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

Topiramato Teva-ratiopharm 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Topiramato Teva-ratiopharm 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Topiramato Teva-ratiopharm 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Topiramato Teva-ratiopharm 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Topiramato Teva-ratiopharm 25 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de topiramato.
Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 20 mg de lactosa monohidrato.

Topiramato Teva-ratiopharm 50 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de topiramato.
Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 40 mg de lactosa monohidrato.

Topiramato Teva-ratiopharm 100 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de topiramato.
Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 80 mg de lactosa monohidrato.

Topiramato Teva-ratiopharm 200 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de topiramato.
Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 160 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Topiramato Teva-ratiopharm 25 mg: comprimidos de color blanco, redondos, biconvexos y de borde biselado.
Topiramato Teva-ratiopharm 50 mg: comprimidos de color amarillo claro, redondos, biconvexos y de borde biselado.
Topiramato Teva-ratiopharm 100 mg: comprimidos de color amarillo, redondos, biconvexos y de borde biselado.

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

Topiramato Teva-ratiopharm 200 mg: comprimidos de color rojo-asalmonado, con forma de cápsula, biconvexos.

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 dos 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 topiramato. En raras ocasiones, la adición de topiramato a fenitoína puede hacer necesario un ajuste de la dosis de fenitoína para conseguir una respuesta clínica óptima. La inclusión o retirada de fenitoína y carbamazepina en un tratamiento concomitante con topiramato puede requerir un ajuste de la dosis de topiramato.

En pacientes con o sin antecedentes de crisis o epilepsia, se debe realizar la retirada de los antiepilépticos (FAEs) incluido 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.

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)

Monoterapia en epilepsia:

General

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

Cuando se retiran los FAEs 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.

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 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).

<u>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)</u>

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.

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

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

Población pediátrica (niños de 2 o más años de edad)

La dosis diaria total recomendada de 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 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 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

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 topiramato 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 de 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 topiramato 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

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

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.

Forma de administración

Vía oral.
Se recomienda que no se partan los comprimidos recubiertos.
Topiramato Teva-ratiopharm se puede administrar independientemente de las comidas.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enumerados 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.

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

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 una 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 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 topiramato.

Oligohidrosis

Se ha notificado oligohidrosis (disminución de la sudoración) asociada al uso de topiramato. La disminución de la sudoración e hipertermia (aumento de la temperatura corporal) puede ocurrir especialmente en niños expuestos a una alta temperatura ambiente.

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 agentes 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

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

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 topiramato 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

Topìramato 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.

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

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

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 sobre el campo visual

Se han notificado defectos del campo visual en pacientes tratados con topiramato independientemente de la presión intraocular elevada. En ensayos clínicos, la mayoría de estos eventos fueron reversibles después de la interrupción del topiramato. Si se producen defectos en el campo visual en cualquier momento durante el tratamiento con topiramato, se debe considerar la interrupción del 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 fectos 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 se presentan signos o síntomas (por ejemplo, respiración de Kussmaul, disnea, anorexia, náuseas, vómitos, cansancio excesivo, taquicardia o arritmia) indicativos de acidosis metabólica, se recomienda la determinación de las concentraciones séricas de bicarbonato. 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.

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

Deterioro de la función cognitiva

La disminución de la función cognitiva es multifactorial en la epilepsia y puede deberse a una etiología subyacente, a la epilepsia o al tratamiento antiepiléptico. Hay reportes en la literatura sobre la disminución de la función cognitiva en adultos que siguen un tratamiento con topiramato que requieren una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Sin embargo, son insuficientes los estudios de los resultados cognitivos obtenidos en niños tratados con topiramato y su efecto en este sentido necesita ser esclarecido.

Hiperamonemia y encefalopatía

Se ha notificado hiperamonemia con o sin encefalopatía con el tratamiento con topiramato (ver sección 4.8). El riesgo de hiperamonemia con topiramato parece estar relacionado con la dosis. La hiperamonemia se ha notificado con mayor frecuencia cuando se usa topiramato concomitantemente con ácido valproico (ver sección 4.5).

En pacientes que desarrollan letargo inexplicable o cambios en el estado mental asociados con la monoterapia con topiramato o la terapia adyuvante, se recomienda considerar la encefalopatía hiperamonémica y la medición de 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.

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hederitaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de Topiramato Teva-ratiopharm sobre otros medicamentos antiepilépticos.

La adición de topiramato 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 topiramato 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.

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

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

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 Topiramato Teva-ratiopharm

Fenitoína y carbamazepina disminuyen las concentraciones plasmáticas de topiramato. La adición o retirada de fenitoína o carbamazepina al tratamiento con topiramato 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 topiramato y, consecuentemente, no es necesario el ajuste de la dosis de topiramato. Los resultados de estas interacciones se resumen en la tabla siguiente:

FAE administrado conjuntamente	Concentración de los FAE	Concentración de Topiramato
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 topiramato. 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 topiramato.

Depresores del sistema nervioso central

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

No ha sido evaluada en ensayos clínicos la administración concomitante de topiramato con alcohol y otros depresores del sistema nervioso central (SNC). Se recomienda no administrar topiramato concomitantemente con alcohol o con otros medicamentos depresores del SNC.

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)

Con la co-administración 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 ensayo farmacocinético en el que se administró topiramato, 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 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, topiramato (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 topiramato. Se les deberá pedir a las pacientes que informen de cualquier cambio en sus patrones de sangrado. La eficacia de los métodos anticonceptivos 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

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

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 $C_{máx}$ y la AUC_{0-12h} media de metformina aumentaron en un 18% y 25% respectivamente, mientras que su CL/F disminuyó 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. 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 Topiramato Teva-ratiopharm 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 topiramato al tratamiento con pioglitazona, o al añadir pioglitazona al tratamiento con

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

topiramato, 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

Topiramato, cuando se utiliza concomitantemente con otros agentes que predispongan a la nefrolitiasis, pueden aumentar el riesgo de que ésta se produzca. Durante el tratamiento con topiramato 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, el se debe vigilar estrechamente el INR en los pacientes tratados concomitantemente con topiramato y warfarina.

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

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

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 Cmax y el AUC del metabolito nortriptilina	NE
Dihidroergotamina (oral y subcutánea)	↔	↔
Haloperidol	↔ aumento del 31 % del AUC del metabolito reducido	NE
Propanolol	↔ aumento del 17 % de la Cmax de 4-OH propanolol (TPM 50 mg cada 12 h)	aumento del 9 % y 16% de la Cmax, aumento del 9 –y 17 % del AUC (40 y 80 mg propanolol 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.

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

[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 embarazadascon 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 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 el topiramato
El topiramato es teratogénico en ratones, ratas y conejos (ver sección 5.3). En ratas, el 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 aproximada de 3 veces mayor de malformaciones congénitas mayores (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 malformaciones congénitas, 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.

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

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).
- 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

El topiramato está contraindicado durante el embarazo (ver las secciones 4.3 y 4.4).

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 topiramato.

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.

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

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 materna 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 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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Topiramato 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 recientemente diagnosticada 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
Desconocidas	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

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

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	Desconocidas
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis*				
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 de apetito	Acidosis metabólica, hipopotasemia, aumento del apetito, polidipsia	Acidosis hipercloremia, hiperamonemia*, encefalopatía hiperamonémica*	
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,	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,	Manía, trastornos de pánico, sentimientos de desesperación *, hipomanía	

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

		cólera, comportamiento anormal	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		
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, babeo, hipersomnio, afasia, lenguaje repetitivo, hipocinesia, discinesia, mareo postural, baja calidad del sueño, sensación de quemazón, pérdida sensorial, parosmia,	Apraxia, trastorno del ritmo circadiano del sueño, hiperestesia, hiposmia, anosmia, temblor esencial, acinesia, falta de respuesta a estímulos	

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

			síndrome cerebeloso, disestesia, hipogeusia, estupor, aturdimiento, aura, ageusia, disgrafia, disfasia, neuropatía periférica, presíncope, distonía, formicación		
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 centelleante, edema palpebral*, ceguera nocturna, ambliopía	Glaucoma de ángulo estrecho*, maculopatía*, trastorno del movimiento ocular*, edema conjuntivo**, uveítis
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo, tinitus, dolor en el oído	Sordera, sordera unilateral, sordera neurosensorial, desacómodo auditivo, deterioro auditivo		
Trastornos cardíacos			Bradicardia, bradicardia sinusal, palpitaciones		
Trastornos vasculares			Hipotensión, hipotensión ortostática, rubor, sofoco	Fenómeno de Raynaud	
Trastornos		Disnea,	Disnea de		

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

respiratorios, torácicos y mediastínicos		epistaxis, congestión nasal, rinorrea, tos*	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, flatulencias, 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	
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	Inflamación de las articulaciones*, rigidez musculoesquelética, dolor en el flanco, fatiga muscular	Molestia en los miembros*	

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

		músculo esquelético			
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	
Exploraciones complementarias	Disminución 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 postcomercialización. 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 sección 4.4 y sección 4.6).

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

Población pediátrica

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

- Disminución de apetito,
- Aumento del apetito,
- Acidosis hiperclorémica,
- Hipopotasemia,
- Comportamiento anormal,
- Agresividad,
- Apatía,
- Insomnio de inicio,
- Ideación suicida,
- Trastornos en la atención,
- Letargia,
- Trastornos de ritmo circadiano del sueño,
- Sueño de mala calidad,
- Aumento del lagrimeo,
- Bradicardia sinusal,
- Malestar general
- Alteración en el modo 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
- 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 (Website: www.notificaRAM.es).

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

Se han notificado 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

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

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.

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 GABAA, e intensifica la capacidad del GABA de inducir un flujo de iones cloruro en las neuronas, de lo que se deduce que topiramato potencia la actividad inhibitoria de este neurotransmisor.

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

Debido al perfil antiepiléptico de topiramato, que difiere sustancialmente del de las benzodiazepinas, puede modular un subtipo de receptores GABAA 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 de 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.

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 de 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 GABAA, 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 de topiramato y su eficacia clínica. No se ha demostrado evidencia de tolerancia en el hombre.

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

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

El perfil farmacocinético de 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 necesaria 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}).

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% de topiramato se une a proteínas plasmáticas. Se ha observado un lugar de unión para topitamato 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.

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

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 de topiramato fueron ensayados y se vio que tenían poca o ninguna actividad anticonvulsivante.

Eliminación

En humanos la principal vía de eliminación de 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 topiramato se administró concomitantemente con probenecid y se observó un aumento significativo del aclaramiento renal de 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 de 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, los pacientes con insuficiencia renal requieren mayor tiempo para alcanzar el estado de equilibrio en cada dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, se recomienda la mitad de la dosis inicial habitual y de mantenimiento. Topiramato se elimina del plasma con hemodiálisis de forma efectiva. Un período prolongado de hemodiálisis puede provocar que la concentración de topiramato disminuya por debajo de los niveles necesarios para mantener un efecto anti-convulsivo. Para evitar caídas rápidas en la concentración plasmática de topiramato durante la hemodiálisis, puede ser necesaria una dosis suplementaria de topiramato. Se debe tener en cuenta el siguiente ajuste 1) la duración del período de

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

diálisis, 2) la velocidad de eliminación del sistema de diálisis que se utilice, y 3) la efectividad del aclaramiento renal de topiramato en el paciente que se encuentra sometido a diálisis.

Insuficiencia hepática
El aclaramiento plasmático de topiramato disminuye una media del 26% en pacientes con enfermedad hepática de moderada a grave. Por tanto, topiramato debe ser administrado con precaución en 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 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 ó 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

Núcleo del comprimido:
lactosa monohidrato
almidón pregelatinizado de maíz
celulosa microcristalina silicificada
celulosa, microcristalina
carboximetilalmidón sódico de patata
estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido de 25 mg:
Opadry II blanco que contiene:
hipromelosa
polidextrosa
triacetato de glicerol
macrogol 8000
dióxido de titanio (E171)

Recubrimiento del comprimido de 50 mg:
Opadry II amarillo claro que contiene:
hipromelosa
polidextrosa
triacetato de glicerol
macrogol 8000
dióxido de titanio (E171)
óxido de hierro amarillo (E172)

Recubrimiento del comprimido de 100 mg:
Opadry II amarillo que contiene:
hipromelosa
polidextrosa
triacetato de glicerol
macrogol 8000
dióxido de titanio (E171)
óxido de hierro amarillo (E172)

Recubrimiento del comprimido de 200 mg:
Opadry II marrón que contiene:
hipromelosa
polidextrosa
triacetato de glicerol
macrogol 8000
dióxido de titanio (E171)
óxido de hierro amarillo (E172)

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

óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blíster PVC/PE/PVDC-Aluminio:
2 años.

Frasco HDPE:
3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blister de PVC/PE/PVDC/Aluminio:
Conservar por debajo de 30 ºC. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad

Frascos de HDPE:
Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PE/PVDC/Aluminio y frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) con tapón de polipropileno que contiene un desecante (gel de sílice 122).

Formatos:
Topiramato Teva-ratiopharm 25 mg comprimidos recubiertos con película: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 200 comprimidos recubiertos con película.
Topiramato Teva-ratiopharm 50 mg comprimidos recubiertos con película: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 comprimidos recubiertos con película.
Topiramato Teva-ratiopharm 100 mg comprimidos recubiertos con película: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 comprimidos recubiertos con película.
Topiramato Teva-ratiopharm 200 mg comprimidos recubiertos con película: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 comprimidos recubiertos con película.

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3 Ulm, 89079
Alemania

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Topiramato Teva-ratiopharm 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG.- 67.989
Topiramato Teva-ratiopharm 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG.- 67990
Topiramato Teva-ratiopharm 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG.- 67991
Topiramato Teva-ratiopharm 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG.- 67992

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

Agosto 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2024

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