

# EPISTAL<sup>®</sup>

**TOPIRAMATO**  
Venta Bajo Receta Archivada - Industria Argentina

**Fórmulas**  
**EPISAL-25**  
Cada comprimido recubierto de contiene: topiramato 25 mg. Excipientes: almidón pregelatinizado 10,000 mg; almidón glicolato sódico 7,000 mg; celulosa microcristalina 6,000 mg; lactosa 31,000 mg; celuloasa 80,400 mg; estearato de magnesio 1,000 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 0,780 mg; polidimetilsiloxano 0,020 mg; ácido esteárico 0,800 mg; talco 0,420 mg; povidona K30 0,150 mg.  
**EPISAL-50**  
Cada comprimido recubierto de contiene: topiramato 50 mg. Excipientes: almidón pregelatinizado 20,000 mg; almidón glicolato sódico 14,000 mg; celulosa microcristalina 12,000 mg; lactosa 62,000 mg; celuloasa 80,400 mg; estearato de magnesio 2,000 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 1,560 mg; polidimetilsiloxano 0,040 mg; ácido esteárico 1,600 mg; talco 0,840 mg; povidona K30 0,300 mg.  
**EPISAL-100**  
Cada comprimido recubierto de contiene: topiramato 100 mg. Excipientes: almidón pregelatinizado 40,000 mg; almidón glicolato sódico 28,000 mg; celulosa microcristalina 24,000 mg; lactosa 124,000 mg; celuloasa 80,400 mg; estearato de magnesio 4,000 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 3,120 mg; polidimetilsiloxano 0,080 mg; ácido esteárico 3,200 mg; talco 1,680 mg; povidona K30 0,600 mg.

**Acción terapéutica**  
Antiepiléptico.  
Clasificación ATC N03A X11.

**Indicaciones**  
EPISAL 25-50-100 está indicado como monoterapia en adultos y niños mayores de 10 años de edad portadores de crisis focales o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias. La efectividad de Topiramato ha sido demostrada en pacientes que padecían no más de 2 crisis en los tres meses previos al comienzo del tratamiento. No existe evidencia de seguridad y eficacia en la conversión desde tratamiento previo con otros regímenes de drogas anticonvulsivantes a Monoterapia con Topiramato.  
EPISAL 25-50-100 se indica como tratamiento complementario en adultos y pacientes pediátricos de 2 a 16 años, con crisis focales o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, y en pacientes de 2 años de edad o mayores, con crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut. Migraña: está indicado en pacientes adultos para la profilaxis de los ataques de migraña. La utilidad de topiramato en el tratamiento agudo de la migraña no ha sido evaluada.

**Características farmacológicas**  
**Acción farmacológica - Mecanismo de acción**  
El topiramato es un nuevo agente antiepiléptico clasificado como un monosacárido sustituido por sulfamato. Los estudios electrofisiológicos y bioquímicos de cultivos de neuronas han permitido identificar tres propiedades que pueden contribuir a la eficacia antiepiléptica del topiramato. El topiramato actúa como un potente inhibidor de los potenciales evocados repetidamente por una despolarización prolongada de las neuronas, sugestivo de una acción de bloqueo de canal de sodio dependiente del estado. El incremento de la frecuencia de las cuales el topiramato inhibe (GABA) activa los receptores GABA<sub>A</sub> y acrecienta la capacidad de GABA para provocar un flujo de iones cloruro dentro de las neuronas, por lo que se induce que el topiramato refuerza la actividad de los inhibidores neurotransmisores.  
La forma de acción antiepiléptica del topiramato difiere marcadamente de aquella de las benzodiazepinas, porque el primero puede modular un receptor subtipo del GABA<sub>A</sub> insensible a la benzodiazepina.  
El topiramato antagoniza la capacidad del kainato de activar el subtipo del receptor aminoácido (glutamato) excitativo kainato/AMPA (ácido amino-3-hidroxi-5-metiloxazol-4-propionato), pero no tiene efecto sobre el subtipo del receptor del N-metil-D aspartato (NMDA) con respecto a la actividad del subtipo NMDA receptor. Estos efectos del topiramato dependen de la concentración en el ámbito comprendido entre 1 µM y 200 µM con una acción máxima entre 1 µM y 10 µM.  
Adicionalmente, el topiramato inhibe algunas 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 no se considera que sea un contribuyente importante a la actividad antiepiléptica del topiramato. Ratones, ratas, perros y conejos toleraron bien las administraciones en forma aguda y a largo plazo de topiramato. Los efectos teratogénicos observados en ratones y conejos fueron similares a los vistos en el caso de inhibidores de la anhidrasa carbónica y no deben ser asociados con malformaciones en humanos. Efectos sobre el crecimiento se caracterizaron por bajo peso al nacimiento y durante la lactancia en crías de ratas hechas a tratar con 20 o 100 mg/kg/día desde la gestación y la lactancia. En las ratas, el topiramato atraviesa la barrera placentaria. En un equipo de ensayos de mutagenicidad in vitro e in vivo, el topiramato no exhibió potencial genotóxico.

**Farmacocinética**  
El topiramato es bien absorbido en forma rápida. De acuerdo a la recuperación de reactividad en orina, la absorción media de una dosis de 100 mg de topiramato marcado con C14 resultó mín. 81%. No existen efectos clínicamente significativos de los

	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Mañana	Nada	25 mg	25 mg	50 mg
Tarde	25 mg	25 mg	50 mg	50 mg

La dosis y la titulación podrán ser modificadas de acuerdo a la evaluación clínica. Si es necesario, se podrán prolongar los intervalos entre los ajustes de dosis.

**Contraindicaciones**  
Topiramato está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

**Advertencias**  
**-Retiro de las DAs (drogas antiepilépticas):** Las drogas antiepilépticas, incluyendo a topiramato, deben ser retiradas de forma gradual para minimizar la posibilidad de aumento en la frecuencia de las crisis.  
El topiramato, como todos los antiepilépticos, debe de retirarse de forma gradual con el fin de minimizar el riesgo potencial de un aumento de la frecuencia de la crisis. Como pauta orientativa, se puede disminuir la dosis diaria en 100 mg cada semana.  
**-Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:** en algunos pacientes que reciben topiramato se presentó un síndrome de miopía aguda con glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de disminución de agudeza visual y dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos incluyen miopía, sequedad de la cámara anterior, hiperemia ocular y aumento de la presión intraocular. Con o sin midriasis. Este síndrome puede asociarse con el derrame serpillero, que tiene como resultado el desplazamiento anterior del cristalino y del iris, con glaucoma secundario de ángulo abierto. Por lo general, los síntomas aparecen dentro del mes desde el momento de iniciar el tratamiento con topiramato. A diferencia del glaucoma primario de ángulo estrecho, poco frecuente en menores de 40 años, se ha informado la aparición de glaucoma secundario de ángulo cerrado con topiramato, tanto en pacientes pediátricos como en adultos.  
El tratamiento primario para revertir los síntomas consiste en la interrupción de topiramato tan pronto como sea posible, según el criterio médico.

Además de la interrupción de topiramato, otras medidas también pueden resultar útiles. Si la presión intraocular elevada de cualquier etiología permanece sin tratamiento, se pueden producir secuelas graves, que incluyen la pérdida permanente de la visión.  
**-Oligohidrosis e hipertermia:** se ha informado la aparición de oligohidrosis (disminución de la sudoración), que rara vez requiere internación, en asociación con el uso de topiramato. La característica de estos casos es la disminución de la sudoración y la elevación de la temperatura corporal. Algunos de estos casos se informaron con posterioridad a la exposición a altas temperaturas ambientales. La mayoría de los casos se produjeron en niños. Los pacientes tratados con topiramato, y en particular los pacientes pediátricos, deberán ser estrictamente controlados para detectar la presencia de menor sudoración y de aumento de temperatura corporal, en especial cuando hace calor.  
Topiramato se deberá utilizar con precaución si se utiliza con otros drogas que predisponen al paciente a sufrir trastornos relacionados con el calor. Estas drogas incluyen, aunque no se limitan a: otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (carbonato deshidratada) y drogas con efecto antiérgico.

**-Acidosis Metabólica:** la acidosis metabólica, sin brecha aniónica, hiperclorémica (o sea aquella con disminución del bicarbonato sérico por debajo del rango de referencia normal en ausencia de alteración respiratoria) se puede asociar con tratamiento con topiramato. La reducción del bicarbonato sérico se debe al efecto inhibidor del topiramato sobre la anhidrasa carbónica renal. Este mecanismo se debe a la disminución del bicarbonato en el principio del tratamiento aunque puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Las disminuciones son, por lo general, de leves a moderadas (disminución promedio de 4 mEq/L con dosis de 400 mg/día en adultos con aproximadamente 6 mg/kg/día en pacientes pediátricos). Ocasionalmente, se han observado disminuciones a valores por debajo de 10 mEq/L. Las patológicas o tratamientos que predisponen a la acidosis (tales como la enfermedad renal, trastornos respiratorios severos, estado epiléptico, diarrea, cirugía, dieta cetogénica o ciertas drogas) pueden ser aditivas al bicarbonato disminuyendo los efectos del topiramato.

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

**3**

**4**

**5**

**6**

**7**

**8**

**9**

**10**

**11**

**12**

**13**

**14**

**15**

**16**

**17**

**18**

**19**

**20**

**21**

**22**

**23**

**24**

**25**

**26**

**27**

**28**

**29**

**30**

**31**

**32**

**33**

**34**

**35**

**36**

**37**

**38**

**39**

**40**

**41**

**42**

**43**

**44**

**45**

**46**

**47**

**48**

**49**

**50**

**51**

**52**

**53**

alimentos sobre la biodisponibilidad del topiramato. Generalmente el 13 al 17% del topiramato está ligado a las proteínas plasmáticas. El volumen medio aparente de distribución resultó 0,55-0,81 l/kg para dosis únicas de hasta 1.200 mg. El sexo influye sobre el volumen de distribución de los valores para mujeres son aproximadamente un 50% de los valores para varones y se atribuye esto al mayor porcentaje de tejido graso en las pacientes femeninas. El topiramato no se degrada metabólicamente por encima del 20% en individuos sanos. El topiramato no se degrada hasta un 50% en pacientes que reciben simultáneamente terapia antiepiléptica conteniendo conocidos inductores de las enzimas metabolizantes de fármacos. En humanos se han aislado, caracterizado e identificado seis metabolitos en plasma y materia fecal. Dos de esos metabolitos, los que conservan mayormente la estructura del topiramato, fueron analizados exhibiendo ninguna o muy poca actividad antiepiléptica, la principal vía de eliminación de topiramato como tal y de sus metabolitos es a través del riñón. El clearance plasmático en humanos, posteriormente a su administración, es aproximadamente de 20 a 30 ml/min. La concentración plasmática de topiramato en humanos puede ser predicha por la concentración interindividualmente farmacocinéticamente predecible. La respuesta farmacocinética del topiramato es lineal con respecto al clearance plasmático permaneciendo constante y el área bajo la curva de concentración plasmática de topiramato en humanos es directamente proporcional a los rangos de dosis orales únicas superiores a 100 a 400 mg. En pacientes con función renal normal se puede desarrollar 4 a 8 días: hasta ser alcanzada una concentración plasmática constante. La Cmax promedio en humanos es de 1,5 µg/ml en dosis de 100 mg en forma oral, en sujetos sanos fue de 6,76 µg/ml. Posteriormente a la administración oral de dosis múltiples de 50 mg y 100 mg de topiramato, dos veces al día, la vida media para la eliminación plasmática fue de 5,6 días (media de vida). El clearance plasmático y renal de topiramato decrece en pacientes con función renal deteriorada (Cl Creat 60-80) y el clearance plasmático disminuye en pacientes con disfunción renal en estado terminal.

En sujetos ancianos el clearance plasmático de topiramato permaneció inalterado en ausencia de disfunción renal subyacente. El clearance plasmático disminuye en pacientes con disfunción hepática moderada a grave.

**Posología y forma de administración**  
Topiramato ha demostrado su eficacia en adultos y pacientes pediátricos de 2 a 16 años, con crisis focales o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, y en pacientes de 2 años de edad o mayores, con crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut. Las dosis por encima de 400 mg/día (600, 800, o 1.000 mg/día) no demostraron mejorar la respuesta en los estudios de respuesta a la dosis realizados en adultos con crisis focales o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias.  
No es necesario controlar las concentraciones plasmáticas de topiramato para optimizar el tratamiento con topiramato. En ocasiones, el agregado de topiramato a la terapia con un fármaco antiepiléptico ya en uso puede ser necesario para conseguir un resultado clínico óptimo. El agregado o la eliminación de fenitoína y/o carbamazepina durante el tratamiento complementario con topiramato puede requerir el ajuste de la dosis de topiramato (ver sección de interacciones con los alimentos) y de las comidas.  
- Monoterapia: la dosis recomendada de topiramato como monoterapia en adultos y niños mayores de 10 años de edades de 400mg/día dividida en dos dosis. La dosis debe ser alcanzada de acuerdo con la siguiente titulación:

	Dosis Matinal	Dosis Vespertina
Semana 1	25 mg	25 mg
Semana 2	50 mg	50 mg
Semana 3	75 mg	75 mg
Semana 4	100 mg	100 mg
Semana 5	150 mg	150 mg
Semana 6	200 mg	200 mg

**Terapia Adjunta**  
-Adultos (17 años o mayores): la dosis diaria total recomendada de topiramato como terapia adjunta en sujetos sanos es de 400 mg/día, divididos en dos tomas. En estudios realizados en adultos con crisis focales, una dosis diaria de 200 mg/día tiene efectos inconsistentes y es menos efectiva que 400 mg/día. Se recomienda que el tratamiento con topiramato se inicie con una dosis de 25 mg/día y se aumente a una dosis efectiva con incrementos de 25-50 mg/sem. El ajuste de los incrementos a razón de 25 mg/sem. puede demorar el tiempo para alcanzar la dosis efectiva.

-Niños (de 2 a 16 años): con crisis focales, crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, o con el síndrome de Lennox-Gastaut. La dosis diaria total recomendada de topiramato como tratamiento complementario para niños con crisis focales o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, o crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut es de aproximadamente 5 a 9 mg/kg/día, divididos en dos tomas. El ajuste de la dosis debería comenzar con 25 mg (o menos, sobre la base de la tolerancia) y continuar con ajustes de lenguaje para una dosis efectiva por semana. Luego se debería aumentar la dosificación con intervalos de 1 o 2 semanas, con incrementos de 1 a 3 mg/kg/día (administrados en dos dosis divididas), para obtener una respuesta clínica óptima. El ajuste de la dosis tomará como referencia el

**2**

Dependiendo de las condiciones subyacentes, se recomienda una evaluación adecuada incluyendo niveles de bicarbonato sérico con la terapia con topiramato. Si la administración concomitante de topiramato con un fármaco antiepiléptico ya en uso, se debe considerar la posibilidad de discontinuar el topiramato.

-Efectos Neuropsiquiátricos: En adultos: los adversos mayormente asociados con el uso de topiramato como terapia adjunta en sujetos sanos con crisis focales o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, o con el síndrome de Lennox-Gastaut, fueron: mareos o desequilibrios, confusión, problemas de memoria y exacerbación de las alteraciones del humor (por ej.: irritabilidad y depresión). La lentitud psicomotriz, los problemas del habla y del lenguaje, y la dificultad en la concentración y en la atención fueron efectos comunes entre los pacientes con estos eventos. En algunos casos, estos eventos fueron entre leves y moderados, en ciertas ocasiones condujeron al abandono del tratamiento. La incidencia de la lentitud psicomotriz se correlaciona con la dosis de manera marginal, pero tanto la lentitud psicomotriz como la dificultad de lenguaje que se observó en la atención claramente aumentaron su frecuencia al aumentar la dosificación.

Durante el tratamiento con topiramato, la somnolencia y la fatiga fueron los eventos adversos informados con mayor frecuencia. Estos eventos, por lo general, fueron entre leves y moderados, y se produjeron al principio del tratamiento. Mientras que la incidencia de somnolencia no parece estar relacionada con la dosificación, la de la fatiga aumenta con dosis superiores a 400 mg/día.

c) Trastornos Psiquiátricos (de conducta (problemas de humor o depresión) estuvieron relacionados con la dosis tanto para la población con epilepsia con topiramato como para la población con migraña.

-Intenciones de suicidio: en estudios clínicos doble ciego en indicaciones aprobadas o indicaciones bajo investigación, con topiramato, se observaron intenciones de suicidio en una frecuencia de 0,003 (13 eventos/3969 pacientes/año) con placebo. Un suicidio fue reportado en un paciente incluido en un estudio de trastorno bipolar.

-Efectos pediátricos: la incidencia de eventos adversos cognitivos/neuropsiquiátricos en pacientes pediátricos fue, en general, más baja que la observada en los adultos. Se incluyeron lentitud psicomotriz, dificultades de concentración/atención, trastornos del habla/problemas relacionados con el habla y problemas con el lenguaje. Los eventos neuropsiquiátricos informados en esta población fueron somnolencia y fatiga. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a los eventos adversos.

-Efectos en la vida adulta: la incidencia de eventos adversos de muertes súbitas e inexplicables excede lo esperado en una población saludable equiparable en edad y sexo, se encuentra dentro del rango de los estimados para la incidencia de muertes súbitas inexplicables en pacientes epilépticos que no reciben topiramato.

**Precauciones Generales**  
- Cálculos renales: un total de 1,5% de los adultos expuestos al topiramato informaron sobre la aparición de cálculos renales; una incidencia de alrededor de 2-4 veces la esperada en una población similar que no recibió tratamiento. Tal como ocurre en la población general, la incidencia de la formación de cálculos en los pacientes con topiramato tratados con topiramato fue mayor entre los hombres. Los cálculos renales también se hallaron en pacientes pediátricos.

-Efectos metabólicos: la administración de topiramato y los cálculos renales puede reducir en el hecho de que el topiramato es un inhibidor débil de la anhidrasa carbónica. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ej.: acetazolamida o diclorfenamida), promueven la formación de cálculos al reducir la excreción del citrato urinario y al aumentar el pH urinario.

El uso concomitante de topiramato con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica o con otros fármacos que afectan la función renal, puede aumentar el riesgo fisiológico que incrementa el riesgo de la formación de cálculos renales y, por lo tanto, deberá evitarse. El aumento del consumo de líquidos incrementa la producción de orina y disminuye la concentración de sustancias que contribuyen a la formación de nuevos cálculos. Se recomienda (una buena) hidratación para reducir la formación de nuevos cálculos.

-Parésias: la parésias, un efecto asociado con la utilización de otros inhibidores de la anhidrasa carbónica, parece ser un efecto común de topiramato.  
-Ajuste de la dosificación en insuficiencia renal: la ruta de eliminación más importante de topiramato es a través de sus metabolitos es a través del riñón. Podría requerirse un ajuste de la dosificación.

-Disminución de la función hepática: se deberá administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática alterada, ya que el clearance de topiramato podría estar disminuido.

-Hipernatremia y Encefalopatía asociada con el uso concomitante de ácido valproico: la administración concomitante de ácido valproico y topiramato se ha asociado con hipernatremia con o sin encefalopatía en pacientes que han tenido buena tolerancia a ambos fármacos administrados aislada-mente. La sintomatología frecuentemente incluye alteraciones agudas en el estado de conciencia, cambios de función cognitiva, letargo o vómitos. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos desaparecieron con la discontinuación de cualquiera de las drogas. Este evento adverso no es debido a la interacción farmacocinética. No se sabe la monoterapia con topiramato y está asociada con hipernatremia. Los pacientes con errores gestacionales de metabolismo o actividad mitocondrial hepática disminuida pueden tener un riesgo incrementado de hipernatremia asociada con topiramato.

La interacción de topiramato y ácido valproico puede poner de manifiesto defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles. En pacientes que presentan vómitos o cambios en el estado de conciencia, el paciente debe descartarse la encefalopatía hipernatremia y se deberá controlar el nivel de amonía.

**Embarazo y Lactancia**  
Embarazo: el topiramato se clasifica como fármaco antiepiléptico, el topiramato demostró poseer acción teratogénica en ratones, ratas y conejos. El topiramato atraviesa la

**4**

barrera placentaria en conejos. No existen estudios de topiramato en mujeres embarazadas. Sin embargo topiramato puede ser empleado durante el embarazo sólo en caso en que el potencial beneficio supere los riesgos potenciales para el feto. Topiramato se excreta con la leche de las ratas lactantes. Es desconocido si el topiramato se excreta con la leche materna humana. Como con muchos otros fármacos que se excretan en la leche humana, la decisión de iniciar la lactancia o bien interrumpir la terapia con el medicamento, debe ser tomada teniendo en cuenta la importancia que tal fármaco represente para la madre.

**Carcinógenesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad**  
No se observó un aumento de tumores de origen urinario en ratones que recibieron topiramato (20, 75, y 300 mg/kg) en la dieta durante 21 meses. La elevada incidencia de tumores de vejiga, que fue estadísticamente significativa en machos y hembras que recibieron topiramato, se observó en primera instancia, al aumento de la aparición de tumores del músculo liso, considerados únicos para los ratones machos en el punto de vista histomorfológico. No se observó evidencia de carcinógenesis en ratas después de la administración oral de topiramato durante dos años, en dosis de hasta 120 mg/kg (aproximadamente 3 veces la RHD sobre una base de mg/kg).

**Interacciones**  
El agregado de topiramato a otros fármacos antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) no tiene efecto sobre su concentración plasmática constante, excepto en algunos pacientes donde la administración simultánea de topiramato con fenitoína por resultado un incremento de la concentración plasmática de fenitoína. Consecuentemente, un paciente tratado con fenitoína que indique signos clínicos o síntomas de toxicidad debe ser monitoreado con respecto a su nivel plasmático de fenitoína.

**Efectos de otros fármacos antiepilépticos sobre topiramato**  
La fenitoína y la carbamazepina disminuyen la concentración plasmática de topiramato. La adición o la reducción de fenitoína o carbamazepina a la terapia con topiramato puede requerir un posterior reajuste de la dosificación; el reajuste se realiza valorando los efectos clínicos. La adición o reducción de ácido valproico no produce cambios significativos de la concentración plasmática de topiramato y en consecuencia, no es necesario un ajuste de la dosificación de topiramato.

**Interacciones con otras drogas**  
- Digoxina: un estudio de dosis única, el AUC de la digoxina sérica disminuyó un 12% con la administración concomitante de topiramato. No se ha establecido la importancia clínica de esta observación.  
- Depresores del SNC: la administración concomitante de topiramato y alcohol u otros depresores del SNC no ha sido evaluada en los estudios clínicos. Debido al potencial de topiramato de provocar depresión del SNC, así como de otros eventos adversos cognitivos y/o neuropsiquiátricos, el topiramato debe utilizarse con extrema precaución si se utiliza junto con alcohol y otros depresores del SNC.

-Anticonceptivos orales: en un estudio de interacción farmacocinética en voluntarias sanas, realizado con la administración concomitante de una combinación de un producto anticonceptivo oral que contenía 1 mg de noretindrona (NET) y más 35 mcg de etinil dietilil (EE), el no haber otros medicamentos, no se asoció a topiramato, suministrado en dosis de hasta 200 mg/día, con cambios estadísticamente significativos en la exposición media (AUC) a ninguno de los componentes del anticonceptivo oral. En otro estudio, la exposición al EE fue estadísticamente significativa y disminuyó en dosis de 200, 400, y 800 mg/día (18%, 21%, y 30%, respectivamente) cuando se administró como tratamiento complementario a pacientes que estaban tomando ácido valproico. En ambos estudios, topiramato (50 mg/día hasta 800 mg/día) no afectó de modo significativo la exposición a la NET. A pesar de que se produjo un disminución dependiente de la dosis en el EE para dosis de entre 200-800 mg/día, no se produjo un cambio significativo dependiente de la dosis en la exposición al EE para dosis de 50-200 mg/día. Se desconoce la importancia clínica de los cambios observados. Se debería considerar la posibilidad de una disminución de la eficacia anticonceptiva y de un aumento de hemorragia intercurrente en pacientes que toman anticonceptivos orales junto con topiramato. A las pacientes que toman anticonceptivos con estrógenos se le debería solicitar que informaran cualquier cambio en sus patrones de hemorragia. La eficacia anticonceptiva puede disminuir aún cuando no se presente hemorragia intercurrente.

-Metformina: un estudio de interacción entre las drogas, realizado en voluntarios sanos, evaluó el equilibrio (dinámico) de la farmacocinética de metformina y topiramato en el plasma, cuando se suministró metformina sola y cuando la metformina y el topiramato se suministraron juntos. Los resultados del estudio indicaron que la media de la Cmax y del AUC-12h de la metformina aumentaron en un 18% y 25%, respectivamente, mientras que la media de la Cmax y del AUC-12h de topiramato permanecieron constantes cuando se lo administró con metformina. Se desconoce el alcance del cambio en el clearance. No es clara la importancia clínica del efecto de la metformina sobre la farmacocinética del topiramato. Cuando se agrega o se retira topiramato, los pacientes que están en tratamiento con metformina, se debe prestar cuidadosa atención a los controles de rutina para obtener un control adecuado del estado de su diabetes.

-Hidrocortizolida: se observó un aumento de la Cmax y el AUC de topiramato cuando la hidrocortizolida se agregó al tratamiento. Se desconoce el significado clínico de este cambio. Se debe tener en cuenta que el agregado de hidrocortizolida al tratamiento con topiramato puede requerir un ajuste de la dosis de topiramato. El topiramato de hidrocortizolida no estuvo influenciado por la administración concomitante de topiramato. Los análisis de laboratorio mostraron una reducción en el potasio sérico después de la administración de topiramato o hidrocortizolida, que fueron mayores que cuando se administró hidrocortizolida y topiramato en combinación.

-Pioglitazone: se observó una disminución en el AUC de pioglitazone sin alteración en la Cmax cuando se administraron ambas drogas concurrentemente. Este hallazgo no

**5**

se asoció con un aumento de la dosis de 400 mg/día o aún mayores. Los eventos adversos que se asociaron con la interrupción del tratamiento incluyeron: somnolencia, mareos, ansiedad, dificultades de concentración o aturdimiento y parésias. En algunos casos, los eventos adversos que se asociaron con la interrupción del tratamiento fueron más graves que cuando se administró topiramato en dosis de 400 mg/día o mayor. Ninguno de los pacientes pediátricos que recibieron topiramato como tratamiento complementario, en dosis de 5 a 9 mg/kg/día, con un fármaco antiepiléptico controlados, discontinuó el estudio debido a los eventos adversos. Aproximadamente el 28% de los 1757 adultos con epilepsia que recibieron topiramato en dosis de 200 a 1600 mg/día en los estudios clínicos discontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos. Un solo paciente informó más de un efecto adverso.

**Estos eventos adversos fueron:** lentitud psicomotriz (4,0%), dificultades con la memoria (3,2%), fatiga (3,2%), confusión (3,2%), somnolencia (3,2%), dificultad con la concentración/atención (2,9%), anorexia (2,7%), depresión (2,6%), mareos (2,5%), pérdida de peso (2,5%), nerviosismo (2,3%), ataxia (2,1%), y parésias (2,0%). Aproximadamente el 2% de los 310 pacientes pediátricos que recibieron topiramato en dosis de hasta 30 mg/kg/día discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos. Los eventos adversos asociados a la interrupción del tratamiento incluyeron: empobrecimiento de las comidas (2,0%), dificultad con la concentración/atención (1,6%), problemas del lenguaje (1,3%), trastornos de la personalidad (1,3%), y somnolencia (1,3%).

**Eventos adversos cognitivos / neuropsiquiátricos**  
-Adultos: los eventos adversos mayormente asociados con el uso de topiramato estuvieron relacionados con el sistema nervioso central. En los adultos, los más importantes se pueden clasificar dentro de dos categorías generales: lentitud psicomotriz, dificultad de concentración, y problemas del habla o del lenguaje; particularmente dificultad para hallar palabras y 1) somnolencia o fatiga. Los efectos adversos sobre el SNC que se observaron con el uso de topiramato como terapia de tratamiento complementario, incluyen: mareos o desequilibrios, confusión, problemas de memoria y exacerbación de las alteraciones del humor (por ej.: irritabilidad y depresión). Los informes sobre lentitud psicomotriz, problemas del habla y la dificultad en la concentración y en la atención fueron comunes entre los adultos. A pesar de que, en algunos casos, estos eventos fueron entre leves y moderados, en ciertas ocasiones condujeron al abandono del tratamiento. La incidencia de la lentitud psicomotriz está relacionada con la dosificación de manera marginal, pero tanto los problemas de lenguaje como las dificultades en la concentración y en la atención claramente aumentaron su frecuencia al aumentar la dosificación de topiramato, con doble ciego. Durante el tratamiento con topiramato, la somnolencia y la fatiga fueron los eventos adversos informados con mayor frecuencia. Estos eventos, por lo general, fueron entre leves y moderados, y se produjeron al principio del tratamiento. Mientras que la incidencia de somnolencia no parece estar relacionada con la dosificación, la de la fatiga aumenta con dosis superiores a 400 mg/día.

-Pacientes pediátricos: la incidencia de eventos adversos cognitivos/neuropsiquiátricos en pacientes pediátricos fue, por lo general, más baja que la observada con anterioridad en los adultos. Estos eventos incluyeron lentitud psicomotriz, dificultades de concentración/atención, trastornos del habla o problemas relacionados con el habla y problemas con el lenguaje. Los eventos neuropsiquiátricos informados en esta población fueron somnolencia y fatiga. Ningún paciente interrumpió el tratamiento durante los estudios doble ciego debido a los eventos adversos.

**Muerte Súbita Inexplicable en la Epilepsia**  
Mientras duro el desarrollo de los comprimidos de topiramato, se registraron 10 muertes súbitas e inexplicables entre un cohorte de pacientes en tratamiento (2796 individuos-años de exposición). Esto representa una incidencia de 0,0035 muertes por paciente-año, pesar de que este índice excede lo esperado en una población saludable equiparable en edad y sexo, se encuentra dentro del rango de los estimados para la incidencia de muertes súbitas inexplicables en pacientes epilépticos que no reciben topiramato (0,0005 para la población general de pacientes epilépticos, 0,003 para la población de un estudio clínico similar a lo observado con topiramato y 0,002 para pacientes con epilepsia refractaria).

**Observación de otros eventos adversos**  
Otros eventos adversos que se produjeron en más del 1% de los adultos