 20 a 24 horas seguida de una total recuperación después de 3 a 4 días.

Tratamiento

Se indican las medidas de soporte generales y sólo se debe intentar eliminar el medicamento no digerido del tracto gastrointestinal utilizando lavado gástrico o carbón activado. La hemodiálisis es un método efectivo para remover el topiramato del organismo. Se debe mantener al paciente bien hidratado.

Uso en ancianos

No fueron observadas diferencias farmacocinéticas relacionadas con la edad, no obstante, debe considerarse la posibilidad de alteraciones renales asociadas con la edad.

Propiedades Farmacodinámicas

Topiramato está clasificado como un monosacárido sulfamato sustituido. Estudios electrofisiológicos y bioquímicos en cultivo de neuronas identifican tres propiedades que pueden contribuir a la eficacia antiepiléptica del topiramato. Potenciales de acción provocados repetidamente por la despolarización continua de neuronas fueron bloqueados temporalmente por el topiramato, sugiriendo una modulación de los canales de sodio dependientes del voltaje. Topiramato aumenta la frecuencia con que el ácido gamma-aminobutírico (GABA) activa los receptores GABA_A aumentando la capacidad de GABA de inducir el flujo de iones cloruro, sugiriendo que topiramato potencia la actividad de este transmisor inhibitorio.

Este efecto no fue bloqueado por flumazenil, un inhibidor benzodiazepínico, y el topiramato no incrementó la duración de la apertura del canal, lo que lo diferencia de los barbitúricos que modulan receptores GABA_A.

Como el perfil antiepiléptico del topiramato difiere acentuadamente del de las benzodiazepinas, puede modular un subtipo de receptor GABA_A insensible a la benzodiazepina. El topiramato antagoniza la capacidad del cainato de activar el subtipo AMPA/cainato (ácido-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico) del aminoácido receptor excitatorio (glutamato), pero no ejerce efecto aparente en la actividad de N-metil-D-aspartato (NMDA) en el subtipo receptor NMDA. Estos efectos del topiramato son dependientes de la concentración, en la banda de 1-M 200-M, con un mínimo de actividad observada entre 1-M y 10-M.

Más aún, el topiramato inhibe algunas isoenzimas de anhidrasa carbónica. Este efecto farmacológico es mucho más débil que el de la acetazolamida, un conocido inhibidor de la anhidrasa carbónica, y no se considera un componente importante de la actividad antiepiléptica del topiramato.

En estudios experimentales, topiramato presenta actividad anticonvulsivante en ratas y ratones, crisis inducidas por electrochoque máximo, y es eficiente en modelos de epilepsia en roedores que incluyendo crisis tónicas y crisis similares a crisis de ausencia en ratas con epilepsia espontánea y crisis tónico-clónicas en ratas con amígdalas resecaadas o isquemia global. Topiramato presenta sólo una eficiencia discreta en el bloqueo de crisis clónicas inducidas para pentilenotetrazol, un antagonista del receptor GABA_A.

Estudios realizados en ratones sometidos a administración concomitante de topiramato y carbamazepina o fenobarbital, demostraron actividad sinérgica anticonvulsivante, mientras que la asociación con fenitoína mostró actividad anticonvulsivante aditiva. En estudios clínicos bien controlados de uso adjunto, no se verificó ninguna correlación entre las

concentraciones plasmáticas valle del topiramato y su efectividad clínica. No hay evidencia de tolerancia en seres humanos.

Estudios clínicos en epilepsia

Los resultados en experimentos clínicos controlados establecen la efectividad del topiramato como monoterapia en adultos y en niños (6 años de edad y mayores) con epilepsia, como terapia adjunta en adultos y pediátricos de 2 a 16 años con crisis epilépticas parciales y crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas y en pacientes de 2 años de edad y mayores con crisis asociadas al Síndrome de Lennox-Gastaut.

Monoterapia

La efectividad del topiramato como monoterapia en adultos y niños de 6 años de edad y mayores, con epilepsia recientemente diagnosticada, se estableció en 4 estudios aleatorios, a doble ciegas y paralelos.

El Estudio EPMN-106 se realizó en 487 pacientes (de 6 a 83 años de edad) con diagnóstico reciente de epilepsia (de inicio parcial o generalizado) o un diagnóstico de epilepsia recurrente mientras no estaban haciendo uso de fármacos antiepilépticos (AEDs). Los pacientes se aleatorizaron para recibir topiramato 50 mg/día o topiramato 400 mg/día. Los pacientes se mantuvieron en la fase a doble ciego hasta presentar la primera crisis parcial o crisis tónico-clónica generalizada, hasta finalizar la fase a doble ciego de 6 meses después de la aleatorización del último sujeto o hasta la retirada por razones específicas del protocolo. La evaluación primaria de la efectividad estuvo basada en la comparación entre los grupos de dosis de topiramato en relación con el tiempo para la primera crisis parcial o crisis tónico-clónica generalizada durante la fase a doble ciego. La comparación de las curvas de sobrevivencia de Kaplan-Meier del tiempo para la primera crisis, favoreció la dosis de 400 mg/día sobre topiramato 50 mg/día ($p=0,0002$, ensayo rango-log). La separación de los grupos a favor del grupo de mayor dosis ocurrió precozmente en la fase de titulación y fue estadísticamente significativa tan precozmente como dos semanas después de la aleatorización ($p=0,046$) cuando, después de la semana de programación de la titulación, los sujetos del grupo de dosis mayor en mg/día, alcanzaron una dosis máxima de topiramato de 100. El grupo de dosis mayor también fue superior al grupo de dosis menor en cuanto a la proporción de los sujetos que permanecieron sin crisis convulsivas, basados en los estimados de Kaplan-Meier, por un mínimo de 6 meses de terapia (82,9% contra 71,4%; $p=0,005$), y por un mínimo de 1 año de terapia (75,7% contra 58,8%; $p=0,001$). La relación de índices por falta de tiempo hasta la primera crisis convulsiva fue 0,516 (95% de intervalo de confianza, 0,364 a 0,733). El efecto del tratamiento en relación con el tiempo hasta la primera crisis convulsiva fue consistente a través de algunos subgrupos definidos por la edad, sexo, región geográfica, peso corporal basal, tipo de crisis convulsiva basal, tiempo desde el diagnóstico y uso basal de anticonceptivos.

En el estudio YI, estudio de centro único, los pacientes con edades de 15-63 años con crisis convulsiva parcial refractaria ($n=48$) convirtieron su tratamiento previo para monoterapia con topiramato 100 mg/día o 1000 mg/día. El grupo de dosis alta fue estadísticamente superior que el grupo de dosis baja para la variable de eficacia. Como diferencia entre las dosis, el 54% de los pacientes con dosis alta obtuvieron monoterapia comparado con el 17% del grupo para dosis baja, siendo estadísticamente significativa ($p=0,005$). El tiempo promedio de retirada fue significativamente mayor en el grupo de dosis alta ($p=0,002$). Las evaluaciones generales del investigador y de la respuesta clínica de los sujetos favoreció estadísticamente al grupo de dosis alta ($<0,002$).

En el estudio EPMN-104, pacientes adultos y pediátricos (edades de 6-85 años) con epilepsia recientemente diagnosticada ($n=252$) fueron aleatorizados en grupos de dosis bajas (25 ó 50 mg/día) o dosis altas (200 ó 500 mg/día) en base a su peso corporal. De forma general, el 54% de los pacientes del grupo de dosis alta y 39% del grupo de dosis baja, reportaron no haber tenido crisis convulsiva durante la fase a doble ciego ($p=0,022$). El grupo de dosis alta también fue superior al grupo de dosis baja respecto a la distribución de

la frecuencia de las crisis convulsivas ($p=0,008$) y la diferencia de tiempo hasta la primera crisis convulsiva a través de tres concentraciones plasmáticas estratificadas de topiramato ($p=0,015$). En el estudio EPMN-105, los pacientes con edades de 6-84 años con epilepsia recientemente diagnosticada ($n=613$) fueron aleatorizados para recibir 100 ó 200 mg/día de topiramato o el tratamiento antiepiléptico estándar (carbamazepina o valproato). Topiramato fue tan efectivo como carbamazepina o valproato para reducir las crisis convulsivas en estos pacientes. El intervalo de confianza de 95% para la diferencia entre los dos grupos de tratamiento fue estrecho e incluyó cero, indicando que no hubo diferencia significativa entre los grupos. Los dos grupos de tratamiento también fueron comparables en cuanto a toda la utilidad clínica y resultados de efectividad, incluyendo tiempo de retirada, proporción de individuos libres de crisis convulsivas y tiempo hasta la primera crisis convulsiva.

Los pacientes ($n=207$; 32 con edad < 16 años) que completaron la fase a doble ciego de los estudios YI y EPMN-104 se insertaron en la extensión a largo plazo del estudio, con la mayoría de los pacientes recibiendo topiramato durante 2 a 5 años. En estos estudios se demostró la efectividad de la administración de topiramato como monoterapia a largo plazo, sin cambio significativo en la dosis durante el período de extensión y ninguna indicación que la efectividad de la monoterapia con topiramato disminuyera con la exposición continuada.

Terapia Adjunta

Estudio controlado en pacientes con Crisis Convulsivas de Inicio Parcial

En adultos con Crisis Convulsivas de Inicio Parcial

La efectividad del topiramato como tratamiento adjunto para adultos con Crisis Convulsivas de Inicio Parcial se estableció en seis estudios multicéntricos, aleatorios, a doble ciego y controlados por placebo, dos comparando diversas dosis de topiramato y de placebo y cuatro comparando una única dosis con placebo en pacientes con antecedentes de Crisis Convulsivas de Inicio Parcial con o sin generalización secundaria de esas crisis.

A los pacientes de este estudio se permitió un máximo de dos fármacos antiepilépticos (AEDs) adicionales a las cápsulas de topiramato o placebo. En cada estudio los pacientes se estabilizaron en las dosis óptimas de sus AEDs concomitantes durante la fase basal que duró entre 4 y 12 semanas. Los pacientes que experimentaron un número mínimo pre-especificado de Crisis Convulsivas de Inicio Parcial con o sin generalización secundaria durante la fase basal (12 aprehensiones para la fase de 12-semanas, 8 para la fase basal de 8-semanas o 3 para la fase basal de 4-semanas), fueron atribuidas a la forma aleatoria, al placebo, a una dosis específica del topiramato, además de sus otros antiepilépticos.

Después de la aleatorización los pacientes comenzaron la fase a doble ciego del tratamiento. En cinco de los seis estudios, los pacientes recibieron el fármaco activo comenzando con la dosis de 100 mg al día; la dosis entonces se aumentó en incrementos de 100 mg a 200 mg al día, semanalmente o en semanas alternas hasta alcanzar la dosis definitiva, a menos que la intolerancia impidiera los aumentos. En el sexto estudio (119) se inició con dosis de 25 ó 50 mg/día de topiramato seguidas de aumentos semanales respectivos de 25 y 50 mg hasta alcanzar la dosis blanco de 200 mg/día. Después de la titulación, los pacientes entraron en un período de 4, 8 ó 12 semanas de estabilización. El número de pacientes aleatorizados para cada dosis y las dosis medianas o medias alcanzadas en la estabilización se muestran en la Tabla 1.

Pacientes Pediátricos con edades de 2-16 años con Crisis Convulsivas de Inicio Parcial

La efectividad del topiramato como tratamiento adjunto para pacientes pediátricos de 2-16 años con Crisis Convulsivas de Inicio Parcial se estableció en un estudio multicéntrico, aleatorio, a doble ciego y controlado por placebo, comparando el topiramato y el placebo en pacientes con antecedentes de Crisis Convulsivas de Inicio Parcial con o sin generalización secundaria de esas crisis.

A los pacientes de este estudio se les permitió un máximo de dos fármacos antiepilépticos (AEDs) adicionales a las cápsulas de topiramato o placebo. En este estudio los pacientes se estabilizaron en las dosis óptimas de sus AEDs concomitantes durante la fase basal que duró 8 semanas. Los pacientes que experimentaron al menos seis Crisis Convulsivas de Inicio Parcial con o sin generalización secundaria durante la fase basal, fueron atribuidas a la forma aleatoria, al placebo, a una dosis específica del topiramato, además de sus otros AEDs.

Después de la aleatorización los pacientes comenzaron la fase a doble ciego del tratamiento. Los pacientes recibieron el fármaco activo comenzando con la dosis de 25 ó 50 mg al día; la dosis entonces se aumentó en 25 mg a 150 mg/día en semanas alternas hasta dosis de 125, 175, 225 ó 400 mg/día, basada en el peso del paciente, hasta alcanzar una dosis aproximada de 6 mg/kg, a menos que la intolerancia impidiera los aumentos. Después de la titulación, los pacientes entraron en un período de 12 semanas de estabilización.

Estudio controlado en pacientes con Crisis Convulsiva Tónico-Clónica Generalizada Primaria

La efectividad del topiramato como tratamiento adjunto para Crisis Convulsiva Tónico-Clónica Generalizada Primaria en pacientes de 2 años de edad o más, se estableció en un estudio multicéntrico, aleatorio, a doble ciego y controlado por placebo, comparando una única dosis de topiramato y de placebo.

A los pacientes de este estudio se les permitió un máximo de dos fármacos antiepilépticos (AEDs) adicionales a las cápsulas de topiramato o placebo. En este estudio los pacientes se estabilizaron en las dosis óptimas de sus AEDs concomitantes durante la fase basal que duró 8 semanas. Los pacientes que experimentaron al menos tres Crisis Convulsivas Tónico-Clónicas Generalizada Primaria durante la fase basal, fueron atribuidas a la forma aleatoria, al placebo, a una dosis específica del topiramato, además de sus otros AEDs.

Después de la aleatorización los pacientes comenzaron la fase a doble ciego del tratamiento. Los pacientes recibieron el fármaco activo comenzando con la dosis de 50 mg al día por cuatro semanas; la dosis entonces se aumentó en 50 mg a 150 mg/día en semanas alternas hasta dosis de 175, 225 ó 400 mg/día, basada en el peso del paciente, hasta alcanzar una dosis aproximada de 6 mg/kg, a menos que la intolerancia impidiera los aumentos. Después de la titulación, los pacientes entraron en un período de 12 semanas de estabilización.

Estudios controlados en pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut

La efectividad del topiramato como tratamiento adjunto para crisis asociadas con Síndrome de Lennox-Gastaut se estableció en un estudio multicéntrico, aleatorio, a doble ciego y controlado por placebo, comparando una única dosis de topiramato y de placebo en pacientes de 2 años de edad o más.

A los pacientes de este estudio se les permitió un máximo de dos fármacos antiepilépticos (AEDs) adicionales a las cápsulas de topiramato o placebo. Los pacientes que habían presentado por los menos 60 crisis al mes antes de iniciar el estudio se estabilizaron en las dosis óptimas de sus AEDs concomitantes durante la fase basal que duró cuatro semanas. Terminando la fase basal los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria al placebo, al topiramato cápsulas, además de sus otros AEDs.

El fármaco activo se tituló comenzando con 1 mg/kg por día por semana; entonces la dosis se aumentó en incrementos de 3 mg/kg por día por una semana y después en 6 mg/kg por día. Terminada la titulación, los pacientes entraron en un período de 8 semanas de estabilización. Las medidas preliminares de efectividad fueron una reducción del porcentaje de recaída de ataques y una evaluación parental general de la severidad de la crisis convulsiva.

En todos los estudios complementarios, se midió el índice de reducción de crisis convulsiva

en condición basal durante la fase de estudio a doble ciego.

Las reducciones del porcentaje medio en los índices de crisis convulsiva y los índices de respondedores (fracción de pacientes con al menos 50% de reducción) para los grupos de tratamiento de cada estudio se muestran en la Tabla 1. Como se describe arriba, la mejoría general en la severidad de las crisis convulsivas también se evaluó en la experimentación de Lennox-Gastaut.

Tabla I. Resultados de Eficacia en estudio a doble ciego, controlado por placebo, complementario de crisis epilépticas.

		Dosis blanco de topiramato (mg/día)						
Protocolo	Resultado de Eficacia	Placebo	200	400	600	800	1,000	≈ 6 mg/kg/día*
Crisis Convulsiva de Inicio Parcial								
Estudio en Adultos								
YD	N	45	45	45	46	--	--	--
	% Reducción Mediana	11.6	27.2 ^a	47.5 ^b	44.7 ^c	--	--	--
	% Respondedores	18	24	44 ^d	46 ^d	--	--	--
YE	N	47	--	--	48	48	47	--
	% Reducción Mediana	1.7	--	--	40.8 ^c	41.0 ^c	36.0 ^c	--
	% Respondedores	9	--	--	40 ^c	41 ^c	36 ^d	--
Y1	N	24	--	23	--	--	--	--
	% Reducción Mediana	1.1	--	40.7 ^c	--	--	--	--
	% Respondedores	8	--	35 ^d	--	--	--	--

Y2	N	30	--	--	30'	--	--	--
	% Reducción Mediana	-12.2	--	--	46.4 ^f	--	--	--
	% Respondedores	10	--	--	47 ^c	--	--	--
Y3	N	28	--	--	--	28	--	--
	% Reducción Mediana	-20.6	--	--	--	24.3 ^c	--	--
	% Respondedores	0	--	--	--	43 ^c	--	--
119	N	91	168	--	--	--	--	--
	% Reducción Mediana	20.0	44.2 ^c	--	--	--	--	--
	% Respondedores	24	45 ^c	--	--	--	--	--
Estudio en pacientes pediátricos								

YP	N	45	--	--	--	--	--	41
	% Reducción Mediana	10.5	--	--	--	--	--	33.1 ^d
	% Respondedores	20	--	--	--	--	--	39
Crisis Convulsiva Tónico-Clónica Generalizada Primaria^h								--
YTC	N	40	--	--	--	--	--	39
	% Reducción Mediana	9.0	--	--	--	--	--	56.7 ^d
	% Respondedores	20	--	--	--	--	--	56 ^c
Síndrome de Lennox-Gastautⁱ								
YL	N	49	--	--	--	--	--	46
	% Reducción Mediana	-5.1	--	--	--	--	--	14.8 ^d
	% Respondedores	14	--	--	--	--	--	28 ^g
	Mejoría en la Severidad de las Crisis^j	28	--	--	--	--	--	52 ^d

Comparación con placebo: a $p=0.080$; b $p\leq 0.010$; c $p\leq 0.001$; d $p\leq 0.050$; e $p\leq 0.065$;

f $p\leq 0.005$; g $p\leq 0.071$; h % Reducción mediana; e % respondedores relacionados con recaídas de ataques, o sea, crisis tónica o atónica; j porcentaje de individuos que presentan mejoría mínima, mucho mejor a partir de la línea basal.

* Para los protocolos YP y o YTC las dosificaciones blanco se especifican en el protocolo (<9.3 mg/kg/día) se basaron en el peso del individuo para aproximarse a 6 mg/kg por día, esta dosificación corresponde a la dosis de mg/día de 125, 175, 225 y 400 mg/día.

Los análisis de efectividad antiepiléptica del topiramato en estos estudios en los subgrupos, no mostraron diferencias en función del género, raza, edad, índices de crisis convulsivas basales o antiepiléptica concomitante.

Estudios clínicos en migraña

El programa de desarrollo clínico para evaluar la efectividad del topiramato en la profilaxis de la migraña incluye dos estudios multicéntricos, aleatorios, a doble ciego, controlados por placebo, de grupos paralelos, conducidos en América del Norte (M1GR-001 y MIGR-002). El resultado principal de efectividad fue la reducción de la frecuencia de los dolores de cabeza crónicos en la migraña, medidos por el cambio en 4 semanas del porcentaje de migraña de la fase basal para la fase de tratamiento a doble ciego en cada grupo de tratamiento comparando el topiramato y el placebo en la población bajo intención de tratamiento (ITT).

El conjunto de resultados de los dos estudios para evaluar las dosis de topiramato 50 (N=233), 100 (N=244) y 200 mg/día (N=228) han demostrado una reducción del porcentaje promedio en el período de migraña medido mensualmente de 35%, 51% y 49%, respectivamente, comparado con 21% para el grupo de placebo (N=229). Las dosis de 100 y 200 mg/día de topiramato fueron mejores que el placebo. De manera especial 27% de los pacientes que recibieron 100 mg de topiramato al día alcanzaron una reducción de al menos 75% en la frecuencia de las migrañas, mientras que 52% alcanzó una reducción de 50% al

menos.

Un estudio adicional de apoyo, MIGR-003, demostró que 100 mg/día de topiramato fue comparable, en términos de efectividad, a 160 mg/día de propranolol. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a los resultados principales de eficacia.

Propiedades farmacocinéticas: (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

En comparación con otros fármacos antiepilépticos, topiramato presenta una vida media plasmática larga, farmacocinética lineal, depuración plasmática fundamentalmente renal, ausencia de unión significativa a las proteínas plasmáticas y de metabolitos activos significativos.

Topiramato es un inductor potente de enzimas relacionadas con la biotransformación de fármacos, puede administrarse con o sin alimentos y no requiere monitorización de los niveles plasmáticos. En ensayos clínicos no hubo una relación consistente entre concentraciones plasmáticas y eficacia o eventos adversos.

Topiramato es rápidamente y bien absorbido después de la administración oral de 100 mg de topiramato en voluntarios sanos, con un pico medio de concentración plasmática (C_{max}) de 1.5 g/mL obtenido en un período de 2 a 3 horas (T_{max}). En base a la recuperación de radioactividad en la orina, la extensión media de una dosis oral de 100 mg de topiramato marcado con ^{14}C fue de no menos de 81%. La biodisponibilidad del topiramato no se afecta de forma clínicamente significativa por la ingestión de alimentos. La unión a las proteínas plasmáticas es, en general, de 13 a 17%. Se ha observado una baja capacidad del sitio de unión para el topiramato en los eritrocitos, que es saturable por encima de las concentraciones plasmáticas de 4 µg/mL.

El volumen de distribución varía de forma inversamente proporcional a la dosis. La media del volumen de distribución aparente fue de 0,80 a 0,55 L/kg para una dosis única de 100 a 1200 mg. Se detectó un efecto del género en el volumen de distribución, con valores en mujeres cercanos al 50% de los obtenidos en hombres. Esto se atribuyó al mayor porcentaje de grasa corporal en pacientes del sexo femenino y no tiene consecuencia clínica.

En voluntarios sanos el topiramato no se metaboliza extensamente (~ 20%). Se metaboliza hasta el 50% en pacientes que reciben terapia antiepiléptica concomitante con inductores conocidos de enzimas biotransformadoras de fármacos. Se han aislado seis metabolitos, formados por hidroxilación, hidrólisis y glucoronidación, caracterizados y aislados en el plasma, orina y heces. Cada metabolito representa menos del 3% de la radioactividad total excretada después de la administración de topiramato marcado con ^{14}C . Se ensayaron dos metabolitos, que retuvieron la mayor parte de la estructura del topiramato, presentando poca o ninguna actividad anticonvulsivante.

En humanos la principal vía de eliminación del topiramato inalterado y de sus metabolitos es la renal (no menos del 81% de la dosis).

Aproximadamente 66% de una dosis de topiramato marcado con ^{14}C se excretó sin cambios en la orina dentro de cuatro días. Después de la administración de dosis de 50 mg y de 100 mg de topiramato dos veces al día, la depuración renal media fue de aproximadamente 18 mL/min y 17 mL/min, respectivamente. Hay evidencia de reabsorción tubular del topiramato. Este hecho se ha comprobado por estudios realizados en ratas, al coadministrar topiramato con probenecida, observándose un aumento significativo de la depuración renal del topiramato. De forma general, la depuración plasmática del topiramato en humanos es de aproximadamente 20 a 30 mL/min después de la administración oral.

Topiramato presenta una baja variabilidad entre individuos en las concentraciones plasmáticas y, por lo tanto, tiene una farmacocinética predecible. La farmacocinética del topiramato es lineal, con una depuración plasmática que se mantiene constante y el área

bajo la curva de concentración plasmática se incrementa de forma proporcional a la dosis sobre el rango de 100 a 400 mg de una dosis única oral en voluntarios sanos. Los pacientes con función renal normal pueden llevar de 4 a 8 días para alcanzar el estado estacionario en el plasma. Después de la administración de dosis orales múltiples de 100 mg dos veces al día en voluntarios sanos, la C_{max} media 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 de aproximadamente 21 horas.

El uso adjunto de topiramato en dosis múltiples de 100 a 400 mg dos veces al día, con fenitoína o carbamazepina, produce aumentos proporcionales a la dosis en las concentraciones plasmáticas del topiramato.

La depuración plasmática y renal del topiramato está reducida en pacientes con insuficiencia renal (CLCR < 60 mL/min). En pacientes con enfermedad renal grave la depuración plasmática disminuye. Como resultado, son de esperar concentraciones plasmáticas en equilibrio de topiramato más elevadas, para una dosis determinada, en pacientes con insuficiencia renal en comparación a las obtenidas en pacientes con función renal normal. Topiramato puede eliminarse del plasma por hemodiálisis.

La depuración plasmática del topiramato permanece inalterada en individuos ancianos, en ausencia de enfermedad renal subyacente.

La depuración plasmática del topiramato está reducida en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Farmacocinética en niños de hasta 12 años de edad

La farmacocinética del topiramato en uso adjunto es lineal tanto en niños como en adultos, con una tasa de depuración independiente de la dosis en concentraciones plasmáticas de equilibrio con aumentos proporcionales a la dosis. No obstante, los niños tienen una depuración más elevada y una vida media de eliminación más corta. Consecuentemente, las concentraciones plasmáticas de topiramato para la misma dosis en mg/kg pueden ser menores en niños comparadas con las obtenidas en adultos. Así como en adultos los fármacos antiepilépticos inductores de enzimas hepáticas disminuyen las concentraciones plasmáticas del estado de equilibrio.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Ninguno.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 15 de octubre 2014.