

RESUMEN DE INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar TOPAMAX® de manera segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción para TOPAMAX®.

TOPAMAX® (topiramato) COMPRIMIDOS, para uso oral TOPAMAX® (cápsulas de topiramato) CÁPSULAS PARA ESPOLVOREAR, para uso oral

Aprobación inicial de los EE. UU.: 1996

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Advertencias y precauciones, Reacciones cutáneas graves (5.9) 06/2020

-----INDICACIONES Y USO-----

TOPAMAX® está indicado para:

- Epilepsia: monoterapia inicial para el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias o de inicio parcial en pacientes de 2 años de edad o más (1.1); terapia adyuvante para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial, convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias o convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes de 2 años de edad o más (1.2)
- Tratamiento preventivo de la migraña en pacientes de 12 años o más (1.3)

-----POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN-----

La dosis inicial de TOPAMAX®, el ajuste de dosis y la dosis de mantenimiento recomendada varían según la indicación y el grupo de edad. Consulte la Información completa de prescripción para conocer la dosis recomendada y las consideraciones de posología en pacientes con insuficiencia renal, pacientes geriátricos y pacientes sometidos a hemodiálisis (2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6)

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

- Comprimidos: 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg (3)
- Cápsulas para espolvorear: 15 mg y 25 mg (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

Ninguna (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado secundario: puede provocar una pérdida permanente de la vista; suspenda la administración de TOPAMAX® lo antes posible (5.1)
- Defectos del campo visual: considere la discontinuación de TOPAMAX® (5.2)
- Oligohidrosis e hipertermia: controle la disminución de la sudoración y el aumento de la temperatura corporal, especialmente en pacientes pediátricos (5.3)

- Acidosis metabólica: se recomienda la medición inicial y periódica del bicarbonato sérico; considere la reducción de la dosis o la interrupción de TOPAMAX® si es clínicamente apropiado (5.4)
- Comportamiento e ideas suicidas: los medicamentos antiepilépticos aumentan el riesgo de conducta o ideas suicidas (5.5)
- Reacciones adversas cognitivas/neuropsiquiátricas: tenga cuidado al operar máquinas, incluidos automóviles. Puede aparecer depresión o problemas con el estado de ánimo (5.6)
- Toxicidad fetal: el uso durante el embarazo puede causar labio leporino o paladar hendido y tamaño pequeño para la edad gestacional (5.7)
- Retirada de AED: retire TOPAMAX® gradualmente (5.8)
- Reacciones cutáneas serias: Si se sospecha SJS o TEN, suspenda la administración de TOPAMAX® (5.9)
- Hiperamonemia/encefalopatía: mida el amoníaco si se presentan síntomas encefalopáticos (5.10)
- Cálculos renales: evite el uso con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica, medicamentos que causan acidosis metabólica o en pacientes con una dieta cetogénica (5.11)
- Se han informado casos de hipotermia con y sin hiperamonemia durante el tratamiento con topiramato con el uso concomitante de ácido valproico (5.12)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Epilepsia: las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$ más frecuentes que con placebo o TOPAMAX[®] en dosis bajas) en pacientes adultos y pediátricos fueron: parestesia, anorexia, pérdida de peso, trastornos del habla/problemas del habla relacionados, fatiga, mareos, somnolencia, nerviosismo, ralentización psicomotora, visión anormal y fiebre (6.1)

Migraña: las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$ más frecuentes que con placebo) en pacientes adultos y pediátricos fueron: parestesia, anorexia, pérdida de peso, dificultad con la memoria, alteración del gusto, diarrea, hipoestesia, náuseas, dolor abdominal e infección del tracto respiratorio superior (6.1)

Para informar sobre SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Janssen Pharmaceuticals, Inc. al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS-----

- Anticonceptivos orales: disminución de la eficacia anticonceptiva y aumento del sangrado entre períodos, especialmente a dosis superiores a 200 mg/día (7.4)
- Controle los niveles de litio si se usa litio con dosis altas de TOPAMAX® (7.7)

Consulte la página 17 para ver la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 06/2020

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Epilepsia como monoterapia
- 1.2 Epilepsia como terapia complementaria
- 1.3 Migraña

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Posología en epilepsia como monoterapia
- 2.2 Posología en epilepsia como tratamiento complementario
- 2.3 Posología para el tratamiento preventivo de la migraña
- 2.4 Información sobre administración
- 2.5 Posología en pacientes pediátricos con insuficiencia renal
- 2.6 Posología en pacientes sometidos a hemodiálisis

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado secundario
- 5.2 Defectos del campo visual
- 5.3 Oligohidrosis e hipertermia
- 5.4 Acidosis metabólica
- 5.5 Comportamiento e ideas suicidas
- 5.6 Reacciones adversas cognitivas/neuropsiquiátricas
- 5.7 Toxicidad fetal
- 5.8 Retirada de medicamentos antiepilépticos

5.9 Reacciones cutáneas graves

5.10 Hiperamonemia y encefalopatía (sin y con uso concomitante de ácido valproico)

5.11 Cálculos renales

5.12 Hipotermia con uso concomitante de ácido valproico

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia de estudios clínicos

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Medicamentos antiepilépticos

7.2 Otros inhibidores de la anhidrasa carbónica

7.3 Depresores del SNC

7.4 Anticonceptivos orales

7.5 Hidroclorotiazida (HCTZ)

7.6 Pioglitazona

7.7 Litio

7.8 Amitriptilina

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.3 Hombres y mujeres con capacidad de reproducción

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Insuficiencia renal

8.7 Pacientes sometidos a hemodiálisis

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia y alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Epilepsia en monoterapia

14.2 Epilepsia con terapia complementaria

14.3 Tratamiento preventivo de la migraña

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Forma de suministro

16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no están listadas.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Epilepsia como monoterapia

TOPAMAX® está indicado como monoterapia inicial para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial o tónico-clónicas primarias generalizadas en pacientes de 2 años de edad y mayores.

1.2 Epilepsia como terapia complementaria

TOPAMAX® está indicado como terapia complementaria para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial o tónico-clónicas primarias generalizadas, y convulsiones asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes de 2 años de edad y mayores.

1.3 Migraña

TOPAMAX® está indicado para el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes de 12 años o más.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología en epilepsia como monoterapia

Pacientes adultos y pediátricos de 10 años de edad y mayores

La dosis recomendada para la monoterapia con TOPOMAX® en pacientes adultos y pacientes de 10 años de edad y mayores es de 400 mg/día en dos dosis divididas. La dosis debe alcanzarse mediante ajuste de dosis de acuerdo con el siguiente cronograma (Tabla 1):

Tabla 1: Cronograma de ajuste de dosis de monoterapia para pacientes adultos y pediátricos de 10 años o más

	Dosis matutina	Dosis de noche
Semana 1	25 mg	25 mg
Semana 2	50 mg	50 mg
Semana 3	75 mg	75 mg
Semana 4	100 mg	100 mg
Semana 5	150 mg	150 mg
Semana 6	200 mg	200 mg

Pacientes pediátricos de 2 a 9 años de edad

La posología en pacientes de 2 a 9 años de edad se basa en el peso. Durante el período de ajuste de dosis, la dosis inicial de TOPAMAX® es de 25 mg/día todas las noches durante la primera semana. Según la tolerabilidad, la dosis se puede aumentar a 50 mg/día (25 mg dos veces al día) en la segunda semana. La dosis se puede aumentar en 25-50 mg/día cada semana subsiguiente según la tolerancia. El ajuste a la dosis mínima de mantenimiento debe intentarse durante 5-7 semanas del período total de ajuste de dosis. En función de la tolerabilidad y la respuesta clínica, se puede intentar un ajuste de dosis adicional a una dosis más alta (hasta la dosis máxima

de mantenimiento) a incrementos semanales de 25-50 mg/día. La dosis diaria total no debe exceder la dosis máxima de mantenimiento para cada rango de peso corporal (Tabla 2).

Tabla 2: Dosis de mantenimiento diaria total objetivo de monoterapia para pacientes de 2 a 9 años de edad

Peso (kg)	Dosis diaria total (mg/día)* Dosis mínima de mantenimiento	Dosis diaria total (mg/día)* Dosis máxima de mantenimiento
Hasta 11	150	250
12-22	200	300
23-31	200	350
32-38	250	350
Mayor que 38	250	400

* Administrado en dos dosis igualmente divididas

2.2 Posología en epilepsia como tratamiento complementario

Adultos (17 años de edad y mayores)

La dosis diaria total recomendada de TOPAMAX® como terapia complementaria en adultos con convulsiones de inicio parcial o síndrome de Lennox-Gastaut es de 200 a 400 mg/día en dos dosis divididas y 400 mg/día en dos dosis divididas como tratamiento complementario en adultos con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias. TOPAMAX® debe iniciarse con dosis de 25 a 50 mg/día, seguido de ajuste de dosis hasta una dosis eficaz en incrementos de 25 a 50 mg/día cada semana. El ajuste de dosis en incrementos de 25 mg/día cada semana puede retrasar el tiempo para alcanzar una dosis eficaz. No se ha demostrado que dosis superiores a 400 mg/día mejoren las respuestas en adultos con convulsiones de inicio parcial.

Pacientes pediátricos de 2 a 16 años de edad

La dosis diaria total recomendada de TOPAMAX® como terapia complementaria para los pacientes pediátricos de 2 a 16 años de edad con convulsiones de inicio parcial, convulsiones generalizadas crisis tónico-clónicas primarias, o convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut es de aproximadamente 5 al 9 mg/kg/día en dos dosis divididas. El ajuste de dosis debe comenzar a los 25 mg/día (o menos, en función de un rango de 1 a 3 mg/kg/día) todas las noches durante la primera semana. Luego, la dosis debe aumentarse a intervalos de 1 o 2 semanas en incrementos de 1 a 3 mg/kg/día (administrado en dos dosis divididas), para lograr una respuesta clínica óptima. El ajuste de la dosis debe basarse en el resultado clínico. La dosis diaria total no debe exceder los 400 mg/día.

2.3 Posología para el tratamiento preventivo de la migraña

La dosis diaria total recomendada de TOPAMAX® como tratamiento para pacientes de 12 años de edad y mayores para el tratamiento preventivo de la migraña es de 100 mg/día administrado en dos dosis divididas (Tabla 3). La tasa de ajuste de dosis recomendada de TOPAMAX® para el tratamiento preventivo de la migraña es la siguiente:

Tabla 3: Cronograma de ajuste de dosis para el tratamiento preventivo de la migraña para pacientes de 12 años de edad y mayores

	Dosis matutina	Dosis de noche
Semana 1	Ninguna	25 mg
Semana 2	25 mg	25 mg
Semana 3	25 mg	50 mg
Semana 4	50 mg	50 mg

La dosis y la tasa de ajuste de dosis deberían guiarse por el resultado clínico. Si es necesario, se pueden utilizar intervalos más largos entre los ajustes de dosis.

2.4 Información sobre administración

TOPAMAX[®] puede tomarse independientemente de las comidas.

TOPAMAX[®] Comprimidos

Debido al sabor amargo, los comprimidos no deben romperse.

TOPAMAX[®] Cápsulas para espolvorear

TOPAMAX[®] Cápsulas para espolvorear puede tragarse entero o puede administrarse al abrir cuidadosamente la cápsula y espolvorear todo el contenido sobre una pequeña cantidad (cucharada) de comida blanda. Esta mezcla de alimento/medicamento debe tragarse inmediatamente y no masticarse. No debe almacenarse para uso futuro.

2.5 Posología en pacientes pediátricos con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (eliminación de creatinina inferior a 70 ml/min/1.73 m²), se recomienda la mitad de la dosis habitual para adultos de TOPAMAX[®] [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.5, 8.6), Farmacología clínica (12.3)*].

2.6 Posología en pacientes sometidos a hemodiálisis

Para evitar caídas rápidas en la concentración plasmática de topiramato durante la hemodiálisis, puede ser necesaria una dosis complementaria de TOPAMAX[®]. El ajuste real debe tener en cuenta 1) la duración del período de diálisis, 2) la tasa de eliminación del sistema de diálisis que se está utilizando y 3) la eliminación renal efectiva de topiramato en el paciente que se dializa [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.7), Farmacología clínica (12.3)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

TOPAMAX[®] Comprimidos están disponibles como comprimidos redondos, recubiertos, grabados en las siguientes concentraciones y colores:

25 mg color crema (con la inscripción “OMN” en un lado; “25” en el otro)

50 mg color amarillo claro (con la inscripción “OMN” en un lado; “50” en el otro)

100 mg color amarillo (con la inscripción “OMN” en un lado; “100” en el otro)

200 mg color salmón (con la inscripción “OMN” en un lado; “200” en el otro)

TOPAMAX[®] Cápsulas para espolvorear contiene esferas pequeñas, de color blanco a blanquecino. Las cápsulas de gelatina son blancas y transparentes.

Están marcadas de la siguiente manera:

Cápsula de 15 mg con la inscripción “TOP” y “15 mg” en el lateral

Cápsula de 25 mg con la inscripción “TOP” y “25 mg” en el lateral

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado secundario

Se ha informado de un síndrome que consiste en miopía aguda asociada con glaucoma de ángulo cerrado secundario en pacientes que reciben TOPAMAX[®]. Los síntomas incluyen aparición aguda de disminución de la agudeza visual o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos pueden incluir miopía, hundimiento de la cámara anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. La midriasis puede estar presente o no. Este síndrome puede estar asociado con un derrame supraciliar que da como resultado un desplazamiento anterior del cristalino y el iris, con glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas suelen aparecer en el plazo de 1 mes después de iniciar la terapia con TOPAMAX[®]. A diferencia del glaucoma primario de ángulo estrecho, que es poco común en menores de 40 años, se han informado casos de glaucoma secundario de ángulo cerrado asociado con topiramato en pacientes pediátricos y adultos. El tratamiento principal para revertir los síntomas es la interrupción de TOPAMAX[®] lo más rápido posible, según el criterio del médico tratante. Otras medidas, junto con la interrupción de TOPAMAX[®], pueden ser útiles.

La presión intraocular elevada de cualquier etiología, si no se trata, puede provocar secuelas graves, incluida la pérdida permanente de la visión.

5.2 Defectos del campo visual

Se han notificado defectos del campo visual (independientemente de la presión intraocular elevada) en ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que recibieron topiramato. En los ensayos clínicos, la mayoría de estos eventos fueron reversibles después de la interrupción del topiramato. Si ocurren problemas visuales en cualquier momento durante el tratamiento con topiramato, se debe considerar suspender el medicamento.

5.3 Oligohidrosis e hipertermia

Se han informado casos de oligohidrosis (disminución de la sudoración), que con poca frecuencia lleva a la hospitalización, en asociación con el uso de TOPAMAX®. La disminución de la sudoración y la elevación de la temperatura corporal por encima de lo normal caracterizaron estos casos. Algunos de los casos se informaron después de la exposición a temperaturas ambientales elevadas.

La mayoría de los informes se han realizado en pacientes pediátricos. Los pacientes (especialmente los pacientes pediátricos) tratados con TOPAMAX® deben ser monitoreados de cerca para detectar evidencia de disminución de la sudoración y aumento de la temperatura corporal, especialmente en climas cálidos. Se debe tener precaución cuando se administra TOPAMAX® con otros medicamentos que predisponen a los pacientes a trastornos relacionados con el calor; estos fármacos incluyen, entre otros, otros inhibidores de la anhidrasa carbónica y fármacos con actividad anticolinérgica.

5.4 Acidosis metabólica

TOPAMAX® puede causar brecha hiperclorémica no aniónica, acidosis metabólica (es decir, disminución de bicarbonato sérico por debajo del rango de referencia normal en ausencia de alcalosis respiratoria crónica). Esta acidosis metabólica es causada por la pérdida de bicarbonato renal debido a la inhibición de la anhidrasa carbónica por TOPAMAX®. La acidosis metabólica inducida por TOPAMAX® puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Las disminuciones de bicarbonato suelen ser de leves a moderadas (disminución promedio de 4 mEq/l a dosis diarias de 400 mg en adultos y aproximadamente a 6 mg/kg/día en pacientes pediátricos). Rara vez, los pacientes pueden experimentar disminuciones severas a valores inferiores a 10 mEq/l. Las afecciones o tratamientos que predisponen a los pacientes a la acidosis (como la enfermedad renal, trastornos respiratorios severos, estado epiléptico, diarrea, dieta cetogénica o fármacos específicos) pueden ser aditivos para los efectos de disminución de bicarbonato del TOPAMAX®.

La acidosis metabólica se observa comúnmente en pacientes adultos y pediátricos tratados con TOPAMAX® en ensayos clínicos. La incidencia de la disminución de bicarbonato sérico en ensayos pediátricos, para el tratamiento complementario del síndrome de Lennox-Gastaut o convulsiones de inicio parcial refractarios era tan alta como 67 % para TOPAMAX® (a aproximadamente 6 mg/kg/día), y 10 % para placebo. La incidencia de un bicarbonato sérico anormalmente bajo de forma significativa (es decir, valor absoluto de <17 mEq/l y disminución de > 5 mEq/l desde el tratamiento previo) en estos ensayos fue de hasta el 11 %, en comparación con el ≤ 2 % para placebo.

Las manifestaciones de acidosis metabólica aguda o crónica pueden incluir hiperventilación, síntomas inespecíficos como fatiga y anorexia, o secuelas más graves como arritmias cardíacas o estupor. La acidosis metabólica crónica no tratada puede aumentar el riesgo de nefrolitiasis o nefrocalcinosis, y también puede causar osteomalacia (conocida como raquitismo en pacientes pediátricos) u osteoporosis con un mayor riesgo de fracturas [*consulte Advertencias y*

precauciones (5.11)]. La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos también puede reducir las tasas de crecimiento, lo que puede disminuir la altura máxima alcanzada. El efecto de TOPAMAX® sobre el crecimiento y las secuelas relacionadas con los huesos no se han investigado sistemáticamente en los ensayos controlados con placebo a largo plazo. El tratamiento abierto a largo plazo de pacientes pediátricos de 1 a 24 meses de edad con epilepsia parcial intratable, hasta por 1 año, mostró reducciones con respecto al valor inicial en altura, peso y perímetro cefálico en comparación con los datos normativos emparejados por edad y sexo, aunque es probable que estos pacientes con epilepsia tengan tasas de crecimiento diferentes a las de los pacientes pediátricos normales de 1 a 24 meses. Las reducciones de altura y peso se correlacionaron con el grado de acidosis [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*]. El tratamiento con TOPAMAX® que causa acidosis metabólica durante el embarazo posiblemente puede producir efectos adversos en el feto y también podría causar acidosis metabólica en el recién nacido debido a la posible transferencia de topiramato al feto [*consulte Advertencias y precauciones (5.7), Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Medición de bicarbonato sérico en pacientes con epilepsia y migraña

Se recomienda la medición del bicarbonato sérico basal y periódico durante el tratamiento con topiramato. Si la acidosis metabólica se desarrolla y persiste, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o suspender la administración de TOPAMAX® (mediante disminución gradual de la dosis). Si se toma la decisión de continuar con el tratamiento de los pacientes con TOPAMAX® ante la acidosis persistente, se debe considerar el tratamiento con álcalis.

5.5 Comportamiento e ideas suicidas

Los medicamentos antiepilépticos (AED), incluido TOPAMAX®, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Se debe controlar de cerca a los pacientes tratados con cualquier AED por cualquier indicación para detectar la aparición o el empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamientos suicidas o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia complementaria) de 11 AED diferentes mostraron que los pacientes aleatorizados a uno de los AED tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1.8, 95 % CI:1.2, 2.7) de pensamientos o comportamientos suicidas en comparación con los pacientes asignados al azar al placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conducta o ideas suicidas entre 27,863 pacientes tratados con AED fue del 0.43 %, en comparación con el 0.24 % entre 16,029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de comportamientos o ideas suicidas por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con medicamentos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir una conclusión sobre el efecto del medicamento en el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con los AED se observó tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con el AED y persistió durante todo el tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas después de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas fue generalmente constante entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con los AED de diversos mecanismos de acción y en una variedad de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los AED utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados.

En la Tabla 4 se muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AED evaluados.

Tabla 4: Riesgo por indicación de medicamentos antiepilépticos en el análisis agrupado

Indicación	Pacientes con placebo con eventos por cada 1000 pacientes	Pacientes con medicamento con eventos por cada 1000 pacientes	Riesgo relativo: Incidencia de eventos en pacientes con medicamento/ Incidencia en pacientes con placebo	Diferencia de riesgo: pacientes con medicamentos adicionales con eventos por cada 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrico	5.7	8.5	1.5	2.9
Otro	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos para enfermedades psiquiátricas u otras afecciones, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.

Cualquiera que esté considerando recetar TOPAMAX® o cualquier otro AED debe sopesar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de una enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se recetan AED se asocian en sí mismas con morbilidad y mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. En caso de que surjan pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento, el médico debe considerar si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

5.6 Reacciones adversas cognitivas/neuropsiquiátricas

TOPAMAX[®] puede causar reacciones adversas cognitivas/neuropsiquiátricas. Las más frecuentes se pueden clasificar en tres categorías generales: 1) Disfunción cognitiva (p. ej., confusión, ralentización psicomotora, dificultad para concentrarse/prestar atención, dificultad con la memoria, problemas del habla o lenguaje, particularmente dificultades para encontrar palabras); 2) Alteraciones psiquiátricas/del comportamiento (p. ej., depresión o problemas del estado de ánimo); y 3) Somnolencia o fatiga.

Pacientes adultos

Disfunción cognitiva

La tasa de ajuste de dosis rápida y la dosis inicial más alta se asociaron con una mayor incidencia de disfunción cognitiva.

En ensayos controlados complementarios de epilepsia en adultos, que utilizaron ajuste de dosis rápida (incrementos semanales de 100-200 mg/día) y dosis objetivo de TOPAMAX[®] de 200 mg a 1000 mg/día, el 56 % de los pacientes en los grupos de dosis de 800 mg/día y 1000 mg/día experimentaron disfunción relacionada con la cognición en comparación con aproximadamente el 42 % de los pacientes en los grupos de dosis de 200-400 mg/día y el 14 % para placebo. En este régimen de ajuste de dosis rápida, estas reacciones adversas relacionadas con la dosis comenzaron en el ajuste de dosis o en la fase de mantenimiento y, en algunos pacientes, estos eventos comenzaron durante el ajuste de dosis y persistieron en la fase de mantenimiento.

En el ensayo controlado de monoterapia para epilepsia, la proporción de pacientes que experimentaron una o más reacciones adversas cognitivas fue del 19 % para TOPAMAX[®] 50 mg/día y 26 % para 400 mg/día.

En los ensayos controlados de 6 meses para el tratamiento preventivo de la migraña, que utilizó un régimen de ajuste de dosis más lento (incrementos semanales de 25 mg/día), la proporción de pacientes que experimentaron una o más reacciones adversas relacionadas con la cognición fue del 19 % para TOPAMAX[®] 50 mg/día, 22 % para 100 mg/día (la dosis recomendada), 28 % para 200 mg/día, y 10 % para placebo. Las reacciones adversas cognitivas se desarrollaron con mayor frecuencia durante el ajuste de dosis y, a veces, persistieron después de completar este ajuste.

Trastornos psiquiátricos/del comportamiento

Los trastornos psiquiátricos/del comportamiento (p. ej., depresión, estado de ánimo) estaban relacionados con la dosis tanto para las poblaciones de epilepsia adyuvante como para las de migraña [consulte *Advertencias y precauciones* (5.5)].

Somnolencia/fatiga

La somnolencia y la fatiga fueron las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos de TOPAMAX[®] para la epilepsia complementaria. Para la población con epilepsia adyuvante, la incidencia de fatiga pareció estar relacionada con la dosis. Para la población con epilepsia en monoterapia, la incidencia de la somnolencia estuvo relacionada con

la dosis. Para la población con migraña, las incidencias tanto de la fatiga como de la somnolencia estaban relacionadas con la dosis y eran más frecuentes en la fase de ajuste de dosis.

Pacientes pediátricos

En los ensayos de epilepsia pediátrica (terapia complementaria y monoterapia), la incidencia de las reacciones adversas cognitivas/psiquiátricas fueron generalmente más bajas que las observadas en adultos. Estas reacciones incluyeron ralentización psicomotora, dificultad para concentrarse/prestar atención, trastornos del habla/problemas relacionados con el habla y problemas del lenguaje. Las reacciones cognitivas/neuropsiquiátricas informadas con más frecuencia en pacientes pediátricos con epilepsia durante los estudios doble ciego de terapia adyuvante fueron somnolencia y fatiga. Las reacciones cognitivas/neuropsiquiátricas informadas con más frecuencia en pacientes pediátricos con epilepsia en los grupos de 50 mg/día y 400 mg/día durante el estudio doble ciego de monoterapia fueron dolor de cabeza, mareo, anorexia y somnolencia.

En pacientes pediátricos con migraña, la incidencia de las reacciones adversas cognitivas/neuropsiquiátricas aumentó en los pacientes tratados con TOPAMAX® en comparación con el placebo.

El riesgo de reacciones adversas cognitivas/neuropsiquiátricas dependió de la dosis y fue mayor con la dosis más alta (200 mg). Este riesgo de reacciones adversas cognitivas/neuropsiquiátricas también fue mayor en pacientes más jóvenes (6 a 11 años de edad) que en pacientes mayores (12 a 17 años de edad). La reacción adversa cognitiva/neuropsiquiátrica más frecuente en estos ensayos fue dificultad para concentrarse/prestar atención. Las reacciones adversas cognitivas se desarrollaron con mayor frecuencia durante el ajuste de dosis y, a veces, persistieron mucho tiempo después de completar este ajuste.

La batería de pruebas neuropsicológicas automatizadas de Cambridge (CANTAB) se administró a adolescentes (de 12 a 17 años de edad) para evaluar los efectos del topiramato en la función cognitiva al inicio y al final del estudio 13 [consulte *Estudios clínicos (14.3)*]. El cambio medio con respecto al valor inicial en ciertas pruebas CANTAB sugiere que el tratamiento con topiramato puede causar una ralentización psicomotora y una disminución de la fluidez verbal.

5.7 Toxicidad fetal

TOPAMAX® puede producir daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. Los datos de los registros de embarazos indican que los bebés expuestos a topiramato *en el útero* tienen un mayor riesgo de labio leporino o paladar hendido (hendiduras orales) y tamaño pequeño para la edad gestacional (SGA). Cuando varias especies de animales gestantes recibieron topiramato en dosis clínicamente relevantes, se produjeron malformaciones estructurales, incluidos defectos craneofaciales, y reducción del peso fetal en la descendencia [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Considere los beneficios y los riesgos de TOPAMAX[®] al administrar este medicamento a mujeres en edad fértil, particularmente cuando TOPAMAX[®] se considera para una afección que generalmente no se asocia con lesiones permanentes o la muerte [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1), Información de orientación para el paciente (17)*]. TOPAMAX[®] debe usarse durante el embarazo solo si los posibles beneficios superan el riesgo potencial. Si este fármaco se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma el fármaco, se debe advertir a la paciente sobre el posible peligro para el feto [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

5.8 Retirada de medicamentos antiepilépticos

En pacientes con o sin antecedentes de convulsiones o epilepsia, los medicamentos antiepilépticos, incluido TOPAMAX[®], deben retirarse gradualmente para minimizar el potencial para las convulsiones o aumento de la frecuencia de las convulsiones [*consulte Estudios clínicos (14)*]. En situaciones en las que es médicamente necesario retirar rápidamente TOPAMAX[®], se recomienda un realizar seguimiento adecuado.

5.9 Reacciones cutáneas graves

Se han informado reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson [SJS] y necrólisis epidérmica tóxica [TEN]) en pacientes que reciben topiramato. TOPAMAX debe suspenderse a la primera señal de un sarpullido, a menos que esté claramente no esté relacionado con el medicamento. Si los signos o síntomas sugieren SJS/TEN, el uso de este medicamento no debe reanudarse y se debe considerar una terapia alternativa. Informe a los pacientes sobre los signos de reacciones cutáneas graves.

5.10 Hiperamonemia y encefalopatía (sin y con uso concomitante de ácido valproico)

El tratamiento con topiramato puede causar hiperamonemia con o sin encefalopatía [*consulte Reacciones adversas (6.2)*]. El riesgo de hiperamonemia con topiramato parece estar relacionado con la dosis. Se ha informado casos de hiperamonemia con mayor frecuencia cuando se usa topiramato de manera concomitante con ácido valproico. Se han informado casos posteriores a la comercialización de hiperamonemia con o sin encefalopatía con topiramato y ácido valproico en pacientes que previamente habían tolerado cualquiera de los medicamentos solos [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas a nivel de la conciencia o de la función cognitiva con letargo o vómitos. En la mayoría de los casos, la encefalopatía hiperamonémica disminuyó con la interrupción del tratamiento.

La incidencia de la hiperamonemia en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad en los ensayos del tratamiento preventivo de la migraña fue del 26 % en pacientes que tomaron TOPAMAX[®] como monoterapia en dosis de 100 mg/día, y 14 % en pacientes que tomaron TOPAMAX[®] en dosis de 50 mg/día, en comparación con el 9 % en pacientes que tomaron

placebo. También hubo una mayor incidencia de hiperamonemia notablemente aumentada con la dosis de 100 mg.

También se observó hiperamonemia relacionada con la dosis en pacientes pediátricos de 1 a 24 meses de edad tratados de manera concomitante con TOPAMAX® y ácido valproico para tratar la epilepsia con inicio parcial y esto no era debido a una interacción farmacocinética.

En algunos pacientes, la hiperamonemia puede ser asintomática.

Control de la hiperamonemia

Los pacientes con errores innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un mayor riesgo de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, el tratamiento con topiramato o una interacción del tratamiento concomitante con topiramato y ácido valproico puede exacerbar los defectos existentes o desenmascarar las deficiencias en personas susceptibles.

En pacientes que desarrollen letargo, vómitos o cambios en el estado mental inexplicables asociados con cualquier tratamiento con topiramato, se debe considerar la encefalopatía hiperamonémica y se debe medir el nivel de amoníaco.

5.11 Cálculos renales

TOPAMAX® aumenta el riesgo de cálculos renales. Durante los ensayos de epilepsia adyuvante, el riesgo de cálculos renales en adultos tratados con TOPAMAX® fue del 1.5 %, una incidencia aproximadamente de 2 a 4 veces mayor de lo esperado en una población similar no tratada. Al igual que en la población general, la incidencia de la formación de cálculos en los pacientes tratados con TOPAMAX® fue mayor en los hombres. También se han informado casos de cálculos renales en pacientes pediátricos que toman TOPAMAX® para la epilepsia o migraña. Durante el tratamiento a largo plazo (hasta 1 año) con TOPAMAX® en un estudio de extensión de etiqueta abierta de 284 pacientes pediátricos de 1 a 24 meses de edad con epilepsia, el 7 % desarrolló cálculos renales o en la vejiga. TOPAMAX® no está aprobado para el tratamiento de la epilepsia en pacientes pediátricos menores de 2 años [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

TOPAMAX® es un inhibidor de la anhidrasa carbónica. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden promover la formación de cálculos al reducir la excreción urinaria de citrato y al aumentar el pH urinario [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]. El uso concomitante de TOPAMAX® con cualquier otro medicamento que produzca acidosis metabólica, o potencialmente en pacientes con una dieta cetogénica, puede crear un entorno fisiológico que aumenta el riesgo de formación de cálculos renales y, por lo tanto, debe evitarse.

El aumento de la ingesta de líquidos aumenta la producción de orina, lo que reduce la concentración de sustancias involucradas en la formación de cálculos. Se recomienda hidratarse para reducir la formación de nuevos cálculos.

5.12 Hipotermia con uso concomitante de ácido valproico

La hipotermia, definida como un descenso de la temperatura corporal central a $<35\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($95\text{ }^{\circ}\text{F}$), se ha informado en asociación con el uso concomitante de topiramato con ácido valproico tanto en conjunto con hiperamonemia como en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa en pacientes que usan topiramato y valproato concomitantemente puede ocurrir después de comenzar el tratamiento con topiramato o después de aumentar la dosis diaria de topiramato [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*]. Se debe considerar suspender la administración de TOPAMAX[®] o valproato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas que incluyen letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas de órganos principales tales como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El tratamiento clínico y la evaluación deben incluir el examen de los niveles de amoníaco en la sangre.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se especifican más detalladamente en otras secciones del etiquetado:

- Miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado secundario [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Defectos del campo visual [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Oligohidrosis e hipertermia [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Cetoacidosis metabólica [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Comportamiento e ideas suicidas [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Reacciones adversas cognitivas/neuropsiquiátricas [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Reacciones cutáneas graves [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*]
- Hiperamonemia y encefalopatía [sin y con uso concomitante de ácido valproico (VAP)] [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*]
- Cálculos renales [*consulte Advertencias y precauciones (5.11)*]
- Hipotermia con uso concomitante de ácido valproico (VPA) [*consulte Advertencias y precauciones (5.12)*]

Los datos descritos en las siguientes secciones se obtuvieron utilizando TOPAMAX[®] Comprimidos.

6.1 Experiencia de estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, la incidencia de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con la incidencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen la incidencia observada en la práctica.

Epilepsia en monoterapia

Adultos de 16 años de edad y mayores

Las reacciones adversas más comunes en el ensayo clínico controlado (Estudio 1) que ocurrieron en adultos en el grupo de 400 mg/día de TOPAMAX® y con una incidencia mayor (≥ 10 %) que en el grupo de 50 mg/día fueron: parestesia, pérdida de peso y anorexia (consulte la Tabla 5).

Aproximadamente el 21 % de los 159 pacientes adultos del grupo de 400 mg/día que recibieron TOPAMAX® como monoterapia en el Estudio 1 interrumpieron la terapia debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 % más frecuentes que con dosis bajas de 50 mg/día de TOPAMAX®) que causaron la interrupción fueron dificultad con la memoria, fatiga, astenia, insomnio, somnolencia y parestesia.

Pacientes pediátricos de 6 a 15 años de edad

Las reacciones adversas más comunes en el ensayo clínico controlado (Estudio 1) que ocurrieron en pacientes pediátricos en el grupo de 400 mg/día de TOPAMAX® y con una incidencia mayor (≥ 10 %) que en el grupo de 50 mg/día fueron fiebre y pérdida de peso (consulte la Tabla 5).

Aproximadamente el 14 % de los 77 pacientes pediátricos del grupo de 400 mg/día que recibieron TOPAMAX® como monoterapia en el ensayo clínico controlado interrumpieron la terapia debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 % más frecuentes que las dosis bajas de 50 mg/día de TOPAMAX®) que dieron lugar a la interrupción fueron dificultades para concentrarse/prestar atención, fiebre, rubefacción y confusión.

La Tabla 5 presenta la incidencia de reacciones adversas que ocurren en al menos el 3 % de los pacientes adultos y pediátricos tratados con 400 mg/día de TOPAMAX® y que ocurren con mayor incidencia en la dosis de 50 mg/día de TOPAMAX®.

Tabla 5: Reacciones adversas en el grupo de dosis alta en comparación con el grupo de dosis baja, en el ensayo de epilepsia en monoterapia (Estudio 1) en pacientes adultos y pediátricos

	Grupo de edad			
	Pediatría (6 a 15 años)		Adulto (Edad ≥ 16 años)	
	Grupo de posología diaria de TOPAMAX® (mg/día)			
Sistema corporal	50 (N=74)	400 (N=77)	50 (N=160)	400 (N=159)
Reacción adversa	%	%	%	%
El cuerpo como un todo: trastornos generales				
Astenia	0	3	4	6
Fiebre	1	12		
Dolor de pierna			2	3
Trastornos del sistema nervioso central y periférico				
Parestesia	3	12	21	40
Mareos			13	14
Ataxia			3	4

Tabla 5: Reacciones adversas en el grupo de dosis alta en comparación con el grupo de dosis baja, en el ensayo de epilepsia en monoterapia (Estudio 1) en pacientes adultos y pediátricos

	Grupo de edad		Grupo de posología diaria de TOPAMAX® (mg/día)	
	Pediatría (6 a 15 años)	Adulto (Edad ≥16 años)	50	400
	(N=74)	(N=77)	(N=160)	(N=159)
Reacción adversa	%	%	%	%
Sistema corporal				
Hipostesia			4	5
Hipertonía			0	3
Contracciones musculares involuntarias	0	3		
Vértigo	0	3		
Trastornos del sistema gastrointestinal				
Estreñimiento			1	4
Diarrea	8	9		
Gastritis			0	3
Sequedad de boca			1	3
Trastornos del sistema hepático y biliar				
Aumento de la glutamiltransferasa			1	3
Trastornos nutricionales y del metabolismo				
Pérdida de peso	7	17	6	17
Trastornos de las plaquetas, hemorragia y de coagulación				
Epistaxis	0	4		
Trastornos psiquiátricos				
Anorexia			4	14
Ansiedad			4	6
Problemas cognitivos	1	6	1	4
Confusión	0	3		
Depresión	0	3	7	9
Dificultad para concentrarse o prestar atención	7	10	7	8
Dificultad con la memoria	1	3	6	11
Insomnio			8	9
Disminución de la libido			0	3
Problemas de estado de ánimo	1	8	2	5
Trastorno de personalidad (problemas de comportamiento)	0	3		
Ralentización psicomotora			3	5
Somnolencia			10	15
Trastornos de los glóbulos rojos				
Anemia	1	3		
Trastornos reproductivos femeninos				
Sangrado intermenstrual	0	3		
Hemorragia vaginal			0	3
Trastornos del mecanismo de resistencia				
Infección	3	8	2	3
Infección viral	3	6	6	8
Trastornos del sistema respiratorio				
Bronquitis	1	5	3	4
Infección en las vías respiratorias altas	16	18		
Rinitis	5	6	2	4
Sinusitis	1	4		
Trastornos de la piel y anexos:				
Alopecia	1	4	3	4
Prurito			1	4
Sarpullido	3	4	1	4
Acné			2	3
Sentidos especiales, otros trastornos				
Perversión del gusto			3	5

Tabla 5: Reacciones adversas en el grupo de dosis alta en comparación con el grupo de dosis baja, en el ensayo de epilepsia en monoterapia (Estudio 1) en pacientes adultos y pediátricos

	Grupo de edad		Grupo de posología diaria de TOPAMAX® (mg/día)	
	Pediatría (6 a 15 años)	Adulto (Edad ≥16 años)	50	400
	(N=74)	(N=77)	(N=160)	(N=159)
Sistema corporal				
Reacción adversa	%	%	%	%
Trastornos del sistema urinario				
Cistitis			1	3
Frecuencia de micción	0	3		
Cálculo renal			0	3
Incontinencia urinaria	1	3		
Trastornos vasculares (extracardíacos)				
Rubefacción	0	5		

Epilepsia con terapia complementaria

Adultos de 16 años de edad y mayores

En ensayos clínicos controlados agrupados en adultos con convulsiones de inicio parcial, convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias o síndrome de Lennox-Gastaut, 183 pacientes recibieron terapia complementaria con TOPAMAX® en dosis de 200 a 400 mg/día (rango de dosis recomendado) y 291 pacientes recibieron placebo. Los pacientes de estos ensayos estaban recibiendo de 1 a 2 medicamentos antiepilépticos concomitantes además de TOPAMAX® o placebo.

Las reacciones adversas más comunes en el ensayo clínico controlado que ocurrieron en pacientes adultos en el grupo de 200-400 mg/día de TOPAMAX® y con una incidencia mayor (≥10 %) que en el grupo de placebo fueron: mareos, trastornos del habla/problemas del habla relacionados, somnolencia, nerviosismo, ralentización psicomotora y visión anormal (Tabla 6).

La Tabla 6 presenta la incidencia de reacciones adversas que ocurren en al menos el 3 % de los pacientes adultos tratados con 200-400 mg/día de TOPAMAX® y fue mayor que la incidencia con placebo. La incidencia de algunas reacciones adversas (p. ej., fatiga, mareos, parestesia, problemas del lenguaje, ralentización psicomotora, depresión, dificultad para concentrarse/prestar atención, problemas de estado de ánimo) estuvo relacionada con la dosis y fue mucho mayor a una dosis superior a la recomendada de TOPAMAX® (es decir, 600 mg-1000 mg al día) en comparación con la incidencia de estas reacciones adversas en el rango de dosis recomendadas (200 mg a 400 mg al día).

Tabla 6: Reacciones adversas más frecuentes en ensayos combinados de epilepsia adyuvante controlados con placebo en adultos^a

Sistema corporal	Placebo (N=291)	Posología de TOPAMAX® (mg/día) 200-400 (N=183)
El cuerpo como un todo: trastornos generales		
Fatiga	13	15

Tabla 6: Reacciones adversas más frecuentes en ensayos combinados de epilepsia adyuvante controlados con placebo en adultos^a

Sistema corporal Reacción adversa	Placebo (N=291)	Posología de TOPAMAX® (mg/día) 200-400 (N=183)
Astenia	1	6
Dolor de espalda	4	5
Dolor de pecho	3	4
Síntomas similares a los de la influenza	2	3
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		
Mareos	15	25
Ataxia	7	16
Trastornos del habla/problemas relacionados con el habla	2	13
Parestesia	4	11
Nistagmo	7	10
Temblor	6	9
Problemas de lenguaje	1	6
Coordinación anormal	2	4
Marcha anormal	1	3
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Náuseas	8	10
Dispepsia	6	7
Dolor abdominal	4	6
Estreñimiento	2	4
Trastornos nutricionales y del metabolismo		
Pérdida de peso	3	9
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	12	29
Nerviosismo	6	16
Ralentización psicomotora	2	13
Dificultad con la memoria	3	12
Confusión	5	11
Anorexia	4	10
Dificultad para concentrarse/prestar atención	2	6
Problemas de estado de ánimo	2	4
Agitación	2	3
Reacción agresiva	2	3
Inestabilidad emocional	1	3
Problemas cognitivos	1	3
Trastornos reproductivos		
Dolor en los senos	2	4
Trastornos del sistema respiratorio		
Rinitis	6	7
Faringitis	2	6
Sinusitis	4	5
Trastornos de la vista		
Visión anormal	2	13
Diplopía	5	10

^a Los pacientes en estos ensayos complementarios estaban recibiendo de 1 a 2 medicamentos antiepilépticos concomitantes además de TOPAMAX® o placebo.

En ensayos clínicos controlados en adultos, el 11 % de los pacientes que recibieron de 200 a 400 mg/día de TOPAMAX® como terapia complementaria interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Esta tasa pareció aumentar en dosis superiores a 400 mg/día. Las reacciones adversas asociadas con la interrupción de TOPAMAX® incluyeron somnolencia, mareos, ansiedad, dificultad de concentración o atención, fatiga y parestesia.

Pacientes pediátricos de 2 a 15 años de edad

En ensayos clínicos controlados agrupados en pacientes pediátricos (de 2 a 15 años de edad) con convulsiones de inicio parcial, convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias o síndrome de Lennox-Gastaut, 98 pacientes recibieron terapia complementaria con TOPAMAX® en dosis de 5 a 9 mg/día (rango de dosis recomendado) y 101 pacientes recibieron placebo.

Las reacciones adversas más comunes en el ensayo clínico controlado que ocurrieron en pacientes pediátricos en el grupo de 5 mg a 9 mg/kg/día en el grupo de TOPAMAX® con una incidencia mayor ($\geq 10\%$) que en el grupo de placebo fueron: fatiga y somnolencia (Tabla 7).

La Tabla 7 presenta la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 3 % de los pacientes pediátricos de 2 a 15 años que recibieron de 5 mg a 9 mg/kg/día (rango de dosis recomendado) de TOPAMAX® y fue mayor que la incidencia de placebo.

Tabla 7: Reacciones adversas en ensayos complementarios combinados de epilepsia, controlados con placebo en pacientes pediátricos de 2 a 15 años de edad^{a, b}

Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (N=101) %	TOPAMAX® (N=98) %
El cuerpo como un todo: trastornos generales		
Fatiga	5	16
Lesión	13	14
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		
Marcha anormal	5	8
Ataxia	2	6
Hiperquinesia	4	5
Mareos	2	4
Trastornos del habla/problemas relacionados con el habla	2	4
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Náuseas	5	6
Aumento de saliva	4	6
Estreñimiento	4	5
Gastroenteritis	2	3
Trastornos nutricionales y del metabolismo		
Pérdida de peso	1	9
Trastornos de las plaquetas, hemorragia y de coagulación		
Púrpura	4	8
Epistaxis	1	4
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	16	26
Anorexia	15	24
Nerviosismo	7	14
Trastorno de personalidad (problemas de conducta)	9	11
Dificultad para concentrarse/prestar atención	2	10
Reacción agresiva	4	9
Insomnio	7	8
Dificultad con la memoria	0	5
Confusión	3	4
Ralentización psicomotora	2	3
Trastornos del mecanismo de resistencia		
Infección viral	3	7
Trastornos del sistema respiratorio		
Neumonía	1	5
Trastornos de la piel y anexos:		

Tabla 7: Reacciones adversas en ensayos complementarios combinados de epilepsia, controlados con placebo en pacientes pediátricos de 2 a 15 años de edad^{a, b}

Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (N=101)	TOPAMAX [®] (N=98)
	%	%
Trastorno de la piel	2	3
Trastornos del sistema urinario		
Incontinencia urinaria	2	4

^a Los pacientes en estos ensayos complementarios estaban recibiendo de 1 a 2 medicamentos antiepilépticos concomitantes además de TOPAMAX[®] o placebo.

^b Los valores representan el porcentaje de pacientes que informan una reacción adversa determinada. Los pacientes pueden haber informado más de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacciones adversas.

Ninguno de los pacientes que recibieron tratamiento complementario de TOPAMAX[®] con 5 a 9 mg/kg/día en ensayos clínicos controlados suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas.

Migraña

Adultos

En los cuatro ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos de migraña para el tratamiento preventivo de la migraña (que incluyeron 35 pacientes pediátricos de 12 a 15 años de edad), la mayoría de las reacciones adversas ocurrieron con mayor frecuencia durante el período de ajuste de dosis que durante el período de mantenimiento.

Las reacciones adversas más comunes con TOPAMAX[®] 100 mg en los ensayos clínicos para el tratamiento preventivo de la migraña de predominantemente adultos que se observaron con una incidencia mayor ($\geq 5\%$) que en el grupo placebo fueron: parestesia, anorexia, pérdida de peso, alteración del gusto, diarrea, dificultad con la memoria, hipostesia y náuseas (consulte la Tabla 8).

La Tabla 8 incluye aquellas reacciones adversas que ocurrieron en los ensayos controlados con placebo donde la incidencia en cualquier grupo de tratamiento con TOPAMAX[®] fue al menos el 3 % y fue mayor que la de los pacientes con placebo. La incidencia de algunas reacciones adversas (p. ej., fatiga, mareos, somnolencia, dificultad con la memoria, dificultad para concentrarse/prestar atención) estuvo relacionada con la dosis y fue mayor a una dosis superior a la recomendada de TOPAMAX[®] (200 mg al día) en comparación con la incidencia de estas reacciones adversas en la dosis recomendada (100 mg al día).

Tabla 8: Reacciones adversas en ensayos agrupados, controlados con placebo, de migraña en adultos^{a, b}

Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (N=445)	Posología de TOPAMAX [®] (mg/día)	
		50 (N=235)	100 (N=386)
	%	%	%
El cuerpo como un todo: trastornos generales			
Fatiga	11	14	15
Lesión	7	9	6

Tabla 8: Reacciones adversas en ensayos agrupados, controlados con placebo, de migraña en adultos^{a, b}

Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (N=445) %	Posología de TOPAMAX [®] (mg/día)	
		50 (N=235) %	100 (N=386) %
Trastornos del sistema nervioso central y periférico			
Parestesia	6	35	51
Mareos	10	8	9
Hipostesia	2	6	7
Problemas de lenguaje	2	7	6
Trastornos del sistema gastrointestinal			
Náuseas	8	9	13
Diarrea	4	9	11
Dolor abdominal	5	6	6
Dispepsia	3	4	5
Sequedad de boca	2	2	3
Gastroenteritis	1	3	3
Trastornos nutricionales y del metabolismo			
Pérdida de peso	1	6	9
Trastornos del sistema osteomuscular			
Artralgia	2	7	3
Trastornos psiquiátricos			
Anorexia	6	9	15
Somnolencia	5	8	7
Dificultad con la memoria	2	7	7
Insomnio	5	6	7
Dificultad para concentrarse/prestar atención	2	3	6
Problemas de estado de ánimo	2	3	6
Ansiedad	3	4	5
Depresión	4	3	4
Nerviosismo	2	4	4
Confusión	2	2	3
Ralentización psicomotora	1	3	2
Trastornos reproductivos femeninos			
Trastornos menstruales	2	3	2
Trastornos reproductivos femeninos			
Eyaculación precoz	0	3	0
Trastornos del mecanismo de resistencia			
Infección viral	3	4	4
Trastornos del sistema respiratorio			
Infección en el tracto respiratorio superior	12	13	14
Sinusitis	6	10	6
Faringitis	4	5	6
Tos	2	2	4
Bronquitis	2	3	3
Disnea	2	1	3
Trastornos de piel y apéndice			
Prurito	2	4	2
Sentidos especiales, otros trastornos			
Perversión del gusto	1	15	8
Trastornos del sistema urinario			
Infección de las vías urinarias	2	4	2
Trastornos de la vista			
Visión borrosa ^c	2	4	2

Tabla 8: Reacciones adversas en ensayos agrupados, controlados con placebo, de migraña en adultos^{a, b}

Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (N=445) %	Posología de TOPAMAX [®] (mg/día)	
		50 (N=235) %	100 (N=386) %

^a Incluye 35 pacientes adolescentes de 12 a 15 años.

^b Los valores representan el porcentaje de pacientes que informan una reacción adversa determinada. Los pacientes pueden haber informado más de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacciones adversas.

^c Visión borrosa fue el término más común considerado como visión anormal. Visión borrosa fue un término incluido que tuvo en cuenta el >50 % de reacciones codificadas como visión anormal, un término preferido.

De los 1,135 pacientes expuestos a TOPAMAX[®] en los estudios controlados con placebo en adultos, el 25 % de los pacientes tratados con TOPAMAX[®] interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas, en comparación con el 10 % de los 445 pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas asociadas con la interrupción del tratamiento en los pacientes tratados con TOPAMAX[®] incluyeron parestesia (7 %), fatiga (4 %), náuseas (4 %), dificultad para concentrarse/prestar atención (3 %), insomnio (3 %), anorexia (2 %), y mareos (2 %).

Los pacientes tratados con TOPAMAX[®] experimentaron reducciones porcentuales medias en el peso corporal que eran dependientes de la dosis. Este cambio no se observó en el grupo de placebo. Se observaron cambios medios del 0 %, -2 %, -3 % y -4 % para el grupo de placebo, los grupos de TOPAMAX[®] 50, 100 y 200 mg, respectivamente.

Pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad

En los cinco ensayos clínicos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos para el tratamiento preventivo de la migraña, la mayoría de las reacciones adversas ocurrieron con mayor frecuencia durante el período de ajuste de dosis que durante el período de mantenimiento. Entre las reacciones adversas que comenzaron durante el ajuste de dosis, aproximadamente la mitad persistió en el período de mantenimiento.

En cuatro ensayos clínicos doble ciego, de dosis fija para el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad tratados con TOPAMAX[®], las reacciones adversas más frecuentes con TOPAMAX[®] 100 mg que se observaron con una incidencia mayor (≥ 5 %) al grupo de placebo fueron: parestesia, infección del tracto respiratorio superior, anorexia y dolor abdominal (consulte la Tabla 9). La Tabla 9 muestra las reacciones adversas del ensayo pediátrico (Estudio 13 [*consulte Estudios clínicos (14.3)*]) en la que 103 pacientes pediátricos fueron tratados con placebo o 50 mg o 100 mg de TOPAMAX[®], y tres ensayos predominantemente de adultos en el que 49 pacientes pediátricos (de 12 a 17 años de edad) fueron tratados con placebo o 50 mg, 100 mg o 200 mg de TOPAMAX[®]. La Tabla 9 también muestra las reacciones adversas en pacientes pediátricos en los ensayos controlados de migraña cuando la incidencia en un grupo de dosis de TOPAMAX[®] fue de al menos el 5 % o mayor y mayor que la incidencia del placebo. Muchas reacciones adversas que se muestran en la Tabla 9 indican una relación dependiente de la dosis. La incidencia de algunas reacciones adversas

(p. ej., alergia, fatiga, dolor de cabeza, anorexia, insomnio, somnolencia y infección viral) estuvo relacionada con la dosis y fue mayor a una dosis superior a la recomendada de TOPAMAX[®] (200 mg al día) en comparación con la incidencia de estas reacciones adversas en la dosis recomendada (100 mg al día).

Tabla 9: Reacciones adversas en estudios combinados doble ciego para el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad^{a, b, c}

Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (N=45) %	TOPAMAX [®] Posología	
		50 mg/día (N=46) %	100 mg/día (N=48) %
El cuerpo como un todo: trastornos generales			
Fatiga	7	7	8
Fiebre	2	4	6
Trastornos del sistema nervioso central y periférico			
Parestesia	7	20	19
Mareos	4	4	6
Trastornos del sistema gastrointestinal			
Dolor abdominal	9	7	15
Náuseas	4	4	8
Trastornos nutricionales y del metabolismo			
Pérdida de peso	2	7	4
Trastornos psiquiátricos			
Anorexia	4	9	10
Somnolencia	2	2	6
Insomnio	2	9	2
Trastornos del mecanismo de resistencia			
Infección viral	4	4	8
Trastornos del sistema respiratorio			
Infección en el tracto respiratorio superior	11	26	23
Rinitis	2	7	6
Sinusitis	2	9	4
Tos	0	7	2
Sentidos especiales, otros trastornos			
Perversión del gusto	2	2	6
Trastornos de la vista			
Conjuntivitis	4	7	4

^a También se incluyó a 35 pacientes adolescentes de 12 a <16 años de edad en la evaluación de reacciones adversas para adultos (Tablas 10 y 11)

^b La incidencia se basa en la cantidad de sujetos que experimentan al menos 1 evento adverso, no la cantidad de eventos.

^c Incluyó los estudios MIG-3006, MIGR-001, MIGR-002 y MIGR-003

En los estudios doble ciego controlados con placebo, las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento en el 8 % de los pacientes con placebo en comparación con el 6 % de los pacientes tratados con TOPAMAX[®]. Las reacciones adversas asociadas con la interrupción del tratamiento que se produjeron en más de un paciente tratado con TOPAMAX[®] fueron fatiga (1 %), dolor de cabeza (1 %), y somnolencia (1 %).

Mayor riesgo de hemorragia

TOPAMAX[®] está asociado con un mayor riesgo de hemorragia. En un análisis conjunto de estudios controlados con placebo de indicaciones aprobadas y no aprobadas, se informaron casos

de hemorragia con más frecuencia como una reacción adversa para TOPAMAX[®] que para placebo (4.5 % frente al 3.0 % en pacientes adultos y 4.4 % frente al 2.3 % en pacientes pediátricos). En este análisis, la incidencia de episodios hemorrágicos graves para TOPAMAX[®] y placebo fue del 0.3 % frente al 0.2 % para pacientes adultos y del 0.4 % frente al 0 % para pacientes pediátricos.

Las reacciones adversas hemorrágicas informadas con TOPAMAX[®] variaron desde epistaxis leve, equimosis y aumento del sangrado menstrual hasta hemorragias potencialmente mortales. En pacientes con episodios hemorrágicos graves, a menudo estaban presentes afecciones que aumentaban el riesgo de hemorragia, o los pacientes tomaban frecuentemente medicamentos que causan trombocitopenia (otros medicamentos antiepilépticos) o que afectan la función plaquetaria o la coagulación (p. ej., aspirina, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, medicamentos selectivos, inhibidores de la recaptación de serotonina, warfarina u otros anticoagulantes).

Otras reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos

Otras reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos fueron: coordinación anormal, eosinofilia, sangrado gingival, hematuria, hipotensión, mialgia, miopía, hipotensión postural, escotoma, intento de suicidio, síncope y defecto del campo visual.

Anormalidades en los análisis de laboratorio

Pacientes adultos

Además de los cambios en el bicarbonato sérico (es decir, acidosis metabólica), el cloruro de sodio y el amoníaco, TOPAMAX[®] se asoció con cambios en varios analitos de laboratorio clínico en estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo [*consulte Advertencias y precauciones (5.4, 5.10)*]. Los ensayos controlados de tratamiento complementario con TOPAMAX[®] en adultos para las convulsiones de inicio parcial mostraron una mayor incidencia de fósforo sérico notablemente disminuido (6 % TOPAMAX[®] frente al 2 % placebo), fosfatasa alcalina sérica notablemente aumentada (3 % TOPAMAX[®] frente al 1 % placebo) y disminución del potasio sérico (0.4 % TOPAMAX[®] frente al 0.1 % placebo).

Pacientes pediátricos

En pacientes pediátricos (de 1 a 24 meses) que recibieron TOPAMAX[®] como complemento para las convulsiones de inicio parcial, hubo una mayor incidencia de un resultado aumentado (en relación con el rango de referencia de analito normal) asociado con TOPAMAX[®] (frente a placebo) para los siguientes analitos de laboratorio clínico: creatinina, BUN, fosfatasa alcalina, y proteína total. La incidencia también aumentó por una disminución del resultado de bicarbonato (es decir, acidosis metabólica), y potasio con TOPAMAX[®] (frente a placebo) [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*]. TOPAMAX[®] no está indicado para convulsiones de inicio parcial en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad.

En pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) que recibieron TOPAMAX[®] como tratamiento preventivo de la migraña, hubo una mayor incidencia de un resultado aumentado (en relación con el rango de referencia de analito normal) asociado con TOPAMAX[®] (frente a placebo) para los siguientes analitos de laboratorio clínico: creatinina, BUN, ácido úrico, cloruro, amoníaco, fosfatasa alcalina, proteína total, plaquetas y eosinófilos. La incidencia también aumentó por una disminución en el resultado de fósforo, bicarbonato, recuento total de leucocitos y neutrófilos [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*]. TOPAMAX[®] no está indicado para el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso posterior a la aprobación de TOPAMAX[®]. Debido a que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición al medicamento.

El cuerpo como un todo: trastornos generales: oligohidrosis e hipertermia [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*], hiperamonemia, encefalopatía hiperamonémica [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*], hipotermia con ácido valproico concomitante [*consulte Advertencias y precauciones (5.12)*]

Trastornos del sistema gastrointestinal: insuficiencia hepática (incluidas muertes), hepatitis, pancreatitis

Trastornos de la piel y anexos: reacciones cutáneas ampollosas (incluido eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*], pénfigo

Trastornos del sistema urinario: cálculos renales, nefrocalcinosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.4, 5.11)*]

Trastornos de la vista: miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado secundario [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*], maculopatía

Trastornos hematológicos: disminución del índice internacional normalizado (INR) o del tiempo de protrombina cuando se administra concomitantemente con medicamentos anticoagulantes antagonistas de la vitamina K, como la warfarina.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Medicamentos antiepilépticos

La administración concomitante de fenitoína o carbamazepina con TOPAMAX[®] causó una disminución clínicamente significativa en las concentraciones plasmáticas de topiramato en comparación con TOPAMAX[®] administrado solo. Es posible que sea necesario hacer un ajuste de la dosis [*consulte Posología y forma de administración (2.3)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

La administración concomitante de ácido valproico y TOPAMAX[®] se ha asociado con la hipotermia y la hiperamonemia con y sin encefalopatía. Examine los niveles de amoniaco en sangre en pacientes en los que se ha informado la aparición de hipotermia [*consulte Advertencias y precauciones (5.10, 5.12), Farmacología clínica (12.3)*].

7.2 Otros inhibidores de la anhidrasa carbónica

El uso concomitante de topiramato, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, con cualquier otro inhibidor de la anhidrasa carbónica (p. ej., zonisamida o acetazolamida) puede aumentar la gravedad de la acidosis metabólica y también puede aumentar el riesgo de formación de cálculos renales. Por lo tanto, los pacientes que reciben TOPAMAX[®] concomitantemente con otro inhibidor de la anhidrasa carbónica deben controlarse de cerca para detectar la aparición o el empeoramiento de la acidosis metabólica [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

7.3 Depresores del SNC

La administración concomitante de TOPAMAX[®] y alcohol u otros medicamentos depresores del SNC no se ha evaluado en estudios clínicos. Debido al potencial del topiramato de causar depresión del SNC, así como otros trastornos cognitivos o reacciones adversas neuropsiquiátricas, TOPAMAX[®] debe usarse con extrema precaución si se usa en combinación con alcohol y otros depresores del SNC.

7.4 Anticonceptivos orales

La posibilidad de disminución de la eficacia anticonceptiva y el aumento de sangrado por disrupción puede ocurrir en pacientes que toman anticonceptivos orales combinados con TOPAMAX[®]. Se debe solicitar a las pacientes que toman anticonceptivos que contienen estrógenos que informen sobre cualquier cambio en sus patrones de sangrado. La eficacia anticonceptiva puede disminuir incluso en ausencia de hemorragia entre períodos [*consulte Farmacología Clínica (12.3)*].

7.5 Hidroclorotiazida (HCTZ)

La C_{máx} y el AUC del topiramato aumentaron cuando se añadió HCTZ a TOPAMAX[®]. Se desconoce la importancia clínica de este cambio. La adición de HCTZ a TOPAMAX[®] puede requerir una disminución en la dosis de TOPAMAX[®] [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

7.6 Pioglitazona

Se observó una disminución en la exposición de pioglitazona y sus metabolitos activos con el uso concomitante de pioglitazona y TOPAMAX[®] en un ensayo clínico. Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones; sin embargo, cuando se añade TOPAMAX[®] al tratamiento con pioglitazona o se añade pioglitazona al tratamiento con TOPAMAX[®], se debe prestar especial atención al seguimiento de rutina de los pacientes para tener un control adecuado de su enfermedad diabética [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

7.7 Litio

Puede ocurrir un aumento en la exposición sistémica de litio después de dosis de TOPAMAX[®] de hasta 600 mg/día. Los niveles de litio deben controlarse cuando se administra conjuntamente con dosis altas de TOPAMAX[®] [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

7.8 Amitriptilina

Algunos pacientes pueden experimentar un gran aumento en la concentración de amitriptilina en presencia de TOPAMAX[®] y cualquier ajuste en la dosis de amitriptilina debe realizarse de acuerdo con la respuesta clínica del paciente y no con base en los niveles plasmáticos [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que supervisa los resultados del embarazo en las mujeres expuestas a TOPAMAX[®] durante el mismo. Se debe recomendar a las pacientes que se inscriban en el Registro de Embarazos con Medicamentos Antiepilépticos de América del Norte (NAAED) si quedan embarazadas. Este registro está recopilando información sobre la seguridad de los medicamentos antiepilépticos durante el embarazo. Para inscribirse, las pacientes pueden llamar al número gratuito 1-888-233-2334. Se puede encontrar información sobre el Registro de Embarazo con Medicamentos de América del Norte en <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Resumen de los riesgos

TOPAMAX[®] puede producir daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. Los datos de los registros de embarazos indican que los bebés expuestos a topiramato *en el útero* tienen un mayor riesgo de labio leporino o paladar hendido (hendiduras orales) y de ser SGA [*consulte Datos en Seres humanos*]. Se ha observado SGA en todas las dosis y parece ser dependiente de la dosis. La prevalencia de SGA es mayor en los lactantes de mujeres que recibieron dosis más altas de topiramato durante el embarazo. Además, la prevalencia de SGA en lactantes de mujeres que continuaron con el uso de topiramato hasta más tarde en el embarazo es mayor en comparación con la prevalencia en lactantes de mujeres que dejaron de usar topiramato antes del tercer trimestre.

En múltiples especies animales, el topiramato produjo toxicidad para el desarrollo, incluida una mayor incidencia de malformaciones fetales, en ausencia de toxicidad materna a dosis clínicamente relevantes [*consulte Datos de animales*].

En la población general de los EE. UU., los riesgos base estimados de mayores defectos congénitos y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos son del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas neonatales/del feto

Considere los beneficios y los riesgos del topiramato al prescribir este medicamento a mujeres en edad fértil, particularmente cuando el topiramato se considera para una afección que generalmente no se asocia con lesiones permanentes o la muerte. Debido al riesgo de hendiduras orales en el feto, que ocurren en el primer trimestre del embarazo, todas las mujeres en edad fértil deben ser informadas del riesgo potencial para el feto por la exposición al topiramato. Se debe asesorar a las mujeres que estén planeando un embarazo sobre los riesgos y beneficios relativos del uso de topiramato durante el embarazo, y se deben considerar opciones terapéuticas alternativas para estas pacientes.

Trabajo de parto o parto

Aunque no se ha establecido el efecto de TOPAMAX[®] sobre el trabajo de parto y el parto en seres humanos, el desarrollo de acidosis metabólica inducida por topiramato en la madre o en el feto podría afectar la capacidad del feto para tolerar el trabajo de parto.

El tratamiento con TOPAMAX[®] puede causar acidosis metabólica [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]. No se ha estudiado el efecto de la acidosis metabólica inducida por topiramato en el embarazo; sin embargo, la acidosis metabólica en el embarazo (debido a otras causas) puede causar una disminución del crecimiento fetal, disminución de la oxigenación fetal y muerte fetal, y puede afectar la capacidad del feto para tolerar el trabajo de parto. Se debe controlar a las pacientes embarazadas para detectar acidosis metabólica y se las debe tratar como si no estuvieran embarazadas [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]. Los recién nacidos de madres tratadas con TOPAMAX[®] deben controlarse para detectar la acidosis metabólica debido a la transferencia de topiramato para el feto y la posible aparición de acidosis metabólica transitoria después del nacimiento.

En función de la información limitada, el topiramato también se ha asociado con trabajo de parto prematuro y parto prematuro.

Datos

Datos en seres humanos

Los datos de los registros de embarazos indican un mayor riesgo de hendiduras orales en los lactantes expuestos al topiramato durante el primer trimestre del embarazo. En el registro de embarazos del NAAED, la prevalencia de hendiduras orales entre los lactantes expuestos al topiramato (1.1 %) fue mayor que la prevalencia de lactantes expuestos a un AED de referencia (0.36 %) o la prevalencia de lactantes en madres sin epilepsia y sin exposición a AED (0.12 %). También fue más alta que la prevalencia de fondo en Estados Unidos (0.17 %) según lo estimado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). El riesgo relativo de hendiduras orales en embarazos expuestos a topiramato en el Registro de Embarazos NAAED fue de 9.6 (intervalo de confianza del 95 % [CI] 4.0-23.0) en comparación con el riesgo en una población de base de mujeres no tratadas. El Registro de Epilepsia y Embarazo del Reino Unido

informó una prevalencia de hendiduras orales entre los bebés expuestos a la monoterapia con topiramato (3.2 %) que fue 16 veces mayor que la tasa de base en el Reino Unido (0.2 %).

Los datos del registro de embarazos de NAAED y una cohorte del registro de nacimientos basado en la población indican que la exposición al topiramato *en el útero* se asocia con un mayor riesgo de recién nacidos con SGA (peso al nacer <10 percentil). En el registro de embarazos de NAAED, el 19.7 % de los recién nacidos expuestos al topiramato eran tenían SGA en comparación con el 7.9 % de los recién nacidos expuestos a un AED de referencia y el 5.4 % de los recién nacidos de madres sin epilepsia y sin exposición al AED. En el Registro Médico de Nacimientos de Noruega (MBRN), un registro de embarazos que se basa en la población, el 25 % de los recién nacidos en el grupo de exposición al topiramato en monoterapia tenían SGA en comparación con el 9 % en el grupo de comparación no expuesto a los AED. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de los resultados de SGA.

Datos de animales

Cuando el topiramato (0, 20, 100 o 500 mg/kg/día) se administró a ratones hembra preñadas durante el período de organogénesis, la incidencia de malformaciones fetales (principalmente defectos craneofaciales) aumentó en todas las dosis. Los pesos corporales fetales y la osificación esquelética se redujeron con la dosis más alta probada junto con la disminución del aumento de peso corporal materno. No se identificó una dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo embriofetal en ratones. La dosis más baja probada, que se asoció con un aumento de malformaciones, es menor que la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) para la epilepsia (400 mg/día) o migraña (100 mg/día) sobre la base de la superficie corporal (mg/m²).

En ratas preñadas a las que se les administró topiramato (0, 20, 100 y 500 mg/kg/día o 0, 0.2, 2.5, 30 y 400 mg/kg/día) por vía oral durante el período de organogénesis, la frecuencia de malformaciones de las extremidades (ectrodactilia, micromelia y amelia) aumentó en los fetos a 400 y 500 mg/kg/día. Se observó embriotoxicidad (peso corporal fetal reducido, mayor incidencia de variaciones estructurales) a dosis tan bajas como 20 mg/kg/día. Se observaron signos clínicos de toxicidad materna a 400 mg/kg/día y superior, y el aumento de peso corporal materno se redujo a dosis de 100 mg/kg/día o mayor. La dosis sin efecto (2.5 mg/kg/día) para la toxicidad del desarrollo embriofetal en ratas es menor que la MRHD para la epilepsia o migraña sobre la base de un mg/m².

En conejas preñadas a las que se les administró topiramato (0, 20, 60 y 180 mg/kg/día o 0, 10, 35 y 120 mg/kg/día) por vía oral durante la organogénesis, la mortalidad embriofetal aumentó a 35 mg/kg/día, y se observó un aumento de la incidencia de malformaciones fetales (principalmente malformaciones de costillas y vertebrales) a 120 mg/kg/día. Evidencia de toxicidad materna (disminución del aumento de peso corporal, signos clínicos, o mortalidad) se vio con 35 mg/kg/día y a dosis mayores. La dosis sin efecto (20 mg/kg/día) para la toxicidad del desarrollo embriofetal en conejos es equivalente a la MRHD para la epilepsia y aproximadamente 4 veces la MRHD para migraña sobre la base de un mg/m².

Cuando el topiramato (0, 0.2, 4, 20 y 100 mg/kg/día o 0, 2, 20 y 200 mg/kg/día) se administró por vía oral a ratas hembras durante la última parte de la gestación y durante la lactancia, la descendencia mostró una viabilidad disminuida y un desarrollo físico retrasado a los 200 mg/kg/día y reducciones en el aumento del peso corporal antes o después del destete a los 2 mg/kg/día y a dosis mayores. La toxicidad materna (disminución del aumento de peso corporal, signos clínicos) fue evidente a los 100 mg/kg/día o a dosis mayores. En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas que incluyó la evaluación posnatal de la descendencia, la administración oral de topiramato (0, 0.2, 2.5, 30 y 400 mg/kg) a las hembras preñadas durante el período de organogénesis dio lugar a un retraso en el desarrollo físico de la descendencia a los 400 mg/kg/día y reducciones persistentes en el aumento de peso corporal en la descendencia a los 30 mg/kg/día y a dosis mayores. La dosis sin efecto (0.2 mg/kg/día) para la toxicidad del desarrollo pre y postnatal en ratas es menor que la MRHD para la epilepsia o migraña sobre la base de un mg/m².

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

El topiramato se excreta en la leche materna [*consulte Datos*]. Se desconocen los efectos del topiramato sobre la producción de leche. Se han notificado casos de diarrea y somnolencia en lactantes cuyas madres reciben tratamiento con topiramato.

Los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud se deben considerar junto con la necesidad clínica de TOPAMAX[®] de la madre y con cualquier efecto adverso posible en el niño lactante causado por TOPAMAX[®] o por las condiciones subyacentes de la maternidad.

Datos

Datos en seres humanos

Los datos limitados de 5 mujeres con epilepsia tratadas con topiramato durante la lactancia mostraron niveles de medicamento en la leche similares a los del plasma materno.

8.3 Hombres y mujeres con capacidad de reproducción

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil que no estén planeando un embarazo deben usar un método anticonceptivo eficaz debido a los riesgos de hendiduras orales y SGA [*consulte Interacciones farmacológicas (7.4) y Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

8.4 Uso pediátrico

Tratamiento complementario para la epilepsia de inicio parcial en pacientes pediátricos de 1 a 24 meses

No se ha establecido la seguridad y la efectividad en pacientes menores de 2 años para la terapia complementaria para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial o tónico-clónicas primarias generalizadas, y convulsiones asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut. En un único ensayo de

investigación aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se evaluaron la eficacia, seguridad y tolerabilidad del topiramato oral líquido y las formulaciones para espolvorear como complemento de la terapia con medicamentos antiepilépticos concurrentes en pacientes pediátricos de 1 a 24 meses de edad con convulsiones de inicio parcial refractarias. Después de 20 días de tratamiento doble ciego, el topiramato (a dosis fijas de 5, 15 y 25 mg/kg/día) no demostró eficacia en comparación con placebo para controlar las convulsiones.

En general, el perfil de reacciones adversas para TOPAMAX® en esta población fue similar al de los pacientes pediátricos mayores, aunque los resultados del estudio anterior controlado y un estudio abierto, a largo plazo estudio de extensión en estos pacientes pediátricos de 1 a 24 meses de edad sugirieron algunas reacciones adversas/toxicidades (no observadas previamente en pacientes pediátricos mayores y adultos; es decir, retraso de crecimiento/altura, ciertas anomalías de laboratorio clínico y otras reacciones adversas/toxicidades que ocurrieron con mayor frecuencia o mayor gravedad de la que se había reconocido previamente en estudios en pacientes pediátricos de edad avanzada o adultos para diversas indicaciones.

Estos pacientes pediátricos muy jóvenes parecían experimentar un mayor riesgo de infecciones (cualquier dosis de topiramato 12 %, placebo 0 %) y de trastornos respiratorios (cualquier dosis de topiramato 40 %, placebo 16 %). Las siguientes reacciones adversas se observaron en al menos el 3 % de los pacientes tratados con topiramato y fueron del 3 % al 7 % más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo: infección viral, bronquitis, faringitis, rinitis, otitis media, infección de las vías respiratorias superiores, tos y broncoespasmo. Se observó un perfil generalmente similar en pacientes pediátricos mayores [*consulte Reacciones adversas (6)*].

El topiramato dio lugar a una mayor incidencia de pacientes con aumento de creatinina (cualquier dosis de topiramato 5 %, placebo 0 %), BUN (cualquier dosis de topiramato 3 %, placebo 0 %), y proteína (cualquier dosis de topiramato 34 %, placebo 6 %), y una mayor incidencia de disminución de potasio (cualquier dosis de topiramato 7 %, placebo 0 %). Esta mayor frecuencia de valores anormales no estuvo relacionada con la dosis. La creatinina fue el único analito que mostró una incidencia notablemente aumentada (topiramato 25 mg/kg/día 5 %, placebo 0 %) de un aumento notablemente anormal. La importancia clínica de estos hallazgos es incierta.

El tratamiento con topiramato también produjo un aumento relacionado con la dosis en el porcentaje de pacientes que tuvieron un cambio de normal al inicio a alto/aumentado (por encima del rango de referencia normal) en el recuento total de eosinófilos al final del tratamiento. La incidencia de estos cambios anormales fue del 6 % para placebo, 10 % para 5 mg/kg/día, 9 % para 15 mg/kg/día, 14 % para 25 mg/kg/día, y 11 % para cualquier dosis de topiramato. Hubo un aumento medio relacionado con la dosis de fosfatasa alcalina. La importancia clínica de estos hallazgos es incierta.

El topiramato produjo un aumento de la incidencia de hiperamonemia relacionada con la dosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*].

El tratamiento con topiramato durante un máximo de 1 año se asoció con reducciones en las PUNTUACIONES Z para la longitud, el peso y la circunferencia de la cabeza [*consulte Advertencias y precauciones (5.4), Reacciones adversas (6)*].

En una experiencia no controlada y de etiqueta abierta, se documentó un deterioro creciente del comportamiento adaptativo en las pruebas de comportamiento a lo largo del tiempo en esta población. Se sugirió que este efecto estaba relacionado con la dosis. Sin embargo, debido a la ausencia de un grupo de control apropiado, no se sabe si esta disminución en la función estuvo relacionada con el tratamiento o refleja la enfermedad subyacente del paciente (p. ej., los pacientes que recibieron dosis más altas pueden tener una enfermedad subyacente más grave) [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

En este estudio abierto y no controlado, la mortalidad fue de 37 muertes/1000 años paciente. No es posible saber si esta tasa de mortalidad está relacionada con el tratamiento con topiramato, porque se desconoce la tasa de mortalidad de base para una población pediátrica joven similar, significativamente refractaria, (1-24 meses) con epilepsia parcial.

Tratamiento en monoterapia en pacientes con epilepsia de inicio parcial < 2 años de edad

Aún no se determinó la seguridad y la eficacia en los pacientes menores de 2 años de edad para la monoterapia en el tratamiento de la epilepsia.

Tratamiento preventivo de la migraña en pacientes de 12 a 17 años de edad

La seguridad y eficacia del topiramato para el tratamiento preventivo de la migraña se estudió en 5 ensayos de grupos paralelos, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo en un total de 219 pacientes pediátricos, en dosis de 50 a 200 mg/día, o 2 a 3 mg/kg/día. Estos comprendieron un estudio de dosis fija en 103 pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad [*consulte Estudios clínicos (14.3)*], una dosis flexible (2 a 3 mg/kg/día), estudio controlado con placebo en 157 pacientes pediátricos de 6 a 16 años de edad (incluidos 67 pacientes pediátricos de 12 a 16 años de edad), y un total de 49 pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad en 3 estudios para el tratamiento preventivo de la migraña principalmente en adultos. Las fases de extensión de etiqueta abierta de 3 estudios permitieron la evaluación de la seguridad a largo plazo hasta 6 meses después del final de la fase de doble ciego.

La eficacia del topiramato para el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes pediátricos de 12 a 17 años se demostró con una dosis diaria de 100 mg en el Estudio 13 [*consulte Estudios clínicos (14.3)*]. La eficacia del topiramato (2 a 3 mg/kg/día) para el tratamiento preventivo de la migraña no se demostró en un ensayo controlado con placebo de 157 pacientes pediátricos (de 6 a 16 años de edad) que incluyó el tratamiento de 67 pacientes pediátricos (de 12 a 16 años de edad) durante 20 semanas.

En los ensayos pediátricos (12 a 17 años de edad) en los que los pacientes se asignaron aleatoriamente a placebo o a una dosis diaria fija de TOPAMAX[®], las reacciones adversas más frecuentes observadas con TOPAMAX[®] que a una incidencia mayor (≥ 5 %) en el grupo de

placebo fueron: parestesia, infección del tracto respiratorio superior, anorexia y dolor abdominal [*consulte Reacciones adversas (6)*].

La reacción adversa cognitiva más común en los estudios combinados doble ciego en pacientes pediátricos de 12 a 17 años fue la dificultad para concentrarse/prestar atención [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

Se notificaron valores de bicarbonato sérico anormalmente bajos de manera notable indicativos de acidosis metabólica en pacientes pediátricos con migraña tratados con topiramato [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

En los pacientes pediátricos tratados con topiramato (de 12 a 17 años de edad) en comparación con los pacientes tratados con placebo, los resultados anormalmente aumentados fueron más frecuentes para la creatinina, BUN, ácido úrico, cloruro, amoníaco, proteína total y plaquetas. Se observaron resultados anormalmente disminuidos con topiramato frente al tratamiento con placebo para fósforo y bicarbonato [*consulte Experiencia en ensayos clínicos (6.1)*].

Se observaron cambios notables (aumentos y disminuciones) con respecto al valor inicial en la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y el pulso con mayor frecuencia en pacientes pediátricos tratados con topiramato en comparación con pacientes pediátricos tratados con placebo [*consulte Farmacología Clínica (12.2)*].

Tratamiento preventivo de la migraña en pacientes de 6 a 11 años de edad

Aún no se determinó la seguridad y la eficacia del tratamiento preventivo de la migraña en los pacientes pediátricos menores de 12 años de edad.

En un estudio doble ciego en 90 pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad (incluidos 59 pacientes tratados con topiramato y 31 pacientes con placebo), el perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al observado en estudios combinados doble ciego de pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad. Las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron en pacientes pediátricos tratados con TOPAMAX[®] de 6 a 11 años de edad, y al menos dos veces más frecuentemente que el placebo, fueron gastroenteritis (12 % topiramato, 6 % placebo), sinusitis (10 % topiramato, 3 % placebo), pérdida de peso (8 % topiramato, 3 % placebo) y parestesia (7 % topiramato, 0 % placebo). Ocurrieron problemas de concentración/atención en 3 pacientes tratados con topiramato (5 %) y 0 pacientes tratados con placebo.

El riesgo de reacciones adversas cognitivas fue mayor en pacientes más jóvenes (6 a 11 años de edad) que en pacientes mayores (12 a 17 años de edad) [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

Estudios con animales juveniles

Cuando el topiramato (0, 30, 90 y 300 mg/kg/día) se administró por vía oral a ratas durante el período juvenil de desarrollo (días 12 a 50 después del nacimiento), el grosor de la placa de crecimiento óseo se redujo en los machos con la dosis más alta. La dosis sin efecto

(90 mg/kg/día) para efectos adversos en el desarrollo es aproximadamente 2 veces la dosis pediátrica máxima recomendada (9 mg/kg/día) sobre la base de la superficie corporal (mg/m²).

8.5 Uso geriátrico

En los ensayos clínicos, el 3 % de los pacientes tenían más de 60 años. No se observaron diferencias de eficacia o efectos adversos relacionados con la edad. Sin embargo, los estudios clínicos de topiramato no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Puede ser necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal relacionada con la edad (tasa de eliminación de creatinina de <70 ml/min/1.73 m²) que causa una reducción de la eliminación [*consulte Posología y forma de administración (2.5), Farmacología clínica (12.3)*].

8.6 Insuficiencia renal

La eliminación de topiramato se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada (eliminación de creatinina de 30 a 69 ml/min/1.73 m²) y grave (eliminación de creatinina de < 30 ml/min/1.73 m²). Se recomienda hacer un ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave [*consulte Posología y forma de administración (2.5), Farmacología clínica (12.3)*].

8.7 Pacientes sometidos a hemodiálisis

El topiramato se elimina mediante hemodiálisis a una velocidad de 4 a 6 veces mayor que en un individuo normal. Es posible que sea necesario hacer un ajuste de la dosis [*consulte Posología y forma de administración (2.6) y Farmacología clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

Se han informado casos de sobredosis con TOPAMAX[®]. Los signos y síntomas incluyeron convulsiones, somnolencia, alteraciones del habla, visión borrosa, diplopía, alteración de la capacidad mental, letargo, coordinación anormal, estupor, hipotensión, dolor abdominal, agitación, mareos y depresión. Las consecuencias clínicas no fueron graves en la mayoría de los casos, pero se han informado muertes después de sobredosis de TOPAMAX[®].

La sobredosis con TOPAMAX[®] ha causado acidosis metabólica grave [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

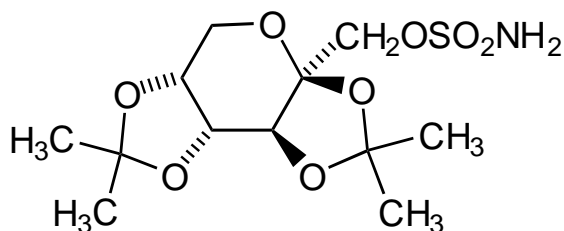
Un paciente que ingirió una dosis de TOPAMAX[®] de entre 96 y 110 g fue admitido en un hospital con un coma que duró de 20 a 24 horas, seguido de la recuperación completa después de 3 a 4 días.

En caso de sobredosis, se debe suspender la administración de TOPAMAX[®] y administrar un tratamiento de apoyo general hasta que la toxicidad clínica haya disminuido o se haya resuelto. La hemodiálisis es un medio eficaz para eliminar el topiramato del organismo.

11 DESCRIPCIÓN

El topiramato es un monosacárido sustituido con sulfamato. TOPAMAX[®] (topiramato) Comprimidos está disponible en comprimidos redondos de 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg para administración oral. TOPAMAX[®] (cápsulas de topiramato) Cápsulas para espolvorear está disponible en forma de cápsulas para espolvorear de 15 mg y 25 mg para administración oral como cápsulas enteras o abiertas y espolvoreadas sobre alimentos blandos.

El topiramato es un polvo cristalino blanco con sabor amargo. El topiramato es más soluble en soluciones alcalinas que contienen hidróxido de sodio o fosfato de sodio y tienen un pH de 9 a 10. Es libremente soluble en acetona, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol. La solubilidad en agua es de 9.8 mg/ml. Su solución saturada tiene un pH de 6.3. El topiramato tiene la fórmula molecular C₁₂H₂₁NO₈S y un peso molecular de 339.36. El topiramato se designa químicamente como 2,3:4,5-Di-*O*-isopropilideno-β-D-fructopiranos sulfamato y tiene la siguiente fórmula estructural:



TOPAMAX[®] Comprimidos contiene los siguientes ingredientes inactivos: cera de carnauba, hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polisorbato 80, almidón pregelatinizado, agua purificada, almidón glicolato de sodio, óxido de hierro sintético y dióxido de titanio.

TOPAMAX[®] Cápsulas para espolvorear contiene perlas recubiertas de topiramato en una cápsula de gelatina dura. Los ingredientes inactivos son tinta farmacéutica negra, acetato de celulosa, gelatina, povidona, lauril sulfato de sodio, monolaurato de sorbitán, esferas de azúcar (sacarosa y almidón) y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos precisos por los cuales el topiramato ejerce sus efectos anticonvulsivos y preventivos de la migraña; sin embargo, los estudios preclínicos han revelado cuatro propiedades que pueden contribuir a la eficacia del topiramato para la epilepsia y el tratamiento preventivo de la migraña. La evidencia electrofisiológica y bioquímica sugiere que el topiramato, a concentraciones farmacológicamente relevantes, bloquea los canales de sodio dependientes del voltaje, aumenta la actividad del neurotransmisor gamma-aminobutirato en algunos subtipos del receptor GABA-A, antagoniza el subtipo AMPA/kainato del receptor de glutamato e inhibe la enzima anhidrasa carbónica, particularmente las isoenzimas II y IV.

12.2 Farmacodinámica

El topiramato tiene actividad anticonvulsiva en las pruebas de convulsiones por electrochoque máximo (MES) en ratas y ratones. El topiramato solo es débilmente efectivo para bloquear las convulsiones clónicas inducidas por el antagonista del receptor GABA_A, pentilinetetrazol. El topiramato también es eficaz en modelos de epilepsia de roedores, que incluyen convulsiones tónicas y similares a ausencia en la rata epiléptica espontánea (SER) y convulsiones tónicas y clónicas inducidas en ratas por activación de la amígdala o por isquemia global.

Los cambios (aumentos y disminuciones) desde el valor inicial en los signos vitales (presión arterial sistólica-PAS, presión arterial diastólica-PAD, pulso) ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) tratados con varias dosis diarias de topiramato (50 mg, 100 mg, 200 mg, 2 a 3 mg/kg) que en los pacientes tratados con placebo en ensayos controlados para el tratamiento preventivo de la migraña. Los cambios más notables fueron PAS < 90 mm Hg, PAD < 50 mm Hg; la PAS o PAD aumenta o disminuye a ≥ 20 mm Hg y el pulso aumenta o disminuye a ≥ 30 latidos por minuto. Estos cambios a menudo estaban relacionados con la dosis y se asociaron con mayor frecuencia con la mayor diferencia de tratamiento al nivel de dosis de 200 mg. No se ha realizado una recolección sistemática de signos vitales ortostáticos. No se ha establecido claramente la importancia clínica de estos diversos cambios en los signos vitales.

12.3 Farmacocinética

La formulación para espolvorear es bioequivalente a la formulación del comprimido de liberación inmediata y, por lo tanto, puede sustituirse como equivalente terapéutico.

La absorción de topiramato es rápida, con concentraciones plasmáticas máximas que ocurren aproximadamente 2 horas después de una dosis oral de 400 mg. La biodisponibilidad relativa del topiramato de la formulación del comprimido es de aproximadamente el 80 % en comparación con una solución. La biodisponibilidad del topiramato no se ve afectada por los alimentos.

La farmacocinética del topiramato es lineal con aumentos proporcionales a la dosis en la concentración plasmática en el rango de dosis estudiado (200 a 800 mg/día). La semivida de eliminación plasmática media es de 21 horas después de dosis únicas o múltiples. Por tanto, el estado de equilibrio se alcanza en unos 4 días en pacientes con función renal normal. El topiramato tiene una unión del 15 % al 41 % a las proteínas plasmáticas humanas en el rango de concentración en sangre de 0.5 a 250 $\mu\text{g/ml}$. La fracción unida disminuyó a medida que aumentaba la concentración sanguínea.

La carbamazepina y la fenitoína no alteran la unión del topiramato. El valproato de sodio, a 500 $\mu\text{g/ml}$ (una concentración de 5 a 10 veces superior a la terapéutica considerada para el valproato) disminuyó la unión a proteínas del topiramato del 23 % al 13 %. El topiramato no influye en la unión del valproato de sodio.

Metabolismo y excreción

El topiramato no se metaboliza ampliamente y se elimina principalmente inalterado en la orina (aproximadamente el 70 % de la dosis administrada). Se han identificado seis metabolitos en seres humanos, ninguno de los cuales constituye más del 5 % de una dosis administrada. Los metabolitos se forman mediante hidroxilación, hidrólisis y glucuronidación. Existe evidencia de reabsorción tubular renal de topiramato. En ratas, a las que se les administró probenecid para inhibir la reabsorción tubular, junto con topiramato, se observó un aumento significativo en la eliminación renal de topiramato. Esta interacción no se ha evaluado en seres humanos. En general, la eliminación plasmática oral (CL/F) es de aproximadamente 20 a 30 ml/min en adultos después de la administración oral.

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal

La eliminación de topiramato se redujo en un 42 % en sujetos con insuficiencia renal moderada (eliminación de creatinina de 30 a 69 ml/min/1.73 m²) y en un 54 % en sujetos con insuficiencia renal grave (eliminación de creatinina de <30 ml/min/1.73 m²) en comparación con sujetos con función renal normal (eliminación de creatinina de >70 ml/min/1.73 m²) [*consulte Posología y forma de administración (2.4) y (2.5)*].

Hemodiálisis

El topiramato se elimina mediante hemodiálisis. Mediante un procedimiento de hemodiálisis de un solo paso de diálisis de contraflujo de alta eficiencia, la eliminación por diálisis del topiramato fue de 120 ml/min con flujo de sangre a través del dializador a 400 ml/min. Esta gran eliminación (comparada con una eliminación total oral de 20 a 30 ml/min en adultos sanos) eliminará una cantidad clínicamente significativa de topiramato del paciente durante el período de tratamiento de hemodiálisis [*consulte Posología y forma de administración (2.6), Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

Insuficiencia hepática

La eliminación plasmática del topiramato disminuyó un promedio del 26 % en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Edad, sexo y raza

La farmacocinética de topiramato en sujetos de edad avanzada (65 a 85 años de edad, N=16) fue evaluada en un estudio clínico controlado. La población de sujetos de edad avanzada tenía una función renal reducida (eliminación de creatinina [-20 %]) en comparación con los adultos jóvenes. Después de una dosis oral única de 100 mg, la concentración plasmática máxima para ancianos y adultos jóvenes se alcanzó en aproximadamente 1 a 2 horas. Como reflejo de la eliminación renal primaria de topiramato, la eliminación plasmática y renal de topiramato se redujo un 21 % y 19 %, respectivamente, en sujetos de edad avanzada, en comparación con adultos jóvenes. De manera similar, la vida media del topiramato fue más prolongada (13 %) en la vejez. La reducción de la eliminación de topiramato dio como resultado una concentración plasmática máxima (23 %) y un AUC (25 %) ligeramente superior en sujetos de edad avanzada

que lo observado en adultos jóvenes. La eliminación de topiramato disminuye en los ancianos solo en la medida en que se reduce la función renal [*consulte Posología y forma de administración (2.4) y Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

La eliminación de topiramato en adultos no se vio afectada por el sexo o la raza.

Farmacocinética pediátrica

Se evaluó la farmacocinética del topiramato en pacientes de 2 a <16 años de edad. Los pacientes recibieron o no una combinación de otros medicamentos antiepilépticos. Se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional sobre la base de los datos farmacocinéticos de los estudios clínicos relevantes de topiramato. Este conjunto de datos contenía datos de 1217 sujetos, incluidos 258 pacientes pediátricos de 2 a <16 años (95 pacientes pediátricos de <10 años de edad).

Los pacientes pediátricos en tratamiento complementario mostraron una eliminación oral más alta (l/h) de topiramato en comparación con pacientes en monoterapia, presumiblemente debido a una mayor eliminación de los medicamentos antiepilépticos inductores de enzimas concomitantes. En comparación, la eliminación de topiramato por kg es mayor en pacientes pediátricos que en adultos y en pacientes pediátricos jóvenes (hasta 2 años) que en pacientes pediátricos de mayor edad. En consecuencia, la concentración plasmática del fármaco para la misma dosis de mg/kg/día sería menor en pacientes pediátricos en comparación con adultos y también en pacientes pediátricos más jóvenes en comparación con pacientes pediátricos de mayor edad. La eliminación fue independiente de la dosis.

Como en los adultos, los medicamentos antiepilépticos inductores de enzimas hepáticas reducen las concentraciones plasmáticas de topiramato en el estado estacionario.

Interacciones farmacológicas

Los estudios in vitro indican que el topiramato no inhibe las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5. *Los estudios in vitro* indican que el topiramato es un inhibidor leve de CYP2C19 y un inductor leve de CYP3A4.

Medicamentos antiepilépticos

Las posibles interacciones entre el topiramato y los AED estándar se evaluaron en estudios farmacocinéticos clínicos controlados en pacientes con epilepsia. Los efectos de estas interacciones sobre las AUC plasmáticas medias se resumen en la Tabla 10.

En la Tabla 10, la segunda columna (concentración de AED) describe lo que sucede con la concentración del AED administrado concomitantemente enumerado en la primera columna cuando se agrega topiramato. La tercera columna (concentración de topiramato) describe cómo la administración conjunta de un medicamento enumerado en la primera columna modifica la concentración de topiramato en comparación con TOPAMAX® administrado solo.

Tabla 10: Resumen de interacciones de AED con TOPAMAX®

AED Medicamento concomitante	AED Concentración	Topiramato Concentración
Fenitoína	SC o aumento del 25 % ^a	Disminución del 48 %
Carbamazepina (CBZ)	SC	Disminución del 40 %
Epóxido CBZ ^b	SC	NE
Ácido valproico	Disminución del 11 %	Disminución del 14 %
Fenobarbital	SC	NE
Primidona	SC	NE
Lamotrigina	SC a dosis de TPM de hasta 400 mg/día	Disminución del 13 %

^a: la concentración plasmática aumentó un 25 % en algunos pacientes, generalmente aquellos con un régimen posológico de fenitoína dos veces al día.

^b: no se administra pero es un metabolito activo de la carbamazepina.

SC: cambio de menos del 10 % en la concentración plasmática.

AED: medicamento antiepiléptico.

NE: no evaluado.

TPM: topiramato

Anticonceptivos orales

En un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos con un anticonceptivo oral combinado administrado concomitantemente que contiene 1 mg de noretindrona (NET) más 35 mcg de etinilestradiol (EE), TOPAMAX®, administrado en ausencia de otros medicamentos en dosis de 50 a 200 mg/día, no se asoció con cambios estadísticamente significativos en la exposición media (AUC) a ninguno de los componentes del anticonceptivo oral. En otro estudio, la exposición a EE disminuyó de manera estadísticamente significativa a dosis de 200, 400 y 800 mg/día (18 %, 21 %, y 30 %, respectivamente) cuando se administró como terapia complementaria en pacientes que toman ácido valproico. En ambos estudios, TOPAMAX® (50 mg/día hasta 800 mg/día) no afectó significativamente la exposición a NET y no hubo un cambio significativo dependiente de la dosis en la exposición a EE para dosis de 50 a 200 mg/día. Se desconoce la importancia clínica de los cambios observados [*consulte Interacciones farmacológicas (7.4)*].

Digoxina

En un estudio de dosis única, el AUC de la digoxina sérica se redujo en un 12 % con la administración concomitante de TOPAMAX®. No se ha establecido la relevancia clínica de esta observación.

Hidroclorotiazida

Un estudio de interacción farmacológica realizado en voluntarios sanos evaluó la farmacocinética en estado estacionario de hidroclorotiazida (HCTZ) (25 mg cada 24 horas) y topiramato (96 mg cada 12 horas) cuando se administraron solos y de forma concomitante. Los resultados de este estudio indican que la $C_{m\acute{a}x}$ de topiramato aumentó en un 27 % y el AUC aumentó en un 29 % cuando se añadió HCTZ al topiramato. Se desconoce la importancia clínica de este cambio. La farmacocinética en estado estacionario de HCTZ no se vio significativamente afectada por la administración concomitante de topiramato. Los resultados de laboratorio clínico indicaron disminuciones en el potasio sérico después de la administración de topiramato o HCTZ, que fueron mayores cuando se administraron HCTZ y topiramato en combinación.

Metformina

Un estudio de interacción farmacológica realizado en voluntarios sanos evaluó la farmacocinética en estado estacionario de metformina (500 mg cada 12 horas) y topiramato en plasma cuando se administró metformina sola y cuando se administraron metformina y topiramato (100 mg cada 12 horas) simultáneamente. Los resultados de este estudio indicaron que la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{0-12\ h}$ media de la metformina aumentaron en un 18 % y 25 %, respectivamente, cuando se añadió topiramato. El topiramato no afectó el $t_{m\acute{a}x}$ de la metformina. Se desconoce la importancia clínica del efecto del topiramato sobre la farmacocinética de la metformina. La eliminación plasmática oral de topiramato parece estar reducida cuando se administra con metformina. Se desconoce la importancia clínica del efecto de la metformina sobre la farmacocinética del topiramato.

Pioglitazona

Un estudio de interacción farmacológica realizado en voluntarios sanos evaluó la farmacocinética en estado estacionario del topiramato y la pioglitazona cuando se administraron solos y de forma concomitante. Se observó una disminución del 15 % en el $AUC_{\tau, ss}$ de pioglitazona sin alteración en la $C_{m\acute{a}x, ss}$. Este hallazgo no tuvo importancia estadística. Además, se observó una disminución del 13 % y del 16 % en la $C_{m\acute{a}x, ss}$ y el $AUC_{\tau, ss}$ respectivamente, del hidroximetabolito activo, así como una disminución del 60 % en la $C_{m\acute{a}x, ss}$ y $AUC_{\tau, ss}$ del cetometabolito activo. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Gliburida

Un estudio de interacción fármaco-fármaco realizado en pacientes con diabetes tipo 2 evaluó la farmacocinética en estado estacionario de la gliburida (5 mg/día) solo y concomitantemente con topiramato (150 mg/día). Hubo una disminución del 22 % en la $C_{m\acute{a}x}$ y una reducción del 25 % en el AUC_{24} para la gliburida durante la administración de topiramato. La exposición sistémica (AUC) de los metabolitos activos, 4-*trans*-hidroxigliburida (M1) y 3-*cis*-hidroxigliburida (M2), también se redujo en un 13 % y 15 %, y la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo en un 18 % y 25 %, respectivamente. La farmacocinética en estado estacionario del topiramato no se vio significativamente afectada por la administración concomitante de gliburida.

Litio

En los pacientes, la farmacocinética del litio no se vio afectada durante el tratamiento con topiramato a dosis de 200 mg/día; sin embargo, se observó un aumento en la exposición sistémica de litio (27 % para $C_{\text{máx}}$ y 26 % para AUC) después de una dosis de topiramato de hasta 600 mg/día [*consulte Interacciones farmacológicas (7.7)*].

Haloperidol

La farmacocinética de una dosis única de haloperidol (5 mg) no se vio afectada tras la administración de dosis múltiples de topiramato (100 mg cada 12 horas) en 13 adultos sanos (6 hombres, 7 mujeres).

Amitriptilina

Hubo un aumento del 12 % en el AUC y la $C_{\text{máx}}$ para amitriptilina (25 mg por día) en 18 sujetos sanos (9 hombres, 9 mujeres) que recibieron 200 mg/día de TOPAMAX[®].

Sumatriptán

La administración de dosis múltiples de topiramato (100 mg cada 12 horas) en 24 voluntarios sanos (14 hombres, 10 mujeres) no afectó la farmacocinética de sumatriptán en dosis única por vía oral (100 mg) o subcutánea (6 mg).

Risperidona

Cuando se administra concomitantemente con topiramato en dosis crecientes de 100, 250 y 400 mg/día, hubo una reducción en la exposición sistémica a risperidona (16 % y 33 % para el AUC en estado estacionario en las dosis de 250 y 400 mg/día de topiramato). No se observaron alteraciones de los niveles de 9-hidroxisperidona. La administración de topiramato 400 mg/día junto con risperidona provocó un aumento del 14 % en la $C_{\text{máx}}$ y un aumento del 12 % en el AUC₁₂ del topiramato. No hubo cambios clínicamente significativos en la exposición sistémica de risperidona más 9-hidroxisperidona o de topiramato; por lo tanto, no es probable que esta interacción tenga importancia clínica.

Propranolol

La administración de dosis múltiples de topiramato (200 mg/día) en 34 voluntarios sanos (17 hombres, 17 mujeres) no afectó la farmacocinética del propranolol después de dosis diarias de 160 mg. Las dosis de propranolol de 160 mg/día en 39 voluntarios (27 hombres, 12 mujeres) no tuvo ningún efecto sobre la exposición al topiramato, a una dosis de 200 mg/día de topiramato.

Dihidroergotamina

La administración de dosis múltiples de topiramato (200 mg/día) en 24 voluntarios sanos (12 hombres, 12 mujeres) no afectó la farmacocinética de una dosis subcutánea de 1 mg de dihidroergotamina. De manera similar, una dosis subcutánea de 1 mg de dihidroergotamina no afectó la farmacocinética de una dosis de 200 mg/día de topiramato en el mismo estudio.

Diltiazem

La administración de diltiazem (240 mg Cardizem CD[®]) junto con topiramato (150 mg/día) causó una disminución del 10 % en la $C_{m\acute{a}x}$ y una disminución del 25 % en el AUC de diltiazem, una disminución del 27 % en la $C_{m\acute{a}x}$ y una disminución del 18 % en el AUC de des-acetil diltiazem AUC, y no tuvo efecto sobre el N-desmetil diltiazem. La administración de topiramato junto con diltiazem provocó un aumento del 16 % en la $C_{m\acute{a}x}$ y un aumento del 19 % en el AUC₁₂ del topiramato.

Venlafaxina

Las dosis múltiples de TOPAMAX[®] (150 mg/día) en voluntarios sanos no afectaron la farmacocinética de venlafaxina o O-desmetilvenlafaxina. La administración de dosis múltiples de venlafaxina (150 mg) no afectó la farmacocinética del topiramato.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia y alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

Se observó un aumento en los tumores de la vejiga urinaria en ratones que recibieron topiramato (0, 20, 75 y 300 mg/kg/día) en la dieta durante 21 meses. El aumento en la incidencia de tumores de vejiga en hombres y mujeres que recibieron 300 mg/kg/día se debió principalmente al aumento de la aparición de un tumor de músculo liso considerado histomorfológicamente único en ratones. La mayor de las dosis no asociada a un aumento de tumores (75 mg/kg/día) es equivalente a la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) para la epilepsia (400 mg), y aproximadamente 4 veces la MRHD para la migraña (100 mg) sobre la base de un mg/m². La relevancia de este hallazgo para el riesgo carcinogénico humano es incierta. No se observó evidencia de carcinogenicidad en ratas después de la administración oral de topiramato durante 2 años a dosis de hasta 120 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la MRHD para la epilepsia y 12 veces la MRHD para la migraña sobre la base de un mg/m²).

Mutagénesis

El topiramato no demostró potencial genotóxico cuando se probó en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo*. El topiramato no fue mutagénico en la prueba de Ames ni en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro*; no aumentó la síntesis de ADN no programada en hepatocitos de rata *in vitro*; y no aumentó las aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos *in vitro* o en médula ósea de rata *in vivo*.

Disminución de la fertilidad

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad de ratas macho o hembra a las que se les administró topiramato por vía oral a dosis de hasta 100 mg/kg/día (2.5 veces la MRHD para la epilepsia y 10 veces la MRHD para la migraña en un mg/m²) antes y durante el apareamiento y la primera gestación.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Los estudios descritos en las siguientes secciones se realizaron utilizando TOPAMAX® (topiramato) Comprimidos.

14.1 Epilepsia en monoterapia

Pacientes con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias o de inicio parcial

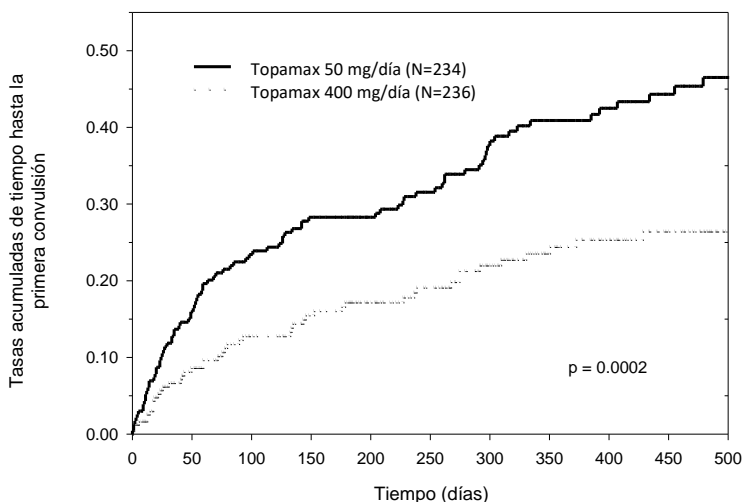
Pacientes adultos y pediátricos de 10 años de edad y mayores

La eficacia de TOPAMAX® como monoterapia inicial en adultos y pacientes pediátricos de 10 años de edad y mayores con convulsiones de inicio parcial o tónico-clónicas generalizadas primarias se estableció en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos (Estudio 1).

El estudio 1 se realizó en 487 pacientes diagnosticados con epilepsia (de 6 a 83 años de edad) que tenían 1 o 2 convulsiones bien documentadas durante la fase inicial retrospectiva de 3 meses que luego ingresaron al estudio y recibieron TOPAMAX® 25 mg/día durante 7 días de forma abierta. El 49 % de los pacientes no había recibido tratamiento previo con AED y el 17 % tenía un diagnóstico de epilepsia durante más de 24 meses. Cualquier tratamiento con AED utilizado con fines temporales o de emergencia se interrumpió antes de la aleatorización. En la fase doble ciego, se aleatorizaron 470 pacientes para titular hasta 50 mg/día o 400 mg/día. Si no se pudo alcanzar la dosis objetivo, los pacientes se mantuvieron con la dosis máxima tolerada. El 58 % de los pacientes alcanzó la dosis máxima de 400 mg/día por >2 semanas, y se suspendió el tratamiento en pacientes que no toleraron 150 mg/día.

La evaluación primaria de la eficacia fue una comparación entre grupos del tiempo hasta la primera convulsión durante la fase doble ciego. La comparación de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera convulsión favoreció al grupo de TOPAMAX® 400 mg/día por sobre el grupo de TOPAMAX® 50 mg/día (Figura 1). Los efectos del tratamiento con respecto al tiempo hasta la primera convulsión fueron consistentes en varios subgrupos de pacientes definidos por edad, sexo, región geográfica, peso corporal inicial, tipo de convulsión inicial, tiempo desde el diagnóstico y uso de AED inicial.

Figura 1: Estimaciones de Kaplan-Meier de tasas acumuladas de tiempo hasta la primera convulsión en el Estudio 1



Pacientes pediátricos de 2 a 9 años de edad

La conclusión de que TOPAMAX[®] es eficaz como monoterapia inicial en pacientes pediátricos de 2 a 9 años de edad con convulsiones de inicio parcial o tónico-clónicas generalizadas primarias se basa en un enfoque de puente de farmacometría utilizando datos de los ensayos de epilepsia controlada descritos en el prospecto. Este enfoque consistió en mostrar por primera vez una relación de respuesta a la exposición similar entre los pacientes pediátricos de hasta 2 años de edad y los adultos cuando TOPAMAX[®] se administró como terapia complementaria. La similitud de exposición-respuesta también se demostró en pacientes pediátricos de 6 a menos de 16 años de edad y adultos cuando TOPAMAX[®] se administró como monoterapia inicial. Las dosis específicas en pacientes pediátricos de 2 a 9 años de edad se derivaron a partir de simulaciones que utilizan rangos de exposición plasmática observados en pacientes pediátricos y adultos tratados con monoterapia inicial de TOPAMAX[®] [consulte *Posología y forma de administración (2.1)*].

14.2 Epilepsia con terapia complementaria

Pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial

La eficacia de TOPAMAX[®] como tratamiento adyuvante para adultos con convulsiones de inicio parcial se estableció en seis ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (Estudios 2, 3, 4, 5, 6 y 7), dos comparando varias dosis de TOPAMAX[®] y placebo y cuatro comparando una sola dosis con placebo, en pacientes con un historial de convulsiones de inicio parcial, con o sin convulsiones generalizadas secundarias.

A los pacientes de estos estudios se les permitió un máximo de dos medicamentos antiepilépticos (AED) además de los comprimidos de TOPAMAX[®] o el placebo. En cada estudio, los pacientes se estabilizaron con las dosis óptimas de los AED concomitantes durante la fase inicial que duró entre 4 y 12 semanas. Los pacientes que experimentaron un número mínimo predeterminado de

convulsiones de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, durante la fase inicial (12 convulsiones para la línea de base de 12 semanas, 8 para la línea de base de 8 semanas o 3 para la línea de base de 4 semanas) fueron asignados a placebo o una dosis específica de comprimidos de TOPAMAX[®] además de sus otros AED.

Después de la aleatorización, los pacientes comenzaron la fase de tratamiento doble ciego. En cinco de los seis estudios, los pacientes recibieron el fármaco activo a partir de 100 mg por día; luego, la dosis se aumentó en incrementos de 100 mg o 200 mg/día semanales o cada dos semanas hasta alcanzar la dosis asignada, a menos que la intolerancia impidiera los aumentos. En el sexto estudio (Estudio 7), las dosis iniciales de 25 o 50 mg/día de topiramato fueron seguidas por incrementos semanales respectivos de 25 o 50 mg/día hasta alcanzar la dosis objetivo de 200 mg/día. Después del ajuste de dosis, los pacientes ingresaron en un período de estabilización de 4, 8 o 12 semanas. El número de pacientes asignados al azar a cada dosis y las dosis medias y medianas reales en el período de estabilización se muestran en la Tabla 11.

Pacientes pediátricos de 2 a 16 años de edad con convulsiones de inicio parcial

La eficacia de TOPAMAX[®] como tratamiento complementario para pacientes pediátricos de 2 a 16 años de edad con convulsiones de inicio parcial se estableció en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 8), comparando TOPAMAX[®] y placebo en pacientes con un historial de convulsiones de inicio parcial, con o sin convulsiones generalizadas secundarias (consulte la Tabla 12).

A los pacientes de este estudio se les permitió un máximo de dos medicamentos antiepilépticos (AED) además de los comprimidos de TOPAMAX[®] o el placebo. En este estudio, los pacientes se estabilizaron con las dosis óptimas de los AED concomitantes durante la fase inicial de 8 semanas. Los pacientes que experimentaron al menos seis convulsiones de inicio parcial, con o sin convulsiones generalizadas secundarias, durante la fase inicial, fueron asignados aleatoriamente a placebo o comprimidos de TOPAMAX[®] además de sus otros AED.

Después de la aleatorización, los pacientes comenzaron la fase de tratamiento doble ciego. Los pacientes recibieron fármaco activo a partir de los 25 o 50 mg/día; luego, la dosis aumentó en incrementos de 25 mg a 150 mg/día cada dos semanas hasta la dosis asignada de 125, 175, 225 o 400 mg/día en función del peso de los pacientes hasta alcanzar una dosis aproximada de 6 mg/kg/día, a menos que la intolerancia impidiera realizar los aumentos. Después del ajuste de dosis, los pacientes entraron en un período de estabilización de 8 semanas.

Pacientes con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias o de inicio parcial

La eficacia de TOPAMAX[®] como tratamiento complementario para pacientes con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes de 2 años de edad y mayores se estableció en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 9), comparando una dosis única de TOPAMAX[®] y placebo (consulte la Tabla 12).

A los pacientes de el Estudio 9 se les permitió un máximo de dos medicamentos antiepilépticos (AED) además de TOPAMAX® o el placebo. Los pacientes se estabilizaron con las dosis óptimas de los AED concomitantes durante la fase inicial de 8 semanas. Los pacientes que experimentaron al menos tres convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias durante la fase inicial, fueron asignados aleatoriamente a placebo TOPAMAX® además de sus otros AED.

Después de la aleatorización, los pacientes comenzaron la fase de tratamiento doble ciego. Los pacientes recibieron fármaco activo a partir de los 50 mg/día durante cuatro semanas; luego, la dosis aumentó en incrementos de 50 mg a 150 mg/día cada dos semanas hasta la dosis asignada de 175, 225 o 400 mg/día en función del peso corporal de los pacientes hasta alcanzar una dosis aproximada de 6 mg/kg/día, a menos que la intolerancia impidiera realizar los aumentos. Después del ajuste de dosis, los pacientes entraron en un período de estabilización de 12 semanas.

Pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut

La eficacia de TOPAMAX® como tratamiento complementario para convulsiones asociadas a síndrome de Lennox-Gastaut se estableció en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 10), comparando una dosis única de TOPAMAX® y placebo en pacientes de 2 años de edad y mayores (consulte la Tabla 12).

A los pacientes del Estudio 10 se les permitió un máximo de dos medicamentos antiepilépticos (AED) además de TOPAMAX® o el placebo. Los pacientes que experimentaron al menos 60 convulsiones por mes antes del ingreso al estudio se estabilizaron con las dosis óptimas de los AED concomitantes durante una fase inicial de 4 semanas. Después del período inicial, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a placebo o TOPAMAX® además de sus otros AED. La dosis del fármaco activo se ajustó a partir de 1 mg/kg/día durante una semana; luego la dosis se incrementó a 3 mg/kg/día durante una semana, luego a 6 mg/kg/día. Después del ajuste de dosis, los pacientes entraron en un período de estabilización de 8 semanas.

Las principales medidas de eficacia fueron el porcentaje de reducción en los ataques de caída y una calificación global de los padres de la gravedad de las convulsiones.

Tabla 11: Resumen de la dosis de TOPAMAX® durante los períodos de estabilización de cada uno de los seis ensayos complementarios doble ciego controlados con placebo en adultos con convulsiones de inicio parcial^a

Estudio	Dosis de estabilización	Placebo ^b	Posología objetivo de TOPAMAX® (mg/día)				
			200	400	600	800	1,000
2	N	42	42	40	41	--	--
	Dosis media	5.9	200	390	556	--	--
	Mediana de la dosis	6.0	200	400	600	--	--
3	N	44	--	--	40	45	40
	Dosis media	9.7	--	--	544	739	796
	Mediana de la dosis	10.0	--	--	600	800	1,000
4	N	23	--	19	--	--	--
	Dosis media	3.8	--	395	--	--	--

Tabla 11: Resumen de la dosis de TOPAMAX® durante los períodos de estabilización de cada uno de los seis ensayos complementarios doble ciego controlados con placebo en adultos con convulsiones de inicio parcial^a

Estudio	Dosis de estabilización	Placebo ^b	Posología objetivo de TOPAMAX® (mg/día)				
			200	400	600	800	1,000
	Mediana de la dosis	4.0	--	400	--	--	--
5	N	30	--	--	28	--	--
	Dosis media	5.7	--	--	522	--	--
	Mediana de la dosis	6.0	--	--	600	--	--
6	N	28	--	--	--	25	--
	Dosis media	7.9	--	--	--	568	--
	Mediana de la dosis	8.0	--	--	--	600	--
7	N	90	157	--	--	--	--
	Dosis media	8	200	--	--	--	--
	Mediana de la dosis	8	200	--	--	--	--

^a No se realizaron estudios de respuesta a la dosis para otras indicaciones o convulsiones pediátricas de inicio parcial.

^b Las dosis de placebo se dan según la cantidad de comprimidos. Las dosis objetivo de placebo fueron las siguientes: Protocolo 3 4 comprimidos/día; Protocolos 1 y 4, 6 comprimidos/día; Protocolos 5 y 6, 8 comprimidos/día; Protocolo 2, 10 comprimidos/día.

En todos los ensayos complementarios, se midió la reducción en la tasa de convulsiones desde el inicio durante toda la fase doble ciego. La mediana de las reducciones porcentuales en las tasas de convulsiones y las tasas de respuesta (fracción de pacientes con al menos una reducción del 50 %) por grupo de tratamiento para cada estudio se muestra a continuación en la Tabla 12. Como se describió anteriormente, también se evaluó una mejora global en la gravedad de las convulsiones en el ensayo de Lennox-Gastaut.

Tabla 12: Resultados de eficacia en ensayos de epilepsia complementarios, controlados con placebo y doble ciego

Posología objetivo de TOPAMAX (mg por día)								
Estudio n.º	n.º	Placebo	200	400	600	800	1,000	≈6 mg/kg/día*
Estudios de convulsiones de inicio parcial en adultos								
2	N	45	45	45	46	--	--	--
	% de la mediana de reducción	12	27 ^a	48 ^b	45 ^c	--	--	--
	% de personas que respondieron	18	24	44 ^d	46 ^d	--	--	--
3	N	47	--	--	48	48	47	--
	% de la mediana de reducción	2	--	--	41 ^c	41 ^c	36 ^c	--
	% de personas que respondieron	9	--	--	40 ^c	41 ^c	36 ^d	--
4	N	24	--	23	--	--	--	--
	% de la mediana de reducción	1	--	41 ^e	--	--	--	--
	% de personas que respondieron	8	--	35 ^d	--	--	--	--

5	N	30	--	--	30	--	--	--
	% de la mediana de reducción	-12	--	--	46 ^f	--	--	--
	% de personas que respondieron	10	--	--	47 ^c	--	--	--
6	N	28	--	--	--	28	--	--
	% de la mediana de reducción	-21	--	--	--	24 ^c	--	--
	% de personas que respondieron	0	--	--	--	43 ^c	--	--
7	N	91	168	--	--	--	--	--
	% de la mediana de reducción	20	44 ^c	--	--	--	--	--
	% de personas que respondieron	24	45 ^c					
Estudios de convulsiones de inicio parcial en pacientes pediátricos								
8	N	45	--	--	--	--	--	41
	% de la mediana de reducción	11	--	--	--	--	--	33 ^d
	% de personas que respondieron	20	--	--	--	--	--	39
Tónico-clónica generalizada primaria^h								
9	N	40	--	--	--	--	--	39
	% de la mediana de reducción	9	--	--	--	--	--	57 ^d
	% de personas que respondieron	20	--	--	--	--	--	56 ^c
Síndrome de Lennox-Gastautⁱ								
10	N	49	--	--	--	--	--	46
	% de la mediana de reducción	-5	--	--	--	--	--	15 ^d
	% de personas que respondieron	14						28 ^g
	Mejoría en la gravedad de las convulsiones ^j	28						52 ^d
<p>Comparaciones con placebo: ^ap=0.080; ^bp ≤0.010; ^cp ≤0.001; ^dp ≤0.050; ^ep=0.065; ^fp ≤0.005; ^gp=0.071;</p> <p>^hEl % de la mediana de reducción y el % de personas que respondieron se informan para las convulsiones de PGTC;</p> <p>ⁱ% de la mediana de reducción y % de personas que respondieron para ataques de caída, es decir, convulsiones tónicas o atónicas</p> <p>^jPorcentaje de sujetos que mejoraron mínimamente, mucho o muchísimo desde el inicio.</p> <p>[*]Para los estudios 8 y 9, las dosis objetivo especificadas (<9.3 mg/kg/día) fueron asignadas en base al peso del sujeto para aproximar una dosis de 6 mg/kg por día; estas dosis correspondieron a dosis en mg/día de 125, 175, 225 y 400 mg/día</p>								

Los análisis de subconjuntos de la eficacia antiepiléptica de TOPAMAX[®] comprimidos en estos estudios no mostraron diferencias en función del sexo, la raza, la edad, la tasa basal de convulsiones o los AED concomitantes.

En los ensayos clínicos para la epilepsia, las dosis diarias se redujeron en intervalos semanales de 50 a 100 mg/day en adultos y durante un período de 2 a 8 semanas en pacientes pediátricos; se permitió la transición a un nuevo régimen antiepiléptico cuando estaba clínicamente indicado.

14.3 Tratamiento preventivo de la migraña

Pacientes adultos

Los resultados de 2 ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos establecieron la eficacia de TOPAMAX[®] en el tratamiento preventivo de la migraña. El diseño de ambos ensayos (el Estudio 11 se realizó en los EE. UU. y el Estudio 12 se realizó en los EE. UU. Y Canadá) fue idéntico, e incluyó a pacientes con antecedentes de migraña, con o sin aura, durante al menos 6 meses, según los criterios de diagnóstico de la International Headache Society (IHS). Los pacientes con antecedentes de cefaleas histamínicas o cefaleas migrañosas basilares, oftalmopléjicas, hemipléjicas o transformadas fueron excluidos de los ensayos. Se requirió que los pacientes hubieran completado hasta 2 semanas de período de reposo farmacológico de cualquier medicamento preventivo previo a la migraña antes de comenzar la fase inicial.

Los pacientes que experimentaron de 3 a 12 dolores de cabeza por migraña durante las 4 semanas en la fase inicial se asignaron al azar a TOPAMAX[®] 50 mg/día, 100 mg/día, 200 mg/día, o placebo y tratados durante un total de 26 semanas (período de ajuste de dosis de 8 semanas y período de mantenimiento de 18 semanas). El tratamiento se inició con 25 mg/día durante una semana, y luego la dosis diaria aumentó en incrementos de 25 mg cada semana hasta alcanzar la dosis objetivo asignada o la dosis máxima tolerada (administrada dos veces al día).

La eficacia del tratamiento se evaluó mediante la reducción en la frecuencia de la migraña, medida por el cambio en la tasa de migraña a las 4 semanas (de acuerdo con las migrañas clasificadas según los criterios de IHS) desde la fase inicial hasta el período de tratamiento doble ciego en cada grupo de tratamiento con TOPAMAX[®] comparado al placebo en la población con intención de tratar (ITT).

En el Estudio 11, un total de 469 pacientes (416 mujeres, 53 hombres), con edades comprendidas entre los 13 y los 70 años, fueron asignados al azar y proporcionaron datos de eficacia. Doscientos sesenta y cinco pacientes completaron toda la fase doble ciego de 26 semanas. La mediana de las dosis diarias promedio fue de 48 mg/día, 88 mg/día, y 132 mg/día en los grupos de dosis objetivo de TOPAMAX[®] 50, 100 y 200 mg/día, respectivamente.

La tasa media de frecuencia de migrañas al inicio del estudio fue de aproximadamente 5.5 migrañas/28 días y fue similar en todos los grupos de tratamiento. El cambio en la frecuencia media de la migraña durante 4 semanas desde el inicio hasta la fase de doble ciego fue de -1.3, -2.1 y -2.2 en los grupos de TOPAMAX[®] 50, 100 y 200 mg/día, respectivamente, frente a -0.8 en el grupo de placebo (consulte la Figura 2). Las diferencias de tratamiento entre los grupos de TOPAMAX[®] 100 y 200 mg/día frente a placebo fueron similares y estadísticamente significativas ($p < 0.001$ para ambas comparaciones).

En el Estudio 12, un total de 468 pacientes (406 mujeres, 62 hombres), con edades comprendidas entre los 12 y los 65 años, fueron asignados al azar y proporcionaron datos de eficacia. Doscientos cincuenta y cinco pacientes completaron toda la fase doble ciego de 26 semanas.

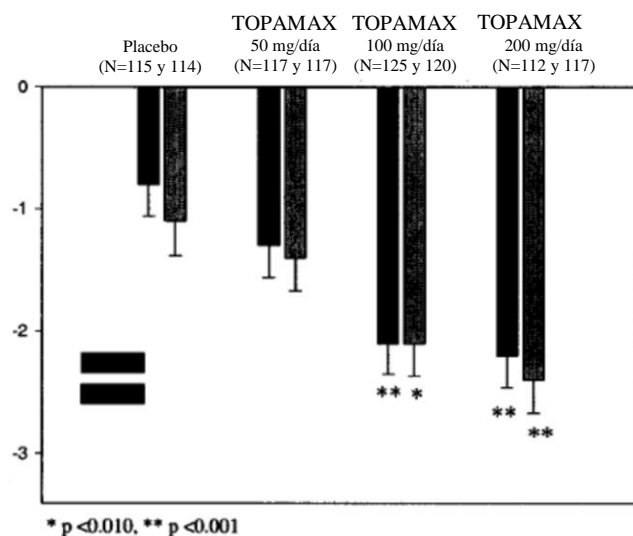
La mediana de las dosis diarias promedio fue de 47 mg/día, 86 mg/día, y 150 mg/día en los grupos de dosis objetivo de TOPAMAX® 50, 100 y 200 mg/día, respectivamente.

La tasa media de frecuencia de migrañas al inicio del estudio fue de aproximadamente 5.5 migrañas/28 días y fue similar en todos los grupos de tratamiento. El cambio en la frecuencia media del período de migraña durante 4 semanas desde el inicio hasta la fase de doble ciego fue de -1.4, -2.1 y -2.4 en los grupos de TOPAMAX® 50, 100 y 200 mg/día, respectivamente, frente a -1.1 en el grupo de placebo (consulte la Figura 2). Las diferencias entre los grupos de TOPAMAX® 100 y 200 mg/día frente a placebo fueron similares y estadísticamente significativos ($p=0.008$ y $p < 0.001$, respectivamente).

En ambos estudios, no hubo diferencias aparentes en el efecto del tratamiento dentro de los subgrupos de edad o sexo. Debido a que la mayoría de los pacientes eran caucásicos, no había un número suficiente de pacientes de diferentes razas para hacer una comparación significativa de razas.

Para los pacientes que se retiraron de TOPAMAX®, las dosis diarias se redujeron en intervalos semanales de 25 a 50 mg/día.

Figura 2: Reducción de la frecuencia de las migrañas a las 4 semanas
(Estudios 11 y 12 para adultos y adolescentes)



Pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad

Los efectividad de TOPAMAX® en el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad se estableció en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, y de grupos paralelos (Estudio 13). El estudio reclutó a 103 pacientes

(40 hombres, 63 mujeres) de 12 a 17 años de edad con migrañas episódicas con o sin aura. La selección de pacientes se basó en los criterios de IHS para migrañas [utilizando las revisiones propuestas a los criterios de migraña pediátrica de IHS de 1988 (criterios de IHS-R)].

Los pacientes que experimentaron de 3 a 12 ataques de migraña (de acuerdo con las migrañas clasificadas por los diarios informados por el paciente) y ≤ 14 días de dolor de cabeza (migraña y no migraña) durante el período inicial prospectivo de 4 semanas se asignaron al azar a TOPAMAX[®] 50 mg/día, 100 mg/día, o placebo y se trataron durante un total de 16 semanas (período de ajuste dosis de 4 semanas seguido de un período de mantenimiento de 12 semanas). El tratamiento se inició con 25 mg/día durante una semana, y luego la dosis diaria aumentó en incrementos de 25 mg cada semana hasta alcanzar la dosis objetivo asignada o la dosis máxima tolerada (administrada dos veces al día). Aproximadamente el 80 % o más de los pacientes de cada grupo de tratamiento completó el estudio. La mediana de las dosis diarias promedio fue de 45 y 79 mg/día en los grupos de dosis objetivo de TOPAMAX[®] 50 y 100 mg/día, respectivamente.

La eficacia del tratamiento se evaluó comparando cada grupo de tratamiento con TOPAMAX[®] con placebo (población ITT) para el porcentaje de reducción desde el inicio hasta las últimas 12 semanas de la fase doble ciego en la tasa mensual de ataques de migraña (criterio de valoración principal). La reducción porcentual desde el inicio hasta las últimas 12 semanas de la fase doble ciego en la tasa promedio mensual de ataques de migraña se muestra en la Tabla 13. La dosis de 100 mg de TOPAMAX[®] produjo una diferencia de tratamiento estadísticamente significativa en relación con el placebo de una reducción del 28 % con respecto al valor inicial en la tasa mensual de ataques de migraña.

La reducción media desde el inicio hasta las últimas 12 semanas de la fase doble ciego en la tasa de ataque mensual promedio, un criterio de valoración secundario clave de eficacia en el Estudio 13 (y el criterio de valoración principal de eficacia en los Estudios 11 y 12, de adultos) fue de 3.0 para la dosis de 100 mg de TOPAMAX[®] 1.7 y para placebo. Esta diferencia de tratamiento de 1.3 en la reducción media desde el inicio de la tasa mensual de migraña fue estadísticamente significativa ($p=0.0087$).

Tabla 13: Reducción porcentual desde el inicio hasta las últimas 12 semanas de la fase doble ciego en la tasa promedio mensual de ataques: Estudio 13 (conjunto de análisis de pacientes con intención de tratar)

Categoría	Placebo (N=33)	TOPAMAX® 50 mg/día (N=35)	TOPAMAX® 100 mg/día (N=35)
Valores iniciales			
Mediana	3.6	4.0	4.0
Últimas 12 semanas de la fase doble ciego			
Mediana	2.3	2.3	1.0
Reducción porcentual (%)			
Mediana	44.4	44.6	72.2
Valor p frente a placebo ^{a, b}		0.7975	0.0164 ^c

^a Los valores P (bilaterales) para las comparaciones con respecto al placebo se generan aplicando un modelo ANCOVA en rangos que incluye la edad estratificada del sujeto al inicio del estudio, el grupo de tratamiento y el centro de análisis como factores y la tasa mensual de ataques de migraña durante el período de referencia como covariable.

^b Los valores p para los grupos de dosis son el valor p ajustado según el procedimiento de comparación múltiple de Hochberg.

^c Indica que el valor p es <0.05 (bilateral).

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Forma de suministro

TOPAMAX® Comprimidos

TOPAMAX® (topiramato) Comprimidos está disponible como comprimidos redondos, recubiertos, grabados en las siguientes concentraciones y colores:

- Comprimidos color crema de 25 mg (grabado con “OMN” en un lado; “25” en el otro) disponibles en frascos de 60 unidades con desecante (NDC 50458-639-65)
- Comprimidos color amarillo claro de 50 mg (grabado con “OMN” en un lado; “50” en el otro) disponibles en frascos de 60 unidades con desecante (NDC 50458-640-65)
- Comprimidos color amarillo de 100 mg (grabado con “OMN” en un lado; “100” en el otro) disponibles en frascos de 60 unidades con desecante (NDC 50458-641-65)
- Comprimidos color salmón de 200 mg (grabado con “OMN” en un lado; “200” en el otro) disponibles en frascos de 60 unidades con desecante (NDC 50458-642-65)

TOPAMAX® Cápsulas para espolvorear

TOPAMAX® (cápsulas de topiramato) Cápsulas para espolvorear contiene esferas pequeñas, de color blanco a blanquecino. Las cápsulas de gelatina son blancas y transparentes y están marcadas de la siguiente manera:

- Cápsulas de 15 mg con “TOP” y “15 mg” en el lateral y están disponibles en frascos de 60 (NDC 50458-647-65)
- Cápsulas de 25 mg con “TOP” y “25 mg” en el lateral y están disponibles en frascos de 60 (NDC 50458-645-65)

16.2 Almacenamiento y manipulación

TOPAMAX® Comprimidos

TOPAMAX® comprimidos debe almacenarse en recipientes bien cerrados a temperatura ambiente controlada (59 °a 86 °F, 15 °a 30 °C). Proteja de la humedad.

TOPAMAX® Cápsulas para espolvorear

TOPAMAX® Cápsulas para espolvorear debe almacenarse en recipientes bien cerrados a o por debajo de 25 °C (77 °F). Proteja de la humedad.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Trastornos de la vista

Indique a los pacientes que toman TOPAMAX® que busquen atención médica inmediata si experimentan visión borrosa, alteraciones visuales o dolor periorbitario [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

Oligohidrosis e hipertermia

Controle de cerca a los pacientes tratados con TOPAMAX®, especialmente los pacientes pediátricos, para detectar evidencia de disminución de la sudoración y aumento de la temperatura corporal, especialmente en climas cálidos. Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con sus profesionales sanitarios de inmediato si presentan fiebre alta o persistente o disminución de la sudoración [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Acidosis metabólica

Advierta a los pacientes sobre el riesgo potencial significativo de acidosis metabólica que puede ser asintomática y puede estar asociada con efectos adversos en los riñones (p. ej., cálculos renales, nefrocalcinosis), huesos (p. ej., osteoporosis, osteomalacia, o raquitismo en los niños) y crecimiento (p. ej., demora/retraso del crecimiento) en pacientes pediátricos y en el feto [*consulte Advertencias y precauciones (5.4), Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Comportamiento e ideas suicidas

Aconseje a los pacientes, sus cuidadores y familiares que los AED, incluido TOPAMAX®, pueden aumentar el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas, y adviértales sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los signos y síntomas de

depresión, cualquier cambio inusual en estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos suicidas, o comportamiento o pensamientos sobre autolesionarse. Indique a los pacientes que informen de inmediato los comportamientos que les preocupan a sus proveedores de atención médica [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

Interferencia con el desempeño cognitivo o motor

Advierta a los pacientes sobre la posibilidad de somnolencia, mareos, confusión, dificultad para concentrarse o efectos visuales, y advierta a los pacientes que no conduzcan ni operen máquinas hasta que hayan adquirido suficiente experiencia con TOPAMAX[®] para evaluar si afecta negativamente su rendimiento mental, motriz o de la visión [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

Incluso al tomar TOPAMAX[®] u otros anticonvulsivos, algunos pacientes con epilepsia seguirán teniendo convulsiones impredecibles. Por lo tanto, aconseje a todos los pacientes que toman TOPAMAX[®] para la epilepsia que tomen las precauciones necesarias al realizar cualquier actividad en la que la pérdida del conocimiento pueda causar un peligro grave para ellos mismos o para quienes los rodean (como nadar, conducir un automóvil, escalar en lugares altos, etc.). Algunos pacientes con epilepsia refractaria deberán evitar estas actividades por completo. Discuta el nivel apropiado de precaución con los pacientes, antes de que los pacientes con epilepsia se involucren en tales actividades.

Toxicidad fetal

Informe a las mujeres embarazadas y en edad fértil que el uso de TOPAMAX[®] durante el embarazo puede causar daño fetal, incluido un mayor riesgo de labio leporino o paladar hendido (hendiduras orales), que ocurren al principio del embarazo antes de que muchas mujeres sepan que están embarazadas. Informe también a los pacientes que los lactantes expuestos a monoterapia de topiramato *en el útero* pueden tener SGA [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. También puede haber riesgos para el feto debido a la acidosis metabólica crónica con el uso de TOPAMAX[®] durante el embarazo [*consulte Advertencias y precauciones (5.7), Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Cuando sea apropiado, asesore a las mujeres embarazadas y en edad fértil sobre opciones terapéuticas alternativas.

Aconseje a las mujeres en edad fértil que no estén planeando un embarazo que utilicen un método anticonceptivo eficaz mientras usan TOPAMAX[®], teniendo en cuenta que existe la posibilidad de que disminuya la eficacia anticonceptiva cuando se usan anticonceptivos que contienen estrógenos con topiramato [*consulte Interacciones farmacológicas (7.4)*].

Recomiende a las pacientes embarazadas que toman TOPAMAX[®] que se inscriban en el Registro de Embarazos de Medicamentos Antiepilepticos de América del Norte (NAAED). El registro está recopilando información sobre la seguridad de los medicamentos antiepilepticos durante el embarazo [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Reacciones cutáneas graves

Informe a los pacientes sobre los signos de reacciones cutáneas graves. Indique a los pacientes que informen inmediatamente a su proveedor de atención médica ante la primera aparición de sarpullido cutáneo [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*].

Hiperamonemia y encefalopatía

Advierta a los pacientes sobre el posible desarrollo de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque la hiperamonemia puede ser asintomática, los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas a nivel de la conciencia o de la función cognitiva con letargo o vómitos. Esta hiperamonemia y encefalopatía pueden desarrollarse con el tratamiento con TOPAMAX[®] solo o con el tratamiento concomitante con TOPAMAX[®] con ácido valproico (VPA).

Indique a los pacientes que se comuniquen con su médico si desarrollan letargo, vómitos o cambios en el estado mental inexplicables [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*].

Cálculos renales

Indique a los pacientes, especialmente a aquellos con factores predisponentes, a mantener una ingesta adecuada de líquidos para minimizar el riesgo de formación de cálculos renales [*consulte Advertencias y precauciones (5.11)*].

Instrucciones para una dosis faltante

Indique a los pacientes que si omiten una dosis única de TOPAMAX[®], deben tomarla lo antes posible. Sin embargo, si un paciente está dentro de las 6 horas de tomar la dosis siguiente, indíquele al paciente que espere hasta entonces para tomar la dosis habitual de TOPAMAX[®], y que no tome la dosis olvidada. Informe a los pacientes que no deben tomar una dosis doble en caso de omitir una dosis. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si se han olvidado más de una dosis.

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC

Gurabo, Puerto Rico 00778

Fabricado para:

Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Titusville, NJ 08560

© 2009 Janssen Pharmaceutical Companies

**GUÍA DEL MEDICAMENTO
TOPAMAX®
(topiramato)
COMPRIMIDOS, para uso oral
TOPAMAX®
(cápsulas de topiramato)
CÁPSULAS PARA ESPOLVOREAR, para uso oral**

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre TOPAMAX?

TOPAMAX puede causar problemas en los ojos. Los problemas oculares graves incluyen:

- cualquier disminución repentina de la visión con o sin dolor y enrojecimiento de los ojos.
- un bloqueo del líquido en el ojo que provoca un aumento de la presión en el ojo (glaucoma de ángulo cerrado secundario).
- Estos problemas oculares pueden provocar una pérdida permanente de la visión si no se tratan.
- Debe llamar a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene algún síntoma ocular nuevo, incluido cualquier problema nuevo con su visión.

TOPAMAX puede causar disminución de la sudoración y aumento de la temperatura corporal (fiebre). Se debe vigilar a las personas, especialmente a los niños, para detectar signos de disminución de la sudoración y fiebre, especialmente en temperaturas altas. Es posible que algunas personas deban ser hospitalizadas por esta afección. Si presenta fiebre alta, fiebre que no desaparece o disminución de la sudoración, llame a su proveedor de atención médica de inmediato.

TOPAMAX puede aumentar el nivel de ácido en sangre (acidosis metabólica). Si no se trata, la acidosis metabólica puede causar huesos frágiles o blandos (osteoporosis, osteomalacia, osteopenia), cálculos renales, puede disminuir la velocidad de crecimiento en los niños y posiblemente dañar a su bebé si está embarazada. La acidosis metabólica puede ocurrir con o sin síntomas.

A veces, las personas con acidosis metabólica:

- se sienten cansadas
- no sienten hambre (pérdida del apetito)
- sienten cambios en los latidos del corazón
- tienen problemas para pensar con claridad

Su proveedor de atención médica debe realizarle un análisis de sangre para medir el nivel de ácido en la sangre antes y durante su tratamiento con TOPAMAX. Si está embarazada, debe hablar con su proveedor de atención médica sobre si tiene acidosis metabólica.

Al igual que otros medicamentos antiepilépticos, TOPAMAX puede causar pensamientos o acciones suicidas en una cantidad muy pequeña de personas, aproximadamente 1 de cada 500. Llame a un proveedor de atención médica de inmediato si presenta cualquiera de estos síntomas, especialmente si son nuevos, empeoran o le preocupan:

- pensamientos sobre el suicidio o la muerte
- intentos de suicidio
- depresión nueva o peor
- ansiedad nueva o peor
- sensación de agitación o intranquilidad
- ataques de pánico
- problemas para dormir (insomnio)
- irritabilidad nueva o peor
- actuar agresivamente, estar enojado o violento
- actuar por impulsos peligrosos
- un aumento extremo de la actividad y el habla (manía)
- otros cambios inusuales en el comportamiento o el estado de ánimo

No deje de tomar TOPAMAX sin antes consultar con su proveedor de atención médica.

- Dejar de tomar TOPAMAX repentinamente puede causar problemas graves.
- Los pensamientos o las acciones suicidas pueden ser causados por otras cosas además de los medicamentos. Si tiene pensamientos o acciones suicidas, su proveedor de atención médica puede buscar otras causas.

¿Cómo puedo estar atento a los primeros síntomas de pensamientos y acciones suicidas?

- Preste atención a cualquier cambio, especialmente cambios repentinos en el estado de ánimo, las conductas, los pensamientos o los sentimientos.
- No deje de asistir a todas las visitas de seguimiento programadas con su proveedor de atención médica.
- Llame a su proveedor de atención médica entre visitas según sea necesario, especialmente si está preocupado por los síntomas.

TOPAMAX puede dañar al feto.

- Si toma TOPAMAX durante el embarazo, su bebé tiene un mayor riesgo de tener defectos de nacimiento llamados labio leporino y paladar hendido. Estos defectos pueden comenzar al principio del embarazo, incluso antes de que sepa que está embarazada.
- El labio leporino y el paladar hendido pueden ocurrir incluso en niños nacidos de mujeres que no están tomando ningún medicamento y no tienen otros factores de riesgo.
- Es posible que existan otros medicamentos para tratar su afección que tengan una menor probabilidad de provocar malformaciones congénitas.
- Todas las mujeres en edad fértil deben hablar con sus proveedores de atención médica sobre el uso de otros tratamientos posibles en lugar de TOPAMAX. Si se toma la decisión de usar TOPAMAX, debe usar un método anticonceptivo eficaz (anticoncepción) a menos que esté planeando quedar embarazada. Debe hablar con su médico sobre el mejor tipo de método anticonceptivo que puede usar mientras esté tomando TOPAMAX.
- Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada mientras esté tomando TOPAMAX. Usted y su proveedor de atención médica decidirán si debe continuar tomando TOPAMAX durante su embarazo.
- Si toma TOPAMAX durante el embarazo, su bebé puede ser más pequeño de lo esperado al nacer. Se desconocen los efectos a largo plazo de esto. Hable con su proveedor de atención médica si tiene preguntas sobre este riesgo durante el embarazo.
- La acidosis metabólica puede tener efectos nocivos en su bebé. Hable con su proveedor de atención médica si TOPAMAX le ha causado acidosis metabólica durante su embarazo.
- Registro de embarazos: Si queda embarazada mientras está tomando TOPAMAX, hable con su proveedor de atención médica acerca de cómo inscribirse en el Registro de Embarazos con Antiepilépticos de América del Norte. Puede inscribirse en este registro por teléfono al 1-888-233-2334. El objetivo de este registro es recopilar información sobre la seguridad de TOPAMAX y otros medicamentos antiepilépticos durante el embarazo.

¿Qué es TOPAMAX?

TOPAMAX es un medicamento con receta que se utiliza:

- para tratar ciertos tipos de convulsiones (convulsiones de inicio parcial y convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias) en adultos y niños mayores de 2 años,
- con otros medicamentos para tratar ciertos tipos de convulsiones (convulsiones de inicio parcial, convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias y convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut) en adultos y niños mayores de 2 años,
- para prevenir las migrañas en adultos y adolescentes de 12 años o más.

Antes de tomar TOPAMAX, informe a su proveedor de atención médica de todas sus afecciones médicas, incluido si:

- tiene o ha tenido depresión, problemas del estado de ánimo o pensamientos o comportamientos suicidas.
- tiene problemas renales, tiene cálculos renales o está recibiendo diálisis renal.
- tiene antecedentes de acidosis metabólica (demasiado ácido en la sangre).
- tiene problemas hepáticos.
- tiene huesos débiles, quebradizos o blandos (osteomalacia, osteoporosis, osteopenia o disminución de la densidad ósea).
- tiene problemas pulmonares o respiratorios.

- tiene problemas oculares, especialmente glaucoma.
- tiene diarrea.
- tiene un problema de crecimiento.
- sigue una dieta alta en grasas y baja en carbohidratos, lo que se denomina dieta cetogénica.
- se va a someter a una cirugía.
- está embarazada o planea quedar embarazada.
- está amamantando o tiene previsto hacerlo. TOPAMAX pasa a la leche materna. Los bebés amamantados pueden tener mucho sueño o diarrea. No se sabe si el TOPAMAX que pasa a la leche materna puede causar otros daños graves a su bebé. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé si toma TOPAMAX.

Comuníquese a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos con receta y de venta libre, las vitaminas o los suplementos naturales. TOPAMAX y otros medicamentos pueden interferir entre sí y provocar efectos secundarios.

En particular, informe a su médico si está tomando:

- Ácido valproico (como DEPAKENE o DEPAKOTE).
- Cualquier medicamento que afecte o disminuya su razonamiento, concentración o coordinación muscular.
- Pastillas anticonceptivas. TOPAMAX puede hacer que sus pastillas anticonceptivas sean menos efectivas. Informe a su proveedor de atención médica si su sangrado menstrual cambia mientras toma píldoras anticonceptivas y TOPAMAX.

Consulte a su proveedor de atención médica si no está seguro de si su medicamento figura en la lista anterior.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista para mostrársela a su proveedor de atención médica o farmacéutico cada vez que reciba un nuevo medicamento. No comience a tomar un nuevo medicamento sin informarle a su proveedor de atención médica.

¿Cómo debo tomar TOPAMAX?

- Tome TOPAMAX exactamente como se lo indiquen.
- Su proveedor de atención médica puede cambiarle la dosis. **No** modifique la dosis sin hablar antes con su proveedor de atención médica.
- Tome los comprimidos de TOPAMAX enteros. **No** mastique los comprimidos. Pueden dejar un sabor amargo.
- Las cápsulas para espolvorear TOPAMAX se pueden tragar enteras o se pueden abrir y espolvorear sobre una cucharadita de comida blanda. Beba líquidos inmediatamente después de ingerir la mezcla de alimentos y medicamentos para asegurarse de que se traguen todos. **No** mastique la mezcla de alimentos y medicamentos.
- **No** guarde ningún medicamento ni mezcla con alimentos para su uso posterior.
- TOPAMAX se puede tomar antes, durante o después de una comida. Beba mucho líquido durante el día. Esto puede ayudar a prevenir los cálculos renales mientras toma TOPAMAX.
- Si toma demasiado TOPAMAX, llame de inmediato a su proveedor de atención médica o vaya a la sala de emergencias más cercana.
- Si olvida una dosis individual de TOPAMAX, tómela tan pronto como pueda. Sin embargo, si está dentro de las 6 horas de tomar la dosis siguiente, espere hasta entonces para tomar la dosis habitual de TOPAMAX, y no tome la dosis olvidada. **No** duplique su dosis. Si ha olvidado más de una dosis, debe llamar a su proveedor de atención médica para que le aconseje.
- **No** deje de tomar TOPAMAX sin antes consultar con su proveedor de atención médica. Dejar de tomar TOPAMAX repentinamente puede causar problemas graves. Si tiene epilepsia y deja de tomar TOPAMAX de forma repentina, es posible que tenga convulsiones que no cesan. Su proveedor de atención médica le dirá cómo dejar de tomar TOPAMAX lentamente.
- Es posible que su proveedor de atención médica le haga análisis de sangre mientras toma TOPAMAX.

¿Qué debo evitar mientras esté tomando TOPAMAX?

- No debe consumir alcohol mientras esté tomando TOPAMAX. TOPAMAX y el alcohol pueden afectarse mutuamente y causar efectos secundarios como somnolencia y mareos.
- No conduzca ni maneje máquinas hasta que sepa cómo le afecta TOPAMAX. TOPAMAX puede ralentizar su pensamiento y sus habilidades motrices, y puede afectar la visión.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TOPAMAX?

TOPAMAX puede provocar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen:

Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre TOPAMAX?”

- **Niveles altos de amoníaco en sangre.** El amoníaco alto en la sangre puede afectar sus actividades mentales, disminuir su estado de alerta, hacer que se sienta cansado o provocar vómitos. Esto ha sucedido cuando toma TOPAMAX con un medicamento llamado ácido valproico (DEPAKENE y DEPAKOTE).
- **Efectos sobre el razonamiento y el estado de alerta.** TOPAMAX puede afectar su forma de pensar y causar confusión, problemas de concentración, atención, memoria o habla. TOPAMAX puede causar depresión o problemas de humor, cansancio y somnolencia.
- **Mareos o pérdida de la coordinación muscular.**
- **Reacciones cutáneas graves.** TOPAMAX puede causar sarpullido grave con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, la nariz, los ojos y los genitales (síndrome de Stevens-Johnson). TOPAMAX también puede causar sarpullido con ampollas y descamación de la piel en gran parte del cuerpo que puede provocar la muerte (necrólisis epidérmica tóxica). Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta sarpullido cutáneo o ampollas.
- **Cálculos renales.** Beba abundante cantidad de líquidos cuando tome TOPAMAX para disminuir sus probabilidades de desarrollar cálculos renales.
- **Baja temperatura corporal.** Tomar Topamax cuando también está tomando ácido valproico puede causar una disminución de la temperatura corporal a menos de 95 °F, o puede causar cansancio, confusión o coma.

Llame al proveedor de atención médica de inmediato si presenta cualquiera de los síntomas anteriores.

Entre los efectos secundarios más frecuentes de TOPAMAX se incluyen los siguientes:

- | | | |
|--|--|--|
| • hormigueo en brazos y piernas (parestesia) | • nerviosismo | • reacciones lentas |
| • no tener hambre | • infección en el tracto respiratorio superior | • dificultad con la memoria |
| • náuseas | • problemas del habla | • dolor en el abdomen |
| • cambio en el sabor de los alimentos | • cansancio | • fiebre |
| • diarrea | • mareos | • visión anormal |
| • pérdida de peso | • sueño/somnolencia | • disminución de la sensación o sensibilidad, especialmente en la piel |

Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de TOPAMAX. Llame al médico para pedir asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede informar la aparición de efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088. También puede informar efectos secundarios a Janssen Pharmaceuticals, Inc., llamando al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736).

¿Cómo debo almacenar TOPAMAX?

- Almacene TOPAMAX Comprimidos a temperatura ambiente entre 59 °F y 86 °F (15 °C y 30 °C).
- Almacene TOPAMAX Cápsulas para espolvorear a o por debajo de 77 °F (25 °C).
- Mantenga TOPAMAX en un recipiente bien cerrado.
- Mantenga TOPAMAX en un lugar seco y alejado de la humedad.

Mantenga TOPAMAX y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de TOPAMAX.

Los medicamentos algunas veces se prescriben para fines distintos a los enumerados en una Guía del medicamento. No use TOPAMAX para tratar una afección para la cual su médico no se lo recetó. No le provea el medicamento TOPAMAX a otras personas, incluso si estas personas presentan los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño.

Puede solicitar al farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre TOPAMAX que se haya redactado para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de TOPAMAX?

Ingrediente activo: topiramato

Ingredientes inactivos:

- **Comprimidos:** cera de carnauba, hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polisorbato 80, almidón pregelatinizado, agua purificada, almidón glicolato de sodio, óxido de hierro sintético y dióxido de titanio.
- **Cápsulas para espolvorear:** tinta farmacéutica negra, acetato de celulosa, gelatina, povidona, lauril sulfato de sodio, monolaurato de sorbitán, esferas de azúcar (sacarosa y almidón) y dióxido de titanio.

Fabricado por: Janssen Ortho LLC, Gurabo, Puerto Rico 00778; Fabricado para: Janssen Pharmaceuticals, Inc., Titusville, NJ 08560

© 2009 Janssen Pharmaceutical Companies

Para obtener más información, visite www.topamax.com o llame al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736).

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado: 06/2020