FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Topamax 25 mg comprimidos recubiertos con película
Topamax 50 mg comprimidos recubiertos con película
Topamax 100 mg comprimidos recubiertos con película
Topamax 200 mg comprimidos recubiertos con película
Topamax dispersable 15 mg cápsulas duras
Topamax dispersable 25 mg cápsulas duras
Topamax dispersable 50 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Topamax 25 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de topiramato.
Topamax 50 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de topiramato.
Topamax 100 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de topiramato.
Topamax 200 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de topiramato.
Topamax dispersable 15 mg: cada cápsula dura contiene 15 mg de topiramato.
Topamax dispersable 25 mg: cada cápsula dura contiene 25 mg de topiramato.
Topamax dispersable 50 mg: cada cápsula dura contiene 50 mg de topiramato.

Excipientes con efecto conocido: también se incluye lactosa monohidrato:

Un comprimido recubierto con película de 25 mg contiene 30,85 mg de lactosa monohidrato
Un comprimido recubierto con película de 50 mg contiene 61,70 mg de lactosa monohidrato
Un comprimido recubierto con película de 100 mg contiene 123,40 mg de lactosa monohidrato
Un comprimido recubierto con película de 200 mg contiene 43,50 mg de lactosa monohidrato

También se incluyen las esferas de azúcar conteniendo no menos de 62,5% y no más del 91,5% de sacarosa:
Cada cápsula dura de 15 mg contiene entre 28,1 y 41,2 mg de sacarosa.
Cada cápsula dura de 25 mg contiene entre 46,8 y 68,6 mg de sacarosa.
Cada cápsula dura de 50 mg contiene 93,7 y 137,2 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

25 mg: comprimidos redondos, blancos, de 6 mm de diámetro y con una leyenda grabada: “TOP” en una cara y en la otra cara “25”.
50 mg: comprimidos redondos, amarillo claro, de 7 mm de diámetro y con una leyenda grabada: “TOP” en una cara y en la otra cara “50”.
100 mg: comprimidos redondos, amarillos, de 9 mm de diámetro y con una leyenda grabada: “TOP” en una cara y en la otra cara “100”.
200 mg: comprimidos redondos, salmón, de 10 mm de diámetro y con una leyenda grabada: “TOP” en una cara y en la otra cara “200”.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cápsula dura.

Descripción del producto
15 mg: Pequeñas esferas entre blancas y blanquecinas en una cápsula de gelatina dura Tamaño 2 con el cuerpo blanco opaco con una leyenda grabada “15 mg” y la tapa transparente con una leyenda grabada “TOP”.
25 mg: Pequeñas esferas entre blancas y blanquecinas en una cápsula de gelatina dura Tamaño 1 con el cuerpo blanco opaco con una leyenda grabada “25 mg” y la tapa transparente con una leyenda grabada “TOP”.
50 mg: Pequeñas esferas entre blancas y blanquecinas en una cápsula de gelatina dura Tamaño 0 con el cuerpo blanco opaco con una leyenda grabada “50 mg” y la tapa transparente con una leyenda grabada “TOP”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Monoterapia en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años de edad con crisis epilépticas parciales con o sin crisis generalizadas secundarias, y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias.

Tratamiento concomitante en niños de 2 o más años de edad, adolescentes y adultos con crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias y para el tratamiento de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.

Topiramato está indicado en el tratamiento profiláctico de la migraña en adultos después de una cuidadosa evaluación de otras posibles alternativas terapéuticas. Topiramato no está indicado para el tratamiento agudo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología
Es recomendable comenzar el tratamiento por una dosis baja seguida de un ajuste hasta conseguir una dosis eficaz. La dosis y el ajuste de dosis deben realizarse en función de la respuesta clínica.

No es necesario controlar las concentraciones de topiramato en plasma para optimizar el tratamiento con Topamax. En raras ocasiones, la adición de topiramato a la fenitoína puede hacer necesario un ajuste de la dosis de fenitoína para conseguir una respuesta clínica óptima. La inclusión o retirada de la fenitoína y carbamazepina en un tratamiento concomitante con Topamax puede requerir un ajuste de la dosis de Topamax.

En pacientes con o sin antecedentes de crisis o epilepsia, se debe realizar la retirada de los fármacos antiepilépticos (FAEs), incluido el topiramato, de forma gradual con el fin de minimizar la posibilidad de crisis epilépticas o de un incremento en la frecuencia de las mismas. En ensayos clínicos, la dosis diaria se fue reduciendo en intervalos semanales de 50-100 mg en adultos con epilepsia y de 25-50 mg en adultos que recibían topiramato a dosis de hasta 100 mg/día para la profilaxis de migraña. En ensayos clínicos con pacientes pediátricos, topiramato fue retirado gradualmente en un periodo de 2-8 semanas.

Monoterapia en epilepsia
General
Cuando se retiran los FAE concomitantes para proceder a la administración de topiramato en monoterapia, se deben tener en cuenta los efectos de este cambio en el control de las crisis. A menos que por motivos de seguridad se requiera una retirada brusca de los FAE concomitantes, se recomienda una discontinuación gradual de aproximadamente un tercio de la dosis concomitante de los FAE cada 2 semanas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cuando se retiran los medicamentos inductores enzimáticos, se incrementarán los niveles de topiramato. Si está clínicamente indicado, puede ser necesaria una disminución de la dosis de Topamax (topiramato).

Adultos
La dosificación y el ajuste de dosis deben realizarse de acuerdo con la respuesta clínica. El ajuste de dosis debe comenzar con 25 mg todas las noches durante 1 semana. Posteriormente, la dosis se deberá aumentar en intervalos de 1 ó 2 semanas en incrementos de 25 ó 50 mg/día, administrados en dos tomas. Si el paciente no es capaz de tolerar el régimen de ajuste, se pueden realizar incrementos menores o a intervalos mayores.

La dosis objetivo inicial para la monoterapia con topiramato en adultos es de 100 mg/día a 200 mg/día dividida en 2 tomas. La dosis diaria máxima recomendada es de 500 mg/día dividida en 2 tomas. Algunos pacientes con formas refractarias de epilepsia han tolerado monoterapia con topiramato a dosis de 1.000 mg/día. Estas recomendaciones de dosificación se refieren a todos los adultos incluyendo los pacientes de edad avanzada en ausencia de alteración renal grave subyacente.

Población pediátrica (niños mayores de 6 años de edad)
La dosificación y el ajuste de dosis en niños deben realizarse en función de la respuesta clínica. El tratamiento en niños mayores de 6 años de edad se debe comenzar con dosis de 0,5-1 mg/kg administrada todas las noches durante la primera semana. Posteriormente, la dosis se debe aumentar a intervalos de 1 ó 2 semanas en incrementos de 0,5 a 1 mg/kg/día, administrada en dos tomas. Si el niño es incapaz de tolerar el régimen de ajuste se pueden realizar incrementos menores o a intervalos mayores.

El rango de dosis objetivo inicial recomendado de topiramato en monoterapia en niños mayores de 6 años de edad es de 100 mg/día dependiendo de la respuesta clínica (aproximadamente 2,0 mg/kg/día en niños de 6-16 años).

Tratamiento concomitante en epilepsia (crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria, crisis tónico clónicas generalizadas primarias o crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut)

Adultos
El inicio del tratamiento deberá comenzar con 25-50 mg, todas las noches durante una semana. Se ha notificado casos de utilización de una dosis de inicio inferior, pero no ha sido estudiada sistemáticamente. Posteriormente, en intervalos semanales o quincenales, se incrementará la dosis en 25-50 mg/día y dividida en dos tomas. Algunos pacientes pueden obtener resultados eficaces con una sola toma al día.

En ensayos clínicos con topiramato como tratamiento adyuvante, se observó que la dosis mínima eficaz es de 200 mg. La dosis diaria habitual es de 200- 400 mg por día, dividida en dos tomas.

Estas recomendaciones de dosis son aplicables a todos los adultos, incluyendo los pacientes en edad avanzada, en ausencia de alteración renal subyacente (ver sección 4.4).

Población pediátrica (niños de 2 o más años de edad)
La dosis diaria total recomendada de Topamax (topiramato) como tratamiento adyuvante es de aproximadamente 5 a 9 mg/kg/día, dividida en dos tomas. El ajuste de la dosis debe comenzar con una dosis de 25 mg (o menos, en función de un intervalo de 1 a 3 mg/kg/día) administrada todas las noches durante la primera semana. Posteriormente, a intervalos de 1 ó 2 semanas, se incrementará la dosis de 1 a 3 mg/kg/día (se administrará dividida en dos tomas), hasta conseguir una respuesta clínica óptima.

Se han estudiado dosis diarias de hasta 30 mg/kg/día y fueron generalmente bien toleradas.

Migraña
Adultos
La dosis diaria total de topiramato recomendada en la profilaxis de la migraña en adultos es de 100 mg/día, dividida en dos tomas. El ajuste de la dosis deberá comenzar con 25 mg diarios, administrados por la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

noche, durante 1 semana. Posteriormente, se aumentará la dosis, a intervalos de 1 semana, en 25 mg/día. Si el paciente no puede tolerar el régimen de ajuste, pueden ampliarse los intervalos de incremento de dosis.

Algunos pacientes pueden experimentar beneficio con una dosis diaria total de 50 mg/día. Hay pacientes que han recibido una dosis diaria total de hasta 200 mg/día. Esta dosis puede ser beneficiosa en algunos pacientes, sin embargo, se recomienda precaución debido a un aumento en la incidencia de reacciones adversas.

Población pediátrica
Topamax (topiramato) no está recomendado para el tratamiento o la prevención de la migraña en niños debido a que no hay datos suficientes sobre su seguridad y eficacia.

Recomendaciones generales de dosificación para Topamax en poblaciones especiales de pacientes
Insuficiencia renal
En pacientes con función renal alterada ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min) topiramato debe administrarse con precaución ya que el aclaramiento plasmático y renal del topiramato están reducidos. Los sujetos con insuficiencia renal conocida pueden necesitar un periodo de tiempo mayor para alcanzar el estado estacionario para cada dosis. Se recomienda la mitad de la dosis de inicio y de mantenimiento habitual (ver sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal terminal, debido a que topiramato se elimina del plasma durante la sesión de hemodiálisis, durante los días en que ésta tenga lugar se debe administrar una dosis suplementaria de Topamax aproximadamente igual a la mitad de la dosis diaria. Este suplemento de la dosis se debe administrar en dosis divididas, al principio y una vez terminada la sesión de hemodiálisis. Esta dosis suplementaria puede variar en función de las características del equipo de hemodiálisis utilizado (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave topiramato debe administrarse con precaución ya que el aclaramiento de topiramato está reducido.

Pacientes de edad avanzada
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada con la función renal intacta.

Niñas y mujeres fértiles
El tratamiento con topiramato deberá comenzar y continuar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia o la migraña.

Deben considerarse opciones terapéuticas alternativas en niñas y mujeres fértiles (con capacidad de gestación). La necesidad de tratamiento con topiramato en estas poblaciones deberá volver a evaluarse al menos una vez por año (ver las secciones 4.3, 4.4 y 4.6).

Forma de administración
Topamax está disponible como comprimidos recubiertos con película y como cápsulas duras, para administración por vía oral. Se recomienda que no se partan los comprimidos recubiertos. La formulación en cápsulas duras es aconsejable para aquellos pacientes que tengan dificultad para tragar los comprimidos, p. ej. pacientes pediátricos y pacientes de edad avanzada.

Las cápsulas duras de Topamax dispersable pueden tragarse enteras o bien pueden abrirse con cuidado y espolvorear su contenido en una pequeña cantidad (una cucharita de café) de comida blanda. Esta mezcla de comida/medicamento debe de tragarse inmediatamente y sin masticar. La mezcla no debe de almacenarse para usos posteriores.

Topamax se puede administrar independientemente de las comidas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Profilaxis de la migraña:
- durante el embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.6).
- en mujeres fértiles que no usan métodos anticonceptivos altamente eficaces (ver las secciones 4.4, 4.5 y 4.6).

Epilepsia:
- durante el embarazo, a menos que no exista un tratamiento alternativo apropiado (ver las secciones 4.4 y 4.6).
- en mujeres fértiles que no usan métodos anticonceptivos altamente eficaces. La única excepción es una mujer para la cual no haya una alternativa apropiada pero que planifica un embarazo y está completamente informada sobre los riesgos de tomar topiramato durante el embarazo (ver las secciones 4.4, 4.5 y 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda un control adecuado en situaciones en las que sea necesaria una retirada rápida de topiramato por motivos médicos (ver sección 4.2).

Como con otros FAEs, con topiramato algunos pacientes pueden experimentar un aumento en la frecuencia de las crisis epilépticas o la aparición de nuevos tipos de crisis epilépticas. Estos fenómenos pueden ser la consecuencia de una sobredosis, un descenso de las concentraciones plasmáticas de otros FAEs usados concomitantemente, una progresión de la enfermedad, o un efecto paradójico.

Es muy importante una hidratación adecuada durante el tratamiento con topiramato. La hidratación puede reducir el riesgo de nefrolitiasis (ver a continuación). Una hidratación adecuada antes y durante actividades tales como ejercicio o exposición a temperaturas cálidas puede reducir el riesgo de reacciones adversas relacionadas con el calor (ver sección 4.8).

Programa de prevención del embarazo
El topiramato puede causar malformaciones congénitas mayores y restricción del crecimiento fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Algunos datos sugieren un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños de madres embarazadas en tratamiento con topiramato (topiramato *in utero*), mientras que otros datos no sugieren tal incremento en el riesgo (ver sección 4.6).

Mujeres fértiles
Las pruebas de embarazo deben realizarse antes de iniciar el tratamiento con topiramato en una mujer fértil.

La paciente debe estar completamente informada y comprender los riesgos relacionados con el uso de topiramato durante el embarazo (ver las secciones 4.3 y 4.6). Esto incluye la necesidad de una consulta con un especialista si la mujer planifica un embarazo para conversar acerca de cambiar a tratamientos alternativos antes de interrumpir los métodos anticonceptivos, y para una consulta oportuna a un especialista en caso de quedarse embarazada o si piensa que puede estar embarazada.

Niñas
Los médicos prescriptores deberán asegurarse de que los padres/cuidadores de niñas que usan topiramato comprendan la necesidad de consultar con un especialista una vez que la niña experimente la menarquia. En ese momento, la paciente y los padres/cuidadores deberán recibir información completa sobre los riesgos debido a la exposición al topiramato *in utero*, y sobre la necesidad de usar métodos anticonceptivos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

altamente eficaces tan pronto como sea relevante. La necesidad de continuar con la terapia con topiramato deberá volver a evaluarse y también deben considerarse opciones alternativas de tratamientos.

Los materiales educativos con respecto a estas medidas están disponibles para profesionales sanitarios y pacientes (o padres/cuidadores). La guía del paciente deberá proporcionarse a todas las mujeres fértiles que usan topiramato y a los padres/cuidadores de niñas. Una tarjeta del paciente se proporciona con el envase de Topamax.

Oligohidrosis
Se ha notificado oligohidrosis (disminución de la sudoración) en asociación con el uso de topiramato. La disminución de la sudoración e hipertermia (aumento de la temperatura corporal) pueden aparecer especialmente en niños pequeños expuestos a temperatura ambiente elevada.

Trastornos del estado de ánimo/depresión
Durante el tratamiento con topiramato se ha observado un aumento de la incidencia de alteraciones del estado de ánimo y depresión.

Intentos de suicidio/ideación suicida
En pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones se ha notificado ideación y comportamiento suicida. En un meta-análisis de ensayos clínicos con FAEs, aleatorizados y controlados con placebo, se ha observado un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para topiramato.

En ensayos clínicos doble ciego, los acontecimientos relacionados con el suicidio (ARS) (ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio) ocurrieron con una frecuencia de 0,5% en los pacientes tratados con topiramato (46 de entre 8.652 pacientes tratados) y una incidencia casi 3 veces mayor que en aquellos tratados con placebo (0,2%; 8 de entre 4.045 pacientes tratados).

Por lo tanto se debe controlar a los pacientes para detectar los signos de ideación y comportamiento suicida y se deberá considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y sus cuidadores) que deben consultar a su médico cuando aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

Reacciones cutáneas graves
Se han notificado reacciones cutáneas graves (Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Tóxica Epidérmica (NTE)) en pacientes que estaban siendo tratados con topiramato (ver sección 4.8). Se recomienda informar a los pacientes sobre los signos de reacciones cutáneas graves. Se debe finalizar el tratamiento con Topamax si se sospecha de SSJ o NTE.

Nefrolitiasis
Algunos pacientes, especialmente aquellos que tienen predisposición a la nefrolitiasis, pueden ver aumentado el riesgo de formación de cálculos renales y de los síntomas y signos asociados como cólico renal, dolor renal o dolor en el costado.

Los factores de riesgo para la nefrolitiasis incluyen antecedentes de cálculos, historial familiar de nefrolitiasis e hipercalciuria (ver a continuación – Acidosis metabólica y secuelas). Ninguno de estos factores de riesgo puede predecir realmente la formación de cálculos durante el tratamiento con topiramato. Además, los pacientes que estén tomando otros medicamentos relacionados con la aparición de nefrolitiasis pueden tener mayor riesgo.

Disminución de la función renal
Topiramato debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min) ya que el aclaramiento renal y plasmático están disminuidos. Para recomendaciones posológicas específicas en pacientes con disminución de la función renal, ver sección 4.2.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Disminución de la función hepática
Topiramato se debe de administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática ya que puede verse disminuido el aclaramiento de topiramato.

Miopía aguda y síndrome de glaucoma de ángulo cerrado secundario
En pacientes que estaban siendo tratados con topiramato se ha notificado un síndrome consistente en miopía aguda asociada con glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un cuadro agudo de disminución de la agudeza visual y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos pueden incluir algunos o todos de los siguientes: miopía, midriasis, estrechamiento de la cámara anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento), desprendimientos coroideos, desprendimientos del epitelio pigmentario de la retina, estrías maculares, y aumento de la presión intraocular. Este síndrome podría estar asociado con un derrame supraciliar que daría como resultado el desplazamiento anterior del cristalino e iris causando glaucoma secundario de ángulo cerrado. Normalmente, los síntomas se presentan en el primer mes de inicio del tratamiento con topiramato. En contraste con el glaucoma primario de ángulo cerrado el cual es raro por debajo de los 40 años, el secundario asociado con topiramato se ha notificado tanto en pacientes pediátricos como en adultos. El tratamiento de este síndrome incluye la discontinuación del tratamiento con topiramato, tan rápido como sea posible de acuerdo con el juicio del médico y las medidas apropiadas para reducir la presión intraocular. Estas medidas generalmente conducen a un descenso de la presión intraocular.

El aumento de la presión intraocular de cualquier etiología, si se deja sin tratar, puede dar lugar a graves secuelas incluyendo la pérdida permanente de visión.

Se debe determinar si los pacientes con antecedentes de trastornos oculares deben ser tratados con topiramato.

Defectos del campo visual
Se han notificado casos de defectos del campo visual independientes de la presión intraocular elevada en pacientes tratados con topiramato. En los ensayos clínicos, la mayoría de estos casos fueron reversibles después de suspender el tratamiento con topiramato. Si se producen defectos del campo visual en cualquier momento durante el tratamiento con topiramato, debe considerarse la posibilidad de suspender el medicamento.

Acidosis metabólica y secuelas
La acidosis metabólica hiperclorémica sin hiato aniónico (es decir, disminución del bicarbonato sérico por debajo del intervalo de referencia normal sin alcalosis respiratoria) está asociada al tratamiento con topiramato. Esta disminución del bicarbonato sérico se debe al efecto inhibidor de topiramato sobre la anhidrasa carbónica renal. Generalmente, el descenso del bicarbonato se produce al principio del tratamiento, aunque puede tener lugar en cualquier momento durante éste. Las disminuciones son generalmente de leves a moderadas (descenso medio de 4 mmol/l con dosis de 100 mg/día o superiores en adultos y con aproximadamente 6 mg/kg/día en pacientes pediátricos). Excepcionalmente, se han observado descensos hasta concentraciones inferiores a 10 mmol/l. Las enfermedades o tratamientos que predispongan a la acidosis (tales como nefropatías, procesos respiratorios graves, status epiléptico, diarrea, cirugías, dieta cetogénica o determinados medicamentos) pueden tener efectos aditivos respecto a la reducción del bicarbonato causada por topiramato.

La acidosis metabólica crónica no tratada aumenta el riesgo de nefrolitiasis y nefrocalcinosis, y puede potencialmente conducir a una osteopenia (ver arriba – Nefrolitiasis).

La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir los índices de crecimiento. Las consecuencias sobre el metabolismo óseo del topiramato no han sido sistemáticamente investigadas en poblaciones adultas. Se realizó un estudio abierto de un año de duración para los pacientes pediátricos de 6 a 15 años de edad (ver sección 5.1).

Dependiendo de las enfermedades subyacentes, durante el tratamiento con topiramato se recomienda una evaluación apropiada incluyendo determinación de las concentraciones séricas de bicarbonato. Si aparecen

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

signos y síntomas (por ejemplo, respiración profunda de Kussmaul, disnea, anorexia, náuseas, vómitos, cansancio excesivo, taquicardia o arritmia) indicativos de acidosis metabólica, se recomienda la determinación de bicarbonato sérico. Si aparece y persiste una acidosis metabólica, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con topiramato (disminuyendo la dosis gradualmente).

Topiramato debe ser utilizado con precaución en pacientes con trastornos o tratamientos que representen un factor de riesgo para la aparición de acidosis metabólica.

Deterioro de la función cognitiva
El deterioro cognitivo en la epilepsia es multifactorial y se puede deber a la etiología subyacente, debido a la epilepsia o al tratamiento antiepiléptico. Existen informes en la bibliografía acerca del deterioro de la función cognitiva en adultos en tratamiento con topiramato que necesitaron la disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento. Sin embargo, los estudios en relación con la respuesta cognitiva en niños tratados con topiramato son insuficientes y su incidencia en este sentido aún está por determinar.

Hiperamonemia y encefalopatía
Se han notificado casos de hiperamonemia con o sin encefalopatía con el tratamiento de topiramato (ver sección 4.8). El riesgo de hiperamonemia con topiramato parece estar relacionado con la dosis. Se ha notificado hiperamonemia con mayor frecuencia cuando topiramato y ácido valproico son utilizados concomitantemente (ver sección 4.5).

En pacientes que desarrollan letargo inexplicable o cambios en su estado mental asociados a topiramato en monoterapia o como tratamiento complementario, se recomienda considerar encefalopatía hiperamonémica y que se controlen los niveles de amoníaco.

Complemento nutricional
Algunos pacientes pueden experimentar pérdida de peso mientras estén en tratamiento con topiramato. Se recomienda controlar la pérdida de peso en los pacientes en tratamiento con topiramato. En pacientes que experimenten una pérdida de peso durante el tratamiento con topiramato se debe considerar la administración de un suplemento dietético o incrementar la ingesta de alimentos.

Intolerancia a la lactosa
Topamax comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Intolerancia a la sacarosa
Topamax dispersable contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de Topamax sobre otros medicamentos antiepilépticos
La adición de Topamax a otros FAEs (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) no tienen ningún efecto clínico significativo sobre sus concentraciones plasmáticas en el estado estacionario, excepto para algún paciente ocasional, en los cuales la adición de Topamax a fenitoína puede dar como resultado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Esto es debido, probablemente, a la inhibición de una isoforma de una enzima polimórfica específica (CYP2C19). Por consiguiente, es recomendable que a los pacientes tratados con fenitoína que muestren síntomas o signos clínicos de toxicidad se les monitoricen los niveles plasmáticos de dicho fármaco.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los resultados de un estudio sobre interacciones farmacocinéticas en pacientes con epilepsia indicaron que la adición de topiramato a lamotrigina no tuvo efecto sobre la concentración plasmática en estado estacionario de lamotrigina con dosis de topiramato de 100 a 400 mg/día. Además, no se produjeron cambios en la concentración plasmática en estado de equilibrio de topiramato durante o después de suspender el tratamiento con lamotrigina (dosis media de 327 mg/día).

Topiramato inhibe la enzima CYP2C19 y puede interferir con otros fármacos metabolizados a través de esta enzima (p. ej. diazepam, imipramina, moclobemida, proguanilo, omeprazol).

Efectos de otros medicamentos antiepilépticos sobre Topamax
Fenitoína y carbamazepina disminuyen las concentraciones plasmáticas de topiramato. La adición o retirada de fenitoína o carbamazepina al tratamiento con Topamax puede provocar la necesidad de un ajuste de la dosis de este último. Este ajuste debe realizarse mediante un ajuste de la dosis que lleve a la obtención del efecto clínico. La incorporación o retirada de ácido valproico no produce ningún cambio clínico significativo sobre las concentraciones plasmáticas de Topamax y, consecuentemente, no es necesario el ajuste de la dosis de Topamax. Los resultados de estas interacciones se resumen en la tabla siguiente:

FAE administrado conjuntamente	Concentración de los FAE	Concentración de Topamax
Fenitoína	↔**	↓
Carbamazepina (CBZ)	↔	↓
Ácido Valproico	↔	↔
Lamotrigina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NE
Primidona	↔	NE

↔ = No tiene efecto sobre la concentración plasmática (cambio ≤ 15%)
** = Las concentraciones plasmáticas aumentan ocasionalmente en algunos pacientes
↓ = Disminuye la concentración plasmática
NE = No estudiado
FAE = Fármaco antiepiléptico

Otras interacciones con medicamentos
Digoxina
En un estudio de dosis única, el área bajo la curva de digoxina en plasma (AUC) disminuyó un 12% debido a la administración concomitante de Topamax. No se ha establecido la importancia clínica de esta observación. Se debe de prestar especial atención a la monitorización rutinaria de los niveles plasmáticos de digoxina cuando se administre o se retire Topamax.

Depresores del Sistema Nervioso Central
No ha sido evaluada en ensayos clínicos la administración concomitante de Topamax con alcohol y otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC). Se recomienda no administrar Topamax concomitantemente con alcohol o con otros medicamentos depresores del SNC.

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)
Con la coadministración de topiramato y la Hierba de San Juan, se puede observar un riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas que resulte en una pérdida de eficacia. No se han realizado estudios clínicos que evalúen esta posible interacción.

Anticonceptivos hormonales sistémicos
En un estudio de interacción farmacocinético en el que se administró Topamax, en ausencia de otra medicación, a dosis entre 50 y 200 mg/día a voluntarias sanas que tomaban un anticonceptivo oral combinado que contenía 1 mg de noretindrona (NET) más 35 µg de etinilestradiol (EE) administrado concomitantemente, no produjo cambios estadísticamente significativos en la exposición media (AUC) de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ninguno de los componentes del anticonceptivo oral. En otro ensayo, 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 adyuvante en epilepsia en pacientes que estaban tomando ácido valproico. En ambos estudios, Topamax (50-200 mg/día en voluntarios sanos y 200-800 mg/día en pacientes con epilepsia) no modificó significativamente la disponibilidad de NET. Aunque se produjo una disminución dosis dependiente en la exposición de EE a dosis entre 200-800 mg/día (en pacientes con epilepsia), no hubo un cambio significativo dosis dependiente en la exposición a EE para dosis de 50-200 mg/día (en voluntarios sanos). No se conoce la significancia clínica de los cambios observados. La posibilidad de una disminución de la eficacia de los métodos anticonceptivos y un aumento del sangrado intermenstrual deben considerarse en pacientes que toman productos anticonceptivos hormonales sistémicos con Topamax. Se les deberá pedir a las pacientes que informen de cualquier cambio en sus patrones de sangrado. La eficacia de los métodos anticopceptivos puede disminuirse en ausencia de sangrado intermenstrual. Se debe aconsejar a las mujeres que usan métodos anticonceptivos hormonales sistémicos que usen también un método de barrera.

Litio
En voluntarios sanos, se observó una reducción (18% de la AUC) en los valores sistémicos del litio durante la administración concomitante de 200 mg/día de topiramato. En pacientes con trastorno bipolar, la farmacocinética del litio no se vió afectada durante el tratamiento con topiramato a dosis de 200 mg/día; sin embargo, se observó un aumento de la exposición sistémica (26% de AUC) tras dosis de topiramato de hasta 600 mg/día. Los niveles de litio deben ser controlados cuando se administre conjuntamente con topiramato.

Risperidona
Los estudios de interacción fármaco-fármaco realizados con dosis únicas en voluntarios sanos y con dosis múltiples en pacientes con trastorno bipolar, dieron lugar a resultados similares. Cuando se administró risperidona (a intervalos de dosis de 1 a 6 mg/día) concomitantemente con topiramato en un rango creciente de dosis de 100, 250 y 400 mg/día hubo una reducción de los valores sistémicos de risperidona (16% y 33% de AUC en estado de equilibrio a las dosis de 250 y 400 mg/día de topiramato, respectivamente). Sin embargo, las diferencias en el AUC para la fracción total activa entre el tratamiento con risperidona sola y el tratamiento en combinación con topiramato no fueron estadísticamente significativas. Se observaron mínimas alteraciones en la farmacocinética de la fracción total activa (risperidona más 9-hidroxirisperidona) y ninguna alteración en la 9-hidroxirisperidona. No se produjeron cambios significativos en los valores sistémicos de la fracción total activa de risperidona o del topiramato. Los efectos adversos se comunicaron más frecuentemente cuando topiramato fue añadido al tratamiento existente con risperidona (1-6 mg/día) que antes de la introducción del topiramato (250-400 mg/día) (90% y 54% respectivamente). Los EAs reportados más frecuentemente con topiramato al ser añadido al tratamiento con risperidona fueron: somnolencia (27% y 12%), parestesias (22% y 0%) y náuseas (18% y 9% respectivamente).

Hidroclorotiazida (HCTZ)
En un estudio sobre interacciones farmacológicas realizado en voluntarios sanos se evaluaron las farmacocinéticas en estado estacionario de HCTZ (25 mg cada 24 horas) y topiramato (96 mg cada 12 horas) administrados solos y de forma concomitante. Los resultados de este estudio indican que la C_{max} de topiramato aumentó en un 27% y que el AUC aumentó en un 29% al añadir HCTZ a topiramato. La relevancia clínica de este cambio es desconocida. La adición de HCTZ al tratamiento con topiramato puede requerir un ajuste de la dosis de topiramato. La farmacocinética en estado estacionario de HCTZ no se vio afectada significativamente por la administración concomitante de topiramato. Los resultados clínicos de laboratorio muestran una disminución de los niveles plasmáticos de potasio tras la administración de topiramato o HCTZ, y que fue mayor al administrar HCTZ y topiramato en combinación.

Metformina
Un estudio de interacción farmacocinética realizado en voluntarios sanos evaluó la farmacocinética en estado de equilibrio de topiramato y metformina en plasma cuando metformina fue administrada sola y simultáneamente con topiramato. Los resultados de este estudio indicaron que la C_{max} y la AUC_{0-12h} media de metformina aumentaron en un 18% y 25% respectivamente, mientras que la media del CL/F disminuyó

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

en un 20%, al administrarse metformina conjuntamente con topiramato. Topiramato no modificó el t_{max} de metformina. La relevancia clínica del efecto de topiramato sobre la farmacocinética de metformina no ha sido establecida. El aclaramiento plasmático de topiramato parece verse reducido cuando se administra con metformina. Se desconoce la magnitud del cambio del aclaramiento. No está clara la relevancia clínica del efecto de la metformina sobre la farmacocinética de topiramato.

Se recomienda una vigilancia estrecha del control de la diabetes cuando se introduzca o suspenda un tratamiento con Topamax en pacientes tratados con metformina.

Pioglitazona
En un estudio sobre interacciones farmacológicas realizado en voluntarios sanos se evaluaron las farmacocinéticas en estado estacionario de topiramato y pioglitazona administrados solos y de forma concomitante. Se observó una disminución del 15% del $AUC_{\tau,ee}$ de pioglitazona sin alteración de la $C_{max,ee}$. Este resultado no fue estadísticamente significativo. Además, se observaron disminuciones del 13% y el 16% de la $C_{max,ee}$ y el $AUC_{\tau,ee}$, respectivamente, del hidroximetabolito activo, así como una disminución del 60% de la $C_{max,ee}$ y el $AUC_{\tau,ee}$ del cetometabolito activo. Tampoco se conoce la relevancia de estos resultados. Al añadir Topamax al tratamiento con pioglitazona, o al añadir pioglitazona al tratamiento con Topamax, debe prestarse especial atención a la vigilancia habitual de los pacientes para conseguir un control adecuado de su diabetes.

Glibenclamida
En un estudio de interacción fármaco-fármaco realizado en pacientes con diabetes tipo 2 se evaluó la farmacocinética en estado estacionario de glibenclamida (5 mg/día) sola y administrada concomitantemente con topiramato (150 mg/día). Se produjo una reducción del AUC_{24} de glibenclamida de un 25% durante la administración de topiramato. También se redujeron los valores sistémicos de los metabolitos activos, 4-*trans*-hidroxi-gliburida (M1) y 3-*cis*-hidroxi-gliburida (M2), entre un 13% y un 15%, respectivamente. La farmacocinética en estado estacionario de topiramato no se vio afectada por la administración concomitante de glibenclamida.

Cuando se añade topiramato al tratamiento con glibenclamida o se añade glibenclamida al tratamiento con topiramato, debe prestarse especial atención a los seguimientos periódicos de control de la diabetes en estos pacientes.

Otras formas de interacción
Agentes que predisponen a la nefrolitiasis
Topamax, cuando se utiliza concomitantemente con otros agentes que predispongan a la nefrolitiasis, puede aumentar el riesgo de que ésta se produzca. Durante el tratamiento con Topamax se debe evitar administrar estos agentes, ya que pueden crear un entorno fisiológico que aumente el riesgo de formación de cálculos.

Ácido Valproico
La administración concomitante de topiramato y ácido valproico ha sido asociada con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cualquiera de los medicamentos solos. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos disminuyen con la retirada de cualquiera de los dos medicamentos (ver sección 4.4 y sección 4.8). Esta reacción adversa no es debido a una interacción farmacocinética.

Se ha notificado hipotermia, definida como un descenso involuntario de la temperatura corporal a <35ºC, en asociación con el uso concomitante de topiramato y ácido valproico (ACV) ambos junto con hiperamonemia y en ausencia de hiperamonemia. En pacientes que utilizan concomitantemente topiramato y valproato este efecto adverso puede aparecer después de iniciar el tratamiento con topiramato o tras aumentar la dosis diaria de topiramato.

Warfarina
Se ha notificado una disminución del tiempo de protrombina/índice internacional normalizado (TP/INR) en pacientes tratados con topiramato en combinación con warfarina. Por tanto, se debe vigilar estrechamente el INR en los pacientes tratados concomitantemente con topiramato y warfarina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estudios farmacocinéticos adicionales sobre interacciones medicamentosas
Se han realizado estudios clínicos farmacocinéticos para evaluar las posibles interacciones farmacológicas entre topiramato y otros agentes. Los cambios en la C_{max} o el AUC como resultado de las interacciones se resumen a continuación. En la segunda columna (concentración del fármaco concomitante) se describe el efecto sobre la concentración del fármaco concomitante mencionado en la primera columna al añadir topiramato. En la tercera columna (concentración de topiramato) describe cómo la administración conjunta de un fármaco mencionado en la primera columna modifica la concentración de topiramato.

Resumen de los resultados de los estudios clínicos farmacocinéticos adicionales sobre interacciones medicamentosas		
Fármaco concomitante	**Concentración del Fármaco Concomitante[a]**	**Concentración de Topiramato[a]**
Amitriptilina	↔ aumento del 20% de la C_{max} el AUC del metabolito nortriptilina	NE
Dihidroergotamina (oral y subcutánea)	↔	↔
Haloperidol	↔ aumento del 31% del AUC del metabolito reducido	NE
Propranolol	↔ aumento del 17% de la C_{max} de 4-OH propranolol (TPM 50 mg cada 12 h)	aumento del 9% y 16% de la C_{max}, aumento del 9 y 17% del AUC (40 y 80 mg propranolol cada 12h, respectivamente)
Sumatriptán (oral y subcutáneo)	↔	NE
Pizotifeno	↔	↔
Diltiazem	25% de disminución del AUC de diltiazem y un 18% de disminución en DDA, y ↔ para NDD*	20% de aumento en el AUC
Venlafaxina	↔	↔
Flunarizina	16% de aumento en AUC (TPM 50 mg cada 12h)[b]	↔

[a] = Los valores en % son los cambios en la C_{max} o el AUC con el tratamiento concomitante con respecto a la monoterapia
↔ = Sin efecto sobre la C_{max} y el AUC (cambio ≤ 15 %) del compuesto original
NE = No estudiado
*DDA= diltiazem desacetilado, NDD=N-dimetil diltiazem.
[b] = El AUC de Flunarizina aumentó un 14% en los sujetos que tomaron flunarizina sola. El aumento de la exposición puede ser atribuido a la acumulación sistémica del fármaco hasta que se alcanza el estado estacionario.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos (FAE) en general
Los especialistas deberán aconsejar a las mujeres fértiles, y especialmente las mujeres que planifican un embarazo y aquellas que están embarazadas con respecto a los riesgos potenciales al feto, causados tanto por las convulsiones como por el tratamiento antiepiléptico.
La necesidad de tratamiento con FAE deberá revisarse cuando una mujer planifique quedarse embarazada. En mujeres que reciben tratamiento para la epilepsia, debe evitarse una interrupción repentina de la terapia con FAE dado que esto puede provocar convulsiones que podrían tener consecuencias graves para la mujer

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

y el feto. Es preferible la monoterapia cada vez que sea posible porque la terapia con varios FAE podría asociarse con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de los antiepilépticos asociados.

Riesgo relacionado con topiramato
El topiramato es teratogénico en ratones, ratas y conejos (ver sección 5.3). En ratas, topiramato atraviesa la barrera placentaria.

En humanos, el topiramato atraviesa la placenta y se ha notificado de concentraciones similares en el cordón umbilical y en la sangre materna.

Los datos clínicos que surgen de registros de embarazo indican que los recién nacidos de madres embarazadas en tratamiento con topiramato (topiramato *in utero*) en monoterapia tienen:

Malformaciones congénitas mayores y restricción del crecimiento fetal
- Un mayor riesgo de malformaciones congénitas (particularmente labio leporino y paladar hendido, hipospadias y anomalías relacionadas con diversos sistemas corporales) después de la exposición durante el primer trimestre. Los datos del registro norteamericano de embarazos con medicamentos antiepilépticos para el topiramato en monoterapia demostraron una prevalencia aproximadamente 3 veces mayor de malformaciones congénitas (4,3 %), en comparación con el grupo de referencia que no toma FAE (1,4 %). Los datos de un estudio observacional de registro basado en la población proveniente de los países nórdicos demostraron una prevalencia aproximada de 2 a 3 veces mayor de malformaciones congénitas mayores (hasta un 9,5 %), en comparación con el grupo de referencia que no toma FAE (3,0 %). Además, los datos de otros estudios indican que, en comparación con la monoterapia, existe un mayor riesgo de efectos teratogénicos asociados con el uso de FAE en terapias combinadas. El riesgo se ha informado como dependiente de la dosis; se observaron efectos a todas las dosis. En mujeres tratadas con topiramato que hayan tenido un hijo con una malformación congénita, parece haber un mayor riesgo de malformaciones en embarazos subsiguientes al estar expuestas al topiramato.
- Una mayor prevalencia de peso bajo al nacer (< 2 500 gramos) en comparación con el grupo de referencia.
- Una mayor prevalencia de ser pequeño para la edad gestacional (SGA por sus siglas en inglés; lo que se define como un peso al nacer por debajo del percentil 10, corregido por su edad gestacional, estratificado por sexo). En el registro norteamericano de embarazos con medicamentos antiepilépticos, el riesgo de SGA en hijos de mujeres que reciben topiramato fue del 18 % en comparación con el 5 % en hijos de mujeres sin epilepsia que no reciben un FAE. Las consecuencias a largo plazo de los hallazgos de SGA no pudieron determinarse.

Trastornos del desarrollo neurológico
- Los datos provenientes de dos estudios observacionales de registro basados en la población realizados en prácticamente el mismo conjunto de datos proveniente de los países nórdicos sugieren que puede existir una prevalencia de 2 a 3 veces mayor de trastornos del espectro autista, discapacidades intelectuales o trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en casi 300 hijos de madres con epilepsia y embarazadas en tratamiento con topiramato (topiramato *in utero*), en comparación con los hijos de madres con epilepsia no expuestas a un FAE. Un tercer estudio observacional de cohortes proveniente de EE. UU. no sugirió un aumento en la incidencia acumulativa de estos desenlaces hasta los 8 años de edad en aproximadamente 1 000 hijos de madres con epilepsia y embarazadas en tratamiento con topiramato (topiramato *in utero*), en comparación con los hijos de madres con epilepsia no expuestas a un FAE.

Indicación para la epilepsia
- El topiramato está contraindicado durante el embarazo, a menos que no exista un tratamiento alternativo apropiado (ver las secciones 4.3 y 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- La mujer debe estar completamente informada y comprender los riesgos de usar el topiramato durante el embarazo. Esto incluye una conversación sobre los riesgos para el embarazo de la epilepsia no controlada.
- Si una mujer planifica quedarse embarazada, deben hacerse esfuerzos por cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de interrumpir los métodos anticonceptivos.
- Si una mujer se queda embarazada al tomar topiramato, deberá ser remitida oportunamente a un especialista para volver a evaluar el tratamiento con topiramato y considerar opciones alternativas de tratamiento.
- Si se usa el topiramato durante el embarazo, la paciente deberá remitirse a un especialista para evaluación y asesoría con respecto al embarazo expuesto. Debe realizarse una monitorización prenatal cuidadosa.

Indicación para profilaxis para la migraña
Topiramato está contraindicado durante el embarazo (ver secciones 4.3 y 4.5).

Mujeres fértiles (todas las indicaciones)
El topiramato está contraindicado en mujeres fértiles que no usan métodos anticonceptivos altamente eficaces. La única excepción es una mujer con epilepsia para la cual no haya una alternativa apropiada pero que planifica un embarazo y está completamente informada sobre los riesgos de tomar topiramato durante el embarazo (ver las secciones 4.4, 4.5 y 4.6).

Se debe usar al menos un método anticonceptivo altamente eficaz (tal como un dispositivo intrauterino) o dos métodos anticonceptivos complementarios incluido un método de barrera (ver las secciones 4.3, 4.4 y 4.5) durante el tratamiento y durante el menos 4 semanas después de interrumpir el tratamiento con Topamax.

Deben considerarse opciones terapéuticas alternativas en mujeres fértiles.

Las pruebas de embarazo deben realizarse antes de iniciar el tratamiento con topiramato en una mujer fértil.

La paciente debe estar completamente informada y comprender los riesgos relacionados con el uso de topiramato durante el embarazo. Esto incluye la necesidad de una consulta con un especialista si la mujer planifica un embarazo y para una consulta oportuna a un especialista en caso de quedarse embarazada o si piensa que puede estar embarazada y está tomando topiramato.

Para mujeres con epilepsia, los riesgos de la epilepsia no controlada para el embarazo también deben tenerse en cuenta (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Para las niñas (ver sección 4.4).

Lactancia
Estudios en animales han mostrado que topiramato se excreta en la leche. La eliminación de topiramato en la leche materna no ha sido evaluada en estudios controlados. Observaciones limitadas en pacientes sugieren que topiramato se elimina de forma importante a través de la leche humana. Los efectos que se han observado en recién nacidos lactantes / niños lactantes de madres tratadas incluyen diarrea, somnolencia, irritabilidad y aumento de peso inadecuado. Por lo tanto, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con topiramato tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con topiramato para la mujer (ver sección 4.4).

Fertilidad
Los estudios en animales no revelaron alteración de la fertilidad causada por topiramato (ver sección 5.3). No se ha establecido el efecto del topiramato sobre la fertilidad humana.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Topamax sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es pequeña o moderada. Topiramato actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir somnolencia, mareos y otros síntomas relacionados. También puede causar alteraciones visuales y/o visión borrosa. Estas reacciones adversas pueden ser peligrosas a la hora de conducir vehículos o de manejar maquinaria, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

4.8. Reacciones adversas

La seguridad de topiramato fue evaluada a partir de una base de datos de ensayos clínicos que incluía a 4.111 pacientes (3.182 con topiramato y 929 con placebo) que participaron en 20 ensayos clínicos doble ciego y 2.847 pacientes que participaron en 34 ensayos clínicos abiertos, respectivamente, para topiramato como terapia adyuvante de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, crisis de inicio parcial, crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, monoterapia en epilepsia diagnosticada recientemente o de novo, o profilaxis de migraña. La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas en cuanto a gravedad. Las reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos, y durante la experiencia post-comercialización (indicada mediante "*") están listadas en la Tabla 1 según su incidencia en ensayos clínicos. Las frecuencias asignadas son las siguientes:

Muy frecuentes	≥1/10
Frecuentes	≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes	≥1/1.000 a <1/100
Raras	≥1/10.000 a <1/1.000
No conocidas	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

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

Tabla 1: Reacciones Adversas con topiramato

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Rara**	**No conocidas**
Infecciones e infestaciones	nasofaringi-tis*				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		anemia	leucopenia, trombocitopenia linfadenopatía, eosinofilia	neutropenia*	
Trastornos del sistema inmunológico		hipersensibilidad			edema alérgico*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		anorexia, pérdida del apetito	acidosis metabólica, hipopotasemia, aumento del apetito, polidipsia	acidosis hiperclorémi-ca, hiperamonem ia*, encefalopatía hiperamoném	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 1: Reacciones Adversas con topiramato					
Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Rara**	**No conocidas**
				ica*	
Trastornos psiquiátricos	depresión	bradifrenia, insomnio, trastorno en la expresión del lenguaje, ansiedad, estado confusional, desorientación, agresividad, alteraciones del ánimo, agitación, cambios bruscos del humor, humor depresivo, cólera, comportamiento anormal	ideación suicida, intentos de suicidio, alucinación, trastornos psicóticos, alucinación auditiva, alucinación visual, apatía, ausencia de diálogo/conversación espontáneo, trastornos del sueño, labilidad emocional, disminución de la líbido, inquietud, llanto, disfemia, euforia, paranoia, perseverancia, ataques de pánico, lagrimeo, trastornos en la lectura, insomnio de inicio, afectividad plana, pensamientos anormales, pérdida de la libido, decaimiento, insomnio medio, perturbación, despertar temprano por la mañana, reacción con pánico, exaltación del estado de ánimo	manía, trastornos de pánico, sentimientos de desespera-ción*, hipomanía	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 1: Reacciones Adversas con topiramato					
Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Rara**	**No conocidas**
Trastornos del sistema nervioso	parestesias, somnolencia, mareo	alteración en la atención, deterioro de la memoria, amnesia, trastorno cognitivo, deterioro mental, deterioro de las habilidades psicomotoras, convulsión, coordinación anormal, temblores, letargia, hipoestesia, nistagmo, disgeusia, trastorno del equilibrio, disartria, temblor de acción, sedación	nivel de consciencia reducido, convulsiones de gran mal, alteración del campo visual, convulsiones parciales complejas, trastorno del lenguaje, hiperactividad psicomotora, síncope, trastorno sensorial, babear, hipersomnio, afasia, lenguaje repetitivo, hipocinesia, discinesia, mareo postural, baja calidad del sueño, sensación de quemazón, pérdida sensorial, parosmia, síndrome cerebeloso, disestesia, hipogeusia, estupor, aturdimiento, aura, ageusia, disgrafia, disfasia, neuropatía periférica, presíncope, distonía, formicación	apraxia, trastorno del ritmo circadiano del sueño, hiperestesia, hiposmia, anosmia, temblor esencial, acinesia, falta de respuesta a estímulos	
Trastornos oculares		visión borrosa, diplopía, alteración visual	reducción de la agudeza visual, escotoma, miopía*, sensación anormal en el ojo*, ojo seco, fotofobia, blefarospasmo, aumento del lagrimeo, fotopsia, midriasis, presbicia	ceguera unilateral, ceguera transitoria, glaucoma, trastornos de la acomodación, alteración visual de la percepción de la profundidad, escotoma	glaucoma de ángulo estrecho*, maculopatía*, trastorno del movimiento ocular*, edema conjuntival*, uveítis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 1: Reacciones Adversas con topiramato					
Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Rara**	**No conocidas**
				centelleante, edema palpebral*, ceguera nocturna, ambliopía	
Trastornos del oído y del laberinto		vértigo, tinitus, dolor en el oído	sordera, sordera unilateral, sordera neurosensorial, desacomodo auditivo, deterioro auditivo		
Trastornos cardíacos			bradicardia, bradicardia sinusal, palpitaciones		
Trastornos vasculares			hipotensión, hipotensión ortostática, rubor, sofoco	fenómeno de Raynaud	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea, epistaxis, congestión nasal, rinorrea, tos*	disnea **de esfuerzo**, hipersecreción del seno paranasal, disfonía		
Trastornos gastrointestinales	náuseas, diarrea	vómitos, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, dispepsia, dolor abdominal, boca seca, malestar del estómago, parestesia oral, gastritis, malestar abdominal	pancreatitis, flatulencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor en la parte inferior del abdomen, hipoestesia oral, sangrado gingival, distensión abdominal, malestar epigástrico, dolor a la palpación abdominal, hipersecreción salivar, dolor oral, mal aliento, glosodinia		
Trastornos hepatobiliares				hepatitis Insuficiencia hepática	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 1: Reacciones Adversas con topiramato					
Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Rara**	**No conocidas**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		alopecia, exantema, prurito	anhidrosis, hipoestesia facial, urticaria, eritema, prurito generalizado, exantema macular, decoloración de la piel, dermatitis alérgica, hinchazón de la cara	síndrome de Stevens-Johnson*, eritema multiforme*, olor anormal de la piel, edema periorbital*, urticaria localizada	necrólisis tóxica epidérmica*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		artralgia, espasmos musculares, mialgia, calambres musculares, debilidad muscular, dolor en el pecho músculo-esquelético	inflamación de las articulaciones*, rigidez musculo-esquelética, dolor en el flanco, fatiga muscular	molestia en los miembros*	
Trastornos renales y urinarios		nefrolitiasis, polaquiuria, disuria, nefrocalcinosis*	cálculos urinarios, incontinencia urinaria, hematuria, incontinencia, urgencia en la micción, cólicos renales, dolor renal	cálculos en la uretra, acidosis tubular renal*	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			disfunción eréctil, disfunción sexual		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga	pirexia, astenia, irritabilidad, alteración en el modo de andar, malestar general, malestar	hipertermia, sed, síndrome gripal*, inercia, frigidez periférica, sensación de borrachera, nerviosismo	edema facial	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 1: Reacciones Adversas con topiramato					
Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Rara**	**No conocidas**
Exploraciones complementarias	disminu-ción del peso	aumento de peso*	presencia de cristales en orina, resultado anómalo de la prueba de la **marcha**, disminución del recuento de leucocitos, aumento de los enzimas hepáticos	disminución del bicarbonato en sangre	
Circunstancias sociales			dificultad de aprendizaje		

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

Malformaciones congénitas y restricciones en el crecimiento fetal (ver las secciones 4.4 y 4.6).

Población pediátrica

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

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

Las reacciones adversas que fueron notificadas en niños pero no en adultos en ensayos clínicos doble ciego controlados incluyen:

- Eosinofilia
- Hiperactividad psicomotora
- Vértigo
- Vómitos
- Hipertermia
- Pirexia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Dificultad de aprendizaje

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

Han sido notificados casos de sobredosis con topiramato. Los síntomas y signos incluyeron convulsiones, somnolencia, trastornos del habla, visión borrosa, diplopía, actividad mental alterada, letargia, coordinación anormal, estupor, hipotensión, dolor abdominal, agitación, mareo y depresión. En la mayoría de los casos, las consecuencias clínicas no fueron graves, pero se han notificado muertes debidas a sobredosis por múltiples medicamentos incluyendo topiramato.

La sobredosis por topiramato puede dar lugar a acidosis metabólica grave (ver sección 4.4).

Tratamiento

En caso de sobredosis, se debe suspender topiramato y administrar un tratamiento general de soporte hasta que la toxicidad clínica haya sido disminuida o resuelta. El paciente debe mantenerse bien hidratado. La hemodiálisis se presenta como una medida eficaz para eliminar topiramato del organismo. Pueden tomarse también otras medidas según criterio médico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX11.

Topiramato está clasificado como un monosacárido sulfamato-sustituido. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual topiramato ejerce su efecto anticonvulsivante y profiláctico de la migraña. Mediante estudios electrofisiológicos y bioquímicos en cultivos de neuronas se han identificado tres propiedades de topiramato que pueden contribuir a su actividad antiepiléptica.

El topiramato bloqueó de forma tiempo dependiente los potenciales de acción provocados repetidamente por una despolarización sostenida de las neuronas lo que sugiere una acción bloqueadora de los canales de sodio estado-dependientes. Topiramato aumenta la actividad del γ-aminobutirato (GABA) en los receptores $GABA_A$, e intensifica la capacidad del GABA de inducir un flujo de iones cloruro en las neuronas, de lo que se deduce que el topiramato potencia la actividad inhibitoria de este neurotransmisor.

Este efecto no es contrarrestado por el flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas, tampoco el topiramato aumenta la duración del tiempo que permanece abierto el canal, lo que diferencia al topiramato de los barbitúricos que modulan los receptores $GABA_A$.

Debido al perfil antiepiléptico del topiramato, que difiere sustancialmente del de las benzodiazepinas, puede modular un subtipo de receptores $GABA_A$ que no son sensibles a las benzodiazepinas. Topiramato antagoniza la capacidad del kainato de activar el receptor excitatorio del aminoácido (glutamato) subtipo AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4 propiónico) / kainato, pero no parece tener efecto sobre la actividad del N-metil-D-aspartato (NMDA) en los receptores del subtipo NMDA. Estos efectos del topiramato son dependientes de la concentración en un intervalo entre 1 µM y 200 µM, con una actividad mínima observada entre 1 µM y 10 µM.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Además, topiramato inhibe algunos isoenzimas de la anhidrasa carbónica. Este efecto farmacológico es mucho más débil que el de la acetazolamida, un conocido inhibidor de la anhidrasa carbónica, y por tanto no cabe pensar que sea un componente importante de la actividad antiepiléptica del topiramato.

En estudios en animales, topiramato presenta una actividad anticonvulsivante en ratas y ratones sometidos al test crisis por electrochoque (MES) y es efectivo en modelos de epilepsia de roedores, que incluyen crisis tónicas y ausencias en ratas con epilepsia espontánea (SER) y crisis tónicas y clónicas inducidas en ratas mediante extirpación de la amígdala o por isquemia global. Topiramato es sólo débilmente efectivo en el bloqueo de crisis clónicas inducidas por el antagonista del receptor $GABA_A$, pentilenetetrazol.

Estudios en ratones que reciben tratamiento concomitante con topiramato y carbamazepina o fenobarbital, muestran actividad anticonvulsivante sinérgica, mientras que la combinación con fenitoína muestra una actividad anticonvulsivante aditiva. En ensayos adecuadamente controlados de tratamiento adyuvante, no se ha demostrado una correlación entre las concentraciones plasmáticas del topiramato y su eficacia clínica. No se ha demostrado evidencia de tolerancia en el hombre.

Ausencia de crisis epilépticas
Se llevaron a cabo dos estudios de un solo brazo de tratamiento con una muestra pequeña de pacientes en niños con edades comprendidas entre 4-11 años (CAPSS-326 y TOPAMAT-ABS-001). Uno incluyó 5 niños y el otro 12 niños antes de que terminara anticipadamente debido a la ausencia de respuesta terapéutica. Las dosis utilizadas en estos estudios fueron hasta 12 mg/kg en el estudio TOPAMAT-ABS-001 y un máximo de la dosis inferior de 9 mg/kg/día o 400 mg/día en el estudio CAPSS-326. Estos estudios no proporcionan una evidencia suficiente para llegar a una conclusión en relación a la eficacia o seguridad en la población pediátrica.

Tratamiento en monoterapia en pacientes de 6 a 15 años de edad con epilepsia nueva o reciente
Se realizó un estudio abierto de un año de duración en pacientes pediátricos de 6 a 15 años de edad que incluyó a 63 sujetos con epilepsia reciente o de nueva aparición, para evaluar los efectos de topiramato (28 sujetos) frente al levetiracetam en el crecimiento, desarrollo y mineralización ósea. Se observó un crecimiento continuo en ambos grupos de tratamiento, pero el grupo de topiramato mostró reducciones estadísticamente significativas en el cambio medio anual con respecto a la situación basal en el peso corporal y densidad mineral ósea en comparación con el grupo de levetiracetam. Una tendencia similar se observó también en la altura y la velocidad de crecimiento pero no fue estadísticamente significativa. Los cambios relacionados con el desarrollo no fueron clínicamente significativos ni limitaron el tratamiento. No se pueden excluir otros factores de confusión.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los comprimidos recubiertos con película y las cápsulas duras son formulaciones bioequivalentes.

El perfil farmacocinético del topiramato en comparación con otros FAEs muestra una larga semi-vida plasmática, una farmacocinética lineal, con un predominio del aclaramiento renal, ausencia de unión a proteínas significativa y ausencia de metabolitos activos clínicamente relevantes.

Topiramato no es un inductor potente de los enzimas que metabolizan el fármaco, se puede administrar con independencia de las comidas y no es necesario una monitorización rutinaria de las concentraciones plasmáticas de topiramato. Durante los ensayos clínicos, no se observó una relación clara entre las concentraciones plasmáticas y la eficacia o los efectos adversos.

Absorción
Topiramato se absorbe bien y rápidamente. Después de la administración oral de 100 mg de topiramato a sujetos sanos, el pico medio de la concentración plasmática (C_{max}) de 1,5 µg/ml se alcanzó a las 2-3 horas (T_{max}).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En función de los datos de radioactividad recuperada en la orina, la absorción media completa de 100 mg de topiramato C^{14}, fue de al menos un 81%. El efecto de la alimentación sobre la biodisponibilidad de topiramato no es clínicamente significativo.

Distribución
Generalmente el 13-17% del topiramato se une a proteínas plasmáticas. Se ha observado un lugar de unión para topiramato en/sobre los eritrocitos de baja capacidad y que se satura a concentraciones plasmáticas por encima de 4 µg/ml. El volumen de distribución varía en relación inversa a la dosis. El volumen medio de distribución aparente es de 0,80 a 0,55 l/kg, para una dosis única en un intervalo de 100 a 1.200 mg. Se detectó un efecto sobre el volumen de distribución relacionado con el sexo, con valores para las mujeres en torno a un 50% del de los varones. Esto se atribuye a un mayor porcentaje de grasa corporal en las mujeres y no tiene consecuencias clínicas.

Biotransformación
Topiramato, en voluntarios sanos, no se metaboliza extensamente, (≈ 20%). Se metabolizó hasta un 50% en pacientes que reciben medicación antiepiléptica concomitante, con inductores conocidos de los enzimas que metabolizan el fármaco. Se han aislado, caracterizado, e identificado en plasma, orina y heces de humanos, seis metabolitos, formados mediante procesos de hidroxilación, hidrólisis y glucuronidación. Cada metabolito representa menos del 3% del total de la radioactividad excretada después de la administración de topiramato C^{14}. Dos metabolitos que mantenían la estructura principal del topiramato fueron ensayados y se vio que tenían poca o ninguna actividad anticonvulsivante.

Eliminación
En humanos la principal vía de eliminación del topiramato inalterado y sus metabolitos es la renal (por lo menos el 81% de la dosis). Aproximadamente el 66% de la dosis de ^{14}C-topiramato se excreta inalterada en la orina en los cuatro primeros días. Después de una administración de 50 mg y 100 mg dos veces al día, la media del aclaramiento renal fue, aproximadamente, de 18 ml/min y 17 ml/min, respectivamente. Está demostrado que se produce una reabsorción tubular renal de topiramato. Está avalado por estudios realizados en ratas, en donde el topiramato se administró concomitantemente con probenecid y se observó un aumento significativo del aclaramiento renal del topiramato. En general, el aclaramiento plasmático, en humanos es de aproximadamente 20 a 30 ml/min después de la administración oral.

Linealidad/no-linealidad
Las concentraciones plasmáticas de topiramato muestran muy poca variabilidad interindividual y por tanto se puede predecir su farmacocinética. La farmacocinética de topiramato es lineal con un aclaramiento plasmático que permanece constante y un área bajo la curva de concentración plasmática que aumenta de forma proporcional con las dosis para un intervalo de dosis única oral de 100 a 400 mg, en pacientes sanos. Los pacientes con una función renal normal pueden tardar entre 4 y 8 días en alcanzar la concentración plasmática en estado estacionario. En sujetos sanos, la media de la C_{max} después de la administración de dosis múltiples, dos dosis por vía oral al día de 100 mg, fue de 6,76 µg/ml. Después de la administración de dosis múltiples de 50 y 100 mg de topiramato dos veces al día, la media de la vida media de eliminación plasmática fue de aproximadamente 21 horas.

Uso con otros FAEs
Se produce un incremento proporcional con la dosis en las concentraciones plasmáticas de topiramato cuando se administran dosis múltiples de topiramato, entre 100 y 400 mg dos veces al día, junto con fenitoína o carbamazepina.

Insuficiencia renal
El aclaramiento renal y plasmático del topiramato disminuyó en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min). Como consecuencia, en aquellos pacientes a los que se les administra una dosis y padecen insuficiencia renal, se espera que alcancen mayores concentraciones plasmáticas de topiramato en el estado estacionario que los que tienen una función renal normal. Además, en pacientes con insuficiencia renal se puede necesitar un período de tiempo mayor para alcanzar el estado estacionario para cada dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, se recomienda la mitad de la dosis de inicio y de mantenimiento habitual.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Topiramato se elimina del plasma, eficazmente, mediante hemodiálisis. Un período prolongado con hemodiálisis puede provocar que la concentración de topiramato descienda por debajo de los niveles necesarios para alcanzar un efecto anti-convulsivante. Para evitar estos descensos rápidos de la concentración plasmática de topiramato durante la hemodiálisis, puede ser necesaria una dosis adicional de topiramato. El ajuste real debe tener en cuenta 1) la duración del período de diálisis, 2) la velocidad de aclaramiento del sistema de diálisis que se está utilizando, 3) el aclaramiento renal efectivo de topiramato en el paciente que está en diálisis.

Insuficiencia hepática
El aclaramiento plasmático de topiramato disminuyó una media de un 26% en pacientes con enfermedad hepática de moderada a grave. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar topiramato a pacientes con insuficiencia hepática.

Población de edad avanzada
El aclaramiento plasmático no cambia en pacientes ancianos en ausencia de insuficiencia renal.

Población pediátrica (farmacocinética, hasta los 12 años)
Igual que sucede en adultos que reciben terapia adyuvante, la farmacocinética de topiramato en niños es lineal, con un aclaramiento independiente de la dosis y las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario aumentan de forma proporcional con la dosis. Sin embargo, los niños tienen un aclaramiento mayor y una menor semi-vida de eliminación. Por tanto, las concentraciones plasmáticas de topiramato para la misma dosis en mg/kg pueden ser inferiores en los niños en comparación con los adultos. Al igual que en los adultos, la administración de FAEs que inducen las enzimas hepáticas produce un descenso de la concentración plasmática en estado estacionario.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios no clínicos de fertilidad, a pesar de que la toxicidad materna y paterna era tan baja como 8 mg/kg/día, no se observaron efectos sobre la fertilidad, en ratas machos y hembras con dosis de hasta 100 mg/kg/día.

En estudios no clínicos, topiramato ha mostrado tener efectos teratogénicos en las especies estudiadas (ratones, ratas y conejos). En ratones, se redujo el peso fetal y la osificación esquelética con dosis de 500 mg/kg/día junto con la toxicidad materna. Las cifras generales de malformaciones fetales en ratones fueron aumentando para todos los grupos tratados con el fármaco (20, 100 y 500 mg/kg/día).

En ratas, la toxicidad materna y embriofetal relacionada con la dosis (reducción del peso fetal y/o la osificación esquelética) se observó hasta con dosis de 20 mg/kg/día y los efectos teratogénicos (defectos de las extremidades y de los dedos) con dosis de 400 mg/kg/día y superiores. En conejos, la toxicidad materna relacionada con la dosis fue observada con dosis de hasta 10 mg/kg/día con toxicidad embriofetal (aumento de la letalidad) con dosis de hasta 35 mg/kg/día, y efectos teratogénicos (malformaciones de las costillas y vertebrales) con dosis de 120 mg/kg/día.

Los efectos teratogénicos observados en ratas y conejos fueron similares a los observados con inhibidores de la anhidrasa carbónica, los cuales no han sido asociados con malformaciones en humanos. Los efectos sobre el crecimiento se evidenciaron por bajo peso al nacer y durante la lactancia para crías de ratas hembras tratadas con 20 o 100 mg/kg/día durante la gestación y la lactancia. En ratas, topiramato atraviesa la barrera placentaria.

En ratas jóvenes, la administración oral de topiramato a dosis de hasta 300 mg/kg/día durante el periodo de desarrollo correspondiente a la infancia, niñez y adolescencia resultó en toxicidades similares a las observadas en los animales adultos (disminución del consumo de alimentos con disminución de la ganancia de peso, hipertrofia hepatocelular centrolobular). No se produjeron efectos relevantes en el crecimiento de los huesos largos (tibia) o en la densidad mineral de los huesos (fémur), en el desarrollo antes del destete y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

reproductivo, en el desarrollo neurológico (incluyendo evaluaciones de la memoria y el aprendizaje), parámetros de apareamiento y fertilidad o histerotomía.

En una batería de ensayos de mutagenicidad *in vitro* o *in vivo*, topiramato no mostró efectos genotóxicos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Los excipientes de Topamax 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg comprimidos recubiertos con película son:

Núcleo del comprimido
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz pregelatinizado
Celulosa microcristalina
Glicolato sódico de almidón de patata (Tipo A)
Estearato de magnesio

Recubrimiento de película
OPADRY® Blanco, Amarillo, Rosa[1], Cera carnauba

[1] OPADRY® contiene:
Hipromelosa
Macrogol
Polisorbato 80
Y como colorante, dióxido de titanio E171 (todas las concentraciones), óxido de hierro amarillo E172 (50 y 100 mg), óxido de hierro rojo E172 (200 mg).

Los excipientes de Topamax dispersable 15 mg, 25 mg y 50 mg cápsulas duras son los siguientes:

Esferas de azúcar (almidón de maíz, sacarosa), Povidona, Acetato de celulosa

Cápsula

Gelatina, Dióxido de titanio (E 171)

Tinta de impresión

Tinta negra (óxido de hierro negro (E172), laca y propilenglicol).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Topamax comprimidos recubiertos con película: 3 años.
Topamax dispersable cápsulas duras: 2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Topamax comprimidos recubiertos con película: No conservar a temperatura superior a 25ºC.
Blísters: Conservar en el embalaje original para proteger los comprimidos de la humedad.
Frascos: Conservar en el embalaje original y mantener el frasco perfectamente cerrado para proteger los comprimidos de la humedad.
Topamax dispersable cápsulas duras: No conservar a temperatura superior a 25ºC. Mantener el frasco perfectamente cerrado para proteger las cápsulas de la humedad.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Topamax comprimidos recubiertos con película:
Frasco de plástico opaco con cierre de garantía conteniendo 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 ó envase que contiene 200 (2x100) comprimidos. En cada frasco se incluye un agente desecante que no debe ser tragado.

Blíster de aluminio/aluminio en tiras. Tamaños de envase de 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 ó envase que contiene 200 (2x100) comprimidos. Cada tira de blíster (alu/alu) está contenida dentro de una bolsa protectora.

Topamax dispersable cápsulas duras:
Frasco de plástico opaco de HDPE con cierre de garantía conteniendo 20, 28, 60 o 100 cápsulas con gránulos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen Cilag, S.A.
Paseo del Club Deportivo 1, Edificio 16
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Topamax dispersable 15 mg cápsulas duras, 60 cápsulas duras: 63.957
Topamax dispersable 25 mg cápsulas duras, 60 cápsulas duras: 63.959
Topamax dispersable 50 mg cápsulas duras, 60 cápsulas duras: 63.960
Topamax 25 mg comprimidos recubiertos con película, 60 comprimidos recubiertos con película: 61.873
Topamax 50 mg comprimidos recubiertos con película, 60 comprimidos recubiertos con película: 61.874
Topamax 100 mg comprimidos recubiertos con película, 60 comprimidos recubiertos con película: 61.875
Topamax 200 mg comprimidos recubiertos con película, 60 comprimidos recubiertos con película: 61.876

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Topamaxcomprimidos recubiertos con película:
Fecha de autorización: Mayo 1998.
Fecha de la última revalidación: 30 de Junio de 2010

Topamax dispersable cápsulas duras:
Fecha de autorización: Junio 2001.
Fecha de la última revalidación: 30 de Junio de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios