



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 6704

BUENOS AIRES, 04 NOV 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000696-13-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma APOTEX S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y la nueva información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada APO-TOPIRAMATO 25 mg - 100 mg / TOPIRAMATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TOPIRAMATO 25 mg - 100 mg; aprobada por Certificado Nº 55.077.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y la Circular ANMAT Nº 004/2013.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **6704**

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 171 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y la información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada APO-TOPIRAMATO 25 mg - 100 mg / TOPIRAMATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TOPIRAMATO 25 mg - 100 mg, aprobada por Certificado N° 55.077 y Disposición N° 3481/09, propiedad de la firma APOTEX S.A., cuyos textos constan de fojas 84 a 149, para los prospectos y de fojas 150 a 170, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3481/09 los prospectos autorizados por las fojas 84 a 105 y la



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 6704

información para el paciente autorizada por las fojas 150 a 156, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.077 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

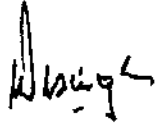
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, la información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-000696-13-3

DISPOSICIÓN Nº

6704

js


Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

OW

SA



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6704** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.077 y de acuerdo a lo solicitado por la firma APOTEX S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: APO-TOPIRAMATO 25 mg - 100 mg / TOPIRAMATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TOPIRAMATO 25 mg - 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3481/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-017985-08-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 3481/09.-	Prospectos de fs. 84 a 149, corresponde desglosar de fs. 84 a 105. Información para el paciente de fs. 150 a 170, corresponde desglosar de fs. 150 a 156.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma APOTEX S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.077
en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **04 NOV 2013**, del mes
de.....

Expediente N° 1-0047-0000-000696-13-3

DISPOSICIÓN N°

js

6704


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

9
17

6704



PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

APO-TOPIRAMATO 25mg APO-TOPIRAMATO 100mg TOPIRAMATO Comprimidos Recubiertos

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es APO-TOPIRAMATO y para qué se utiliza
2. Antes de tomar APO-TOPIRAMATO
3. Cómo tomar APO-TOPIRAMATO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de APO-TOPIRAMATO
6. Información adicional

1. QUÉ ES APO-TOPIRAMATO Y PARA QUÉ SE UTILIZA

APO-TOPIRAMATO pertenece al grupo de medicamentos llamados "medicamentos antiepilépticos".
Epilepsia

APO-TOPIRAMATO (Topiramato) está indicado como mono terapia para el manejo de pacientes (adultos y niños a partir de los seis años de edad) con epilepsia recientemente diagnosticada.

APO-TOPIRAMATO también está indicado como terapia auxiliar para el manejo de pacientes (adultos y niños a partir de los dos años de edad) con epilepsia que no responden satisfactoriamente a la terapia convencional.

APO-TOPIRAMATO Esta indicado en adultos como profilaxis de la migraña.

2. ANTES DE TOMAR APO-TOPIRAMATO

No tome APO-TOPIRAMATO

- si es alérgico (hipersensible) al topiramato, al aceite de soja o a cualquiera de los demás componentes de APO-TOPIRAMATO (listados en la sección 6).
- en la prevención de la migraña si está embarazada o puede quedarse embarazada y no está usando un anticonceptivo eficaz (para más información ver sección "Embarazo y lactancia").

Si no está seguro si algo de lo anterior le aplica, consulte con su médico o farmacéutico antes de utilizar APO-TOPIRAMATO.

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

6704



Tenga especial cuidado con APO-TOPIRAMATO

Antes de iniciar el tratamiento con APO-TOPIRAMATO, consulte a su médico o farmacéutico si:

- tiene problemas de riñón, especialmente cálculos en el riñón, o está recibiendo diálisis
- tiene antecedentes de alteraciones de la sangre o de los fluidos del organismo (acidosis metabólica)
- tiene problemas de hígado
- tiene problemas en los ojos, especialmente glaucoma
- tiene problemas de crecimiento
- sigue una dieta con alto contenido en grasa (dieta cetogénica)

Si no está seguro si algo de lo anterior le aplica, consulte con su médico o farmacéutico antes de utilizar APO-TOPIRAMATO.

Es importante que no deje de tomar su medicamento sin consultar primero con su médico.

Debe consultar a su médico antes de tomar cualquier otro medicamento conteniendo topiramato que se le dé como alternativa a APO-TOPIRAMATO.

Puede perder peso si toma APO-TOPIRAMATO, por lo que su peso debe ser controlado regularmente mientras esté tomando este medicamento. Si pierde demasiado peso o si un niño que esté tomando este medicamento no gana suficiente peso, debe consultar con su médico.

Un reducido número de personas que estaban siendo tratadas con fármacos antiepilépticos como APO-TOPIRAMATO han tenido pensamientos de hacerse daño a sí mismos o suicidarse. Si en algún momento tiene estos pensamientos, contacte inmediatamente con su médico.

Uso de otros medicamentos


Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, vitaminas o las plantas medicinales. APO-TOPIRAMATO y ciertos medicamentos pueden afectarse entre ellos. Algunas veces habrá que ajustar la dosis de alguno de los otros medicamentos o de APO-TOPIRAMATO.

Especialmente informe a su médico o farmacéutico si está tomando:

- otros medicamentos que incapacitan o hacen disminuir su concentración o coordinación muscular (p. ej. medicamentos depresores del sistema nervioso central tales como relajantes musculares y sedantes).
- píldoras anticonceptivas. APO-TOPIRAMATO puede hacer que disminuya la eficacia de la píldora anticonceptiva que esté tomando.

Informe a su médico si su sangrado menstrual cambia mientras está tomando píldoras anticonceptivas y APO-TOPIRAMATO.

Guarde una lista con todos los medicamentos que usted toma. Muestre esta lista a su médico y farmacéutico antes de usar APO-TOPIRAMATO.


Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC


Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

6704



Otros medicamentos sobre los que debe consultar a su médico o farmacéutico incluyen otros medicamentos antiepilépticos, risperidona, litio, hidroclorotiazida, metformina, pioglitazona, gliburida, amitriptilina, propranolol, diltiazem, venlafaxina, flunarizina.

Si no está seguro si algo de lo anterior le aplica, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar APO-TOPIRAMATO.

Toma de APO-TOPIRAMATO con los alimentos y bebidas

Puede tomar APO-TOPIRAMATO con o sin comida. Beba mucho líquido durante el día para prevenir la formación de piedras en el riñón mientras toma APO-TOPIRAMATO. Debe evitar beber alcohol cuando esté tomando APO-TOPIRAMATO.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de utilizar APO-TOPIRAMATO si está embarazada, si está intentando quedarse embarazada o si está en periodo de lactancia. Su médico decidirá si puede tomar APO-TOPIRAMATO. Como cualquier otro medicamento antiepiléptico, hay un riesgo de que se produzcan daños al feto si se utiliza APO-TOPIRAMATO durante el embarazo. Asegúrese de tener muy claros los riesgos y los beneficios de utilizar APO-TOPIRAMATO para la epilepsia durante el embarazo.

No debe tomar APO-TOPIRAMATO para la prevención de la migraña si está embarazada o puede quedarse embarazada y no está usando un método anticonceptivo eficaz.

Las madres en periodo de lactancia que estén tomando APO-TOPIRAMATO deben informar a su médico tan pronto como sea posible si el bebé experimenta algo inusual.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Pueden producirse mareos, cansancio y alteraciones de la visión durante el tratamiento con APO-TOPIRAMATO. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas sin hablar antes con su médico.


3. CÓMO TOMAR APO-TOPIRAMATO

Siga exactamente las instrucciones de administración de APO-TOPIRAMATO indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

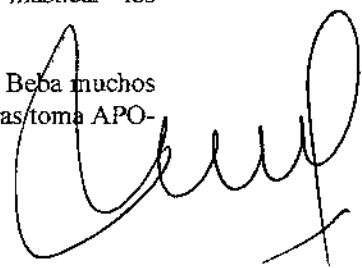
- Tome APO-TOPIRAMATO exactamente como se lo han prescrito. Su médico generalmente comenzará con una dosis baja de APO-TOPIRAMATO y lentamente aumentará su dosis hasta encontrar la mejor para usted.

Los comprimidos de APO-TOPIRAMATO se tragan enteros. Evite masticar los comprimidos ya que pueden dejarle un sabor amargo.

Puede tomar APO-TOPIRAMATO antes, durante o después de una comida. Beba muchos líquidos durante el día para evitar la formación de cálculos en el riñón mientras toma APO-TOPIRAMATO.


Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC




Farm. Amneris Gatt
APOTEX S.A.
Apoderada

6704



Si toma más APO-TOPIRAMATO del que debiera:

Consulte inmediatamente con su médico. Lleve el medicamento con usted. Puede sentirse somnoliento o cansado, o tener movimientos anormales del cuerpo, problemas para estar de pie y andar, sentirse mareado debido a una bajada de la tensión sanguínea, o tener latidos anormales del corazón o ataques.

Le puede ocurrir una sobredosis si usted está tomando otro medicamento junto con APO-TOPIRAMATO.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, comunicarse con:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA): (011) 4961-8447

Si olvidó tomar APO-TOPIRAMATO

- Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si ya es casi el momento de tomar su siguiente dosis, salte la dosis olvidada y continúe como siempre. Consulte a su médico si olvida dos o más dosis.
- No tome una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con APO-TOPIRAMATO

No interrumpa el tratamiento sin que su médico le diga que lo haga. Podrían reaparecer los síntomas de su enfermedad. Si su médico decide que debe dejar de tomar este medicamento, disminuirá su dosis gradualmente durante varios días.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS


Al igual que todos los medicamentos, APO-TOPIRAMATO puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

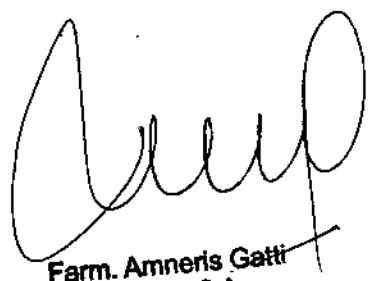
La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación está definida utilizando el siguiente convenio:

- muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10)
- frecuentes: (afectan a entre 1 y 10 de cada 100)
- poco frecuentes: (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000)
- raros: (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000)
- muy raros: (afectan a menos de 1 de cada 10.000)
- desconocidos: (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Desorden del sistema gastrointestinal

- Nausea
- Diarrea
- Dolor abdominal
- Dispepsia
- Sequedad bucal


Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC


Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

670



- Vómitos
- Gastroenteritis

Desorden vestibular y de oído

- Tinnitus

Desorden nutricional y metabólico

- Pérdida de peso
- Sed

Desorden del sistema musculoesquelético

- Artralgia
- Neoplasma
- Neoplasma, sin especificar
- Desorden psiquiátrico
- Anorexia
- Somnolencia
- Dificultad con la memoria, sin especificar
- Dificultad de concentración/atención
- Insomnio
- Ansiedad
- Problemas de carácter
- Depresión
- Nerviosismo
- Confusión
- Lentitud psicomotora
- Disminución de la libido
- Depresión agravada
- Agitación
- Problemas cognitivos, sin especificar
- Desorden reproductivo en la mujer
- Desorden menstrual

Desorden reproductivo, en el hombre

- Eyaculación prematura

Desorden del mecanismo de defensa

- Infección viral
- Otitis media

Desorden del sistema respiratorio

- Infección del tracto respiratorio de vías superiores
- Sinusitis
- Faringitis
- Tos
- Bronquitis

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

6704



- Disnea
- Rinitis

Desorden de piel y faneras

- Prurito

Desorden de otros sentidos

- Perversión del sabor
- Pérdida del sabor

Desorden del sistema urinario

- Infección del tracto urinario
- Cálculos renales

Desorden de la visión

- Visión anormal
- Visión borrosa
- Conjuntivitis
- Parestesia
- Fatiga
- Náusea
- Anorexia
- Mareos
- Pérdida de peso
- Problemas de memoria, sin especificar
- Diarrea
- Dificultad de memoria/concentración
- Somnolencia
- Hipostesia
- Ansiedad
- Depresión
- Cambios en el carácter
- Sequedad bucal
- Confusión
- Contracción involuntaria de los músculos
- Visión anormal
- Cálculos renales

Efectos adversos raros que incluyen:

- Sensibilidad excesiva de la piel
- Incapacidad para oler
- Glaucoma, que es un bloqueo del líquido en el ojo que causa un aumento de la presión en el ojo, dolor y disminución de la visión
- Acidosis tubular renal
- Reacción grave en la piel, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, una enfermedad grave de la piel en la que las capas superiores de la piel se separan de las inferiores; y

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

6704



eritema multiforme, una enfermedad con manchas rojas en relieve que pueden formar ampollas

- Olor
- Hinchazón de los tejidos alrededor de los ojos

Síndrome de Raynaud, un trastorno que afecta a los vasos sanguíneos, en los dedos de la mano y de los pies, orejas y que provoca dolor y sensibilidad al frío Calcificación de los tejidos (calcinosis)

Efectos adversos de frecuencia desconocida:

- Maculopatía es una enfermedad de la mácula, una pequeña zona en la retina donde la visión es más aguda. Consulte a su médico si nota un cambio o una disminución de su visión.
- Hinchazón de la conjuntiva del ojo.
- Necrólisis tóxica epidérmica que es una variedad más grave del síndrome de Stevens-Johnson (ver efectos adversos poco frecuentes).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE APO-TOPIRAMATO

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. Conservar en el envase exterior para protegerlo de la humedad.

No utilice APO-TOPIRAMATO después de la fecha de caducidad que aparece en el envase, después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar entre 15° y 30°C y mantener en lugar seco.

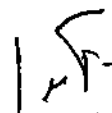
6. Aspecto de APO-TOPIRAMATO y contenido del envase

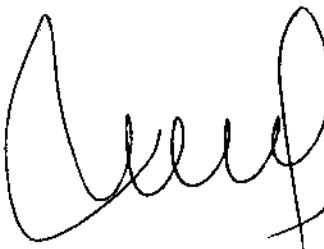
Apo-Topiramato 25 mg: Envases conteniendo 28 y 100 comprimidos recubiertos siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Apo-Topiramato 100 mg: Envases conteniendo 28 y 100 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Pagina Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234


Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC


Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

6704



**APO-TOPIRAMATO 25mg
APO-TOPIRAMATO 100mg
TOPIRAMATO
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Fórmula Cualitativa-quantitativa:

Cada comprimido Apo-Topiramato 25mg contiene:

Topiramato 25.0 mg

Excipientes: Metilcelulosa A15LV 4.26mg, Croscarmelosa sódica 0.60mg, Estearato de magnesio 0.10mg, Dióxido de sílice coloidal 0.05mg, Hidroxipropil metilcelulosa 2910 0.40mg, Hidroxipropil celulosa 0.10mg, Polietilenglicol 8000 0.30mg, Dióxido de titanio 0.25mg

Cada comprimido Apo-Topiramato 100mg contiene:

Topiramato 100 mg

Excipientes: Metilcelulosa A15LV 17.04mg, Croscarmelosa sódica 2.40mg, Estearato de magnesio 0.40mg, Dióxido de sílice coloidal 0.20mg, Hidroxipropil metilcelulosa 2910 1.50mg, Hidroxipropil celulosa 0.50mg, Polietilenglicol 8000 1.00mg, Dióxido de titanio 0.71mg, Oxido de Hierro Amarillo 0.29mg

Acción Terapéutica:

Antiepiléptico.

Indicaciones de Uso:

Epilepsia

APO-TOPIRAMATO (Topiramato) esta indicado como monoterapia para el manejo de pacientes (adultos y niños a partir de los seis años de edad) con epilepsia recientemente diagnosticada.

APO-TOPIRAMATO también esta indicado como terapia auxiliar para el manejo de pacientes (adultos y niños a partir de los dos años de edad) con epilepsia que no responden satisfactoriamente a la terapia convencional.

Migraña

APO-TOPIRAMATO

Esta indicado en adultos como profilaxis de la migraña.

El tratamiento profiláctico de la migraña puede considerarse en situaciones tales como: adultos que experimentan cuatro o más ataques de migraña por mes y que no responden adecuadamente a una terapia aguda; ataques recurrentes que interfieren significativamente con la rutina diaria del paciente; un aumento paulatino de ataques de migraña a lo largo del tiempo, con el riesgo de desarrollar jaquecas de rebote mientras están en tratamiento con terapias severas; o deficiencia, o contraindicación a, o efectos secundarios problemáticos como consecuencia de una terapia severa. La continuidad de la terapia debe evaluarse cada seis meses. APO-TOPIRAMATO no debe utilizarse como terapia de rescate de ataques de migraña. No se ha determinado la seguridad y eficacia de topiramato en el manejo o prevención de cefalea en racimo, hemiplejía, basilar, oftalmoplejía, o migrañas transformadas.

Geriatría (>65 años de edad)

Existe información limitada en pacientes con más de 65 años de edad (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Población especial, Geriatría)

Acción Farmacológica:

El APO-TOPIRAMATO (topiramato) es un agente nuevo clasificado como un monosacárido sulfamato-sustituido. Son tres las propiedades farmacológicas que se le atribuyen a su actividad anticonvulsivante. Primero, topiramato reduce la frecuencia en la cual la acción

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

6704



potencial se genera cuando las neuronas quedan sujetas a una depolarización sostenida indicativa de un bloqueo del estado dependiente de los canales de sodio sensibles al voltaje. Segundo, el topiramato resalta marcadamente la actividad GABA de algunos tipos de receptores GABA. Debido a que el perfil antiepiléptico del topiramato difiere marcadamente del de las benzodiacepinas, este puede modular un subtipo no sensible a la benzodiacepina del receptor GABA_A. Tercero, topiramato antagoniza la habilidad de kainato de activar el kainato/AMPA subtipo de receptor excitatorio de aminoácidos (glutamato), pero no tuvo efecto aparente sobre la actividad de n-metil-D-aspartato (NMDA) en el subtipo de receptor NMDA. Además, el topiramato inhibe algunas isoenzimas de la anhidrasa carbónica. Este efecto farmacológico es mucho más débil que el de acetazolamida, un conocido inhibidor de la anhidrasa carbónica, y no se lo considera como un importante componente de la actividad antiepiléptica del topiramato.

Farmacocinética:

El topiramato muestra una baja variación entre los sujetos con respecto a las concentraciones en plasma, y por lo tanto posee una farmacocinética predecible. La farmacocinética del topiramato es lineal con el clearance en plasma, manteniéndose constante y aumentando en el área bajo la curva de la concentración plasmática de una manera proporcional a la dosis de más 100 a 400 mg en rangos de dosis orales en sujetos sanos. Los pacientes con una función renal normal pueden demorarse entre 4 a 8 días para alcanzar un estado estable de la concentración plasmática. La C_{max} promedio después de una dosis múltiple dos veces al día de 100 mg en sujetos sanos, fue de 6,76 mcg/ml. El promedio de la vida media de eliminación del topiramato en sangre a partir de dosis múltiples de 50 mg y 100 mg cada 12 horas, fue aproximadamente 21 horas. La vida media de eliminación no cambió significativamente cuando se cambió de dosis únicas a dosis múltiples.

En estudios complementarios bien controlados, no se demostró una correlación entre las concentraciones en plasma y su eficacia clínica. No es necesario monitorear las concentraciones de topiramato en sangre para optimizar una terapia con APO-TOPIRAMATO.

No se evidenció una necesidad de aumentar la dosis debido a tolerancia del topiramato en pacientes a lo largo de 5 años de uso de esta droga.

La administración de dosis múltiples concomitantes de topiramato de 100 a 400 mg cada 12 horas, con fenitoina o carbamacepina mostró un aumento de topiramato en las concentraciones plasmáticas proporcional a la dosis.

Absorción: el topiramato se absorbe rápido y sin problemas. Después de una dosis oral de 100 mg de topiramato a sujetos sanos, se alcanzó una concentración plasmática pico promedio (C_{max}) de 1,5 mcg/ml dentro de las 2 a 3 horas (T_{max}). El alcance promedio de absorción a partir de los 100 mg de administración oral de ¹⁴C-topiramato fue de por lo menos el 81% basado sobre la recuperación de radioactividad en orina.

No se observó un efecto significativamente clínico en sangre sobre la biodisponibilidad de topiramato.

Distribución: aproximadamente del 13% al 17% de topiramato se encuentra ligado a las proteínas plasmáticas. Se observó una baja capacidad de unión para el topiramato en o con eritrocitos que es saturable por sobre concentraciones plasmáticas de 4 mcg/ml.

El volumen de distribución varió inversamente con la dosis. El volumen promedio aparente de distribución fue de 0,80 a 0,55 L/kg para una dosis única promedio de 100 a 200 mg.

Metabolismo: el topiramato no se metaboliza ampliamente (aprox. 20%) en voluntarios sanos. Se metaboliza hasta un 50% en pacientes que reciben concomitantemente una terapia antiepiléptica con inductores conocidos de drogas metabolizadoras de enzimas. Se aislaron, caracterizaron e identificaron en sangre, orina y heces en humanos, seis metabolitos formados con hidroxilación, hidrólisis y glucoronidación. Cada metabolito representa menos del 3% de la radioactividad total excretada después de la administración de ¹⁴C-topiramato.

Dos metabolitos, los cuales retuvieron la mayor parte de la estructura del topiramato, fueron analizados y se encontró que tenían poca o nada actividad farmacológica.

Excreción: En humanos, la mayor ruta de eliminación de topiramato sin transformación y sus metabolitos es a través de los riñones (por lo menos el 81% de la dosis). Aproximadamente el 66% de la dosis de ¹⁴C-topiramato se eliminó sin transformación en la orina dentro de los 4 días. El promedio de clearance renal para 50 y 100 mg de topiramato, después de dosis cada 12 horas, fue aproximadamente de 18 ml/min y 17 ml/min respectivamente. Existen evidencias de reabsorción tubular renal de topiramato. Esto quedó abalado por estudios realizados en ratas donde el topiramato se co-administró con probenecid, y se observó un aumento

JMF.
Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

[Signature]
Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

670 4



significativo de topiramato en el clearance renal. Esta interacción no se ha evaluado en humanos. El clearance plasmático (CL/F) es aproximadamente de 20 a 30 ml/min en humanos después de una dosis oral.

Condiciones y Población Especiales

Pediatría: Se evaluó la farmacocinética del topiramato en pacientes de entre 4 – 17 años de edad que recibían una o dos drogas antiepilépticas. Los perfiles farmacocinéticos se obtuvieron después de una semana con dosis de 1,3 y 9 mg/kg/día. Como ocurrió con los adultos, la farmacocinética del topiramato fue lineal con el clearance independiente de la dosis y las concentraciones plasmáticas en estado estable aumentaron en proporción a la dosis. Comparado con pacientes epilépticos adultos, el clearance promedio de topiramato es aproximadamente un 50% más alto en pacientes pediátricos. La estabilidad de las concentraciones plasmáticas de topiramato para la misma dosis de mg/kg se espera que sean aproximadamente un 33% más bajas en niños comparadas con la de los adultos. Como ocurre con los adultos, las drogas antiepilépticas inductoras de enzimas (AEDs) disminuyen la concentración plasmática de topiramato.

Geriatría: El clearance plasmático de topiramato no se transforma en los sujetos ancianos en ausencia de enfermedad renal de base.

Raza, género y edad: a pesar de que no se llevaron a cabo estudios directos comparativos sobre la farmacocinética, los análisis sobre las concentraciones plasmáticas obtenidos de estudios sobre eficacia clínica mostraron que la raza, el género y la edad no parecen tener efecto sobre el clearance plasmático con topiramato. Además, basados sobre los análisis en general, la raza y el género no parecen haber afectado la eficacia del topiramato.

Insuficiencia hepática: el clearance plasmático de topiramato disminuye en pacientes con disfunción hepática de moderada a severa.

Insuficiencia renal: el clearance plasmático y renal de topiramato disminuye en pacientes con la función renal deteriorada ($CL_{CR} < 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), y el clearance plasmático disminuye en pacientes con enfermedad renal Terminal. Como resultado se espera una concentración plasmática de topiramato estable más alta en pacientes con la función renal deteriorada comparada con la de pacientes con función renal normal.

Hemodiálisis: el topiramato puede removerse efectivamente de la sangre a través de la hemodiálisis (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Dosificación y Administración:

Dosis a tener en cuenta

- Pacientes con deficiencia renal
- Pacientes en tratamiento con hemodiálisis
- Pacientes con enfermedad hepática

Dosis recomendada y dosis de ajuste

APO-TOPIRAMATO (topiramato) comprimidos puede ingerirse sin tener en cuenta las comidas.

Epilepsia

Monoterapia

Adultos y niños (edad a partir de los 6 años en adelante)

La dosis del objetivo inicial de topiramato recomendada para una monoterapia en adultos y niños a partir de los 6 años de edad es de 100 mg/día y un máximo recomendado de 400 mg/día, administrados en dos dosis divididas, según sea necesario y tolerado.

El promedio de ajuste recomendado para una monoterapia con topiramato 100 mg/día es:

	Semana 1	Semanas 2-3	Semanas 3-4
Dosis por la mañana	ninguna	25 mg	50 mg
Dosis por la tarde	25 mg	25 mg	50 mg

Si se requieren dosis por encima de los 100 mg/día, la dosis puede aumentarse a intervalos semanales cada 50 mg/día hasta un máximo de 400 mg/día. La dosis y el rango de ajuste deben estar guiados según la respuesta clínica. Algunos pacientes pueden verse beneficiados con un esquema de ajuste de dosis menor. Las dosis diarias superiores a los 400 mg no se han estudiado adecuadamente. Solamente 14 pacientes pediátricos recibieron 500 mg/día de topiramato en estudios clínicos controlados (ver REACCIONES ADVERSAS, EPILEPSIA, Estudios Clínicos reacciones adversas a la droga, Tabla 2).

Terapia complementaria

Adultos (edad a partir de los 17 años)

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

670



Se recomienda que el APO-TOPIRAMATO como terapia complementaria se inicie a dosis de 50 mg/día, seguida de un ajuste según sea necesario y tolerado hasta alcanzar una dosis efectiva. La dosis puede aumentarse a intervalos semanales de a 50 mg/día y dividida en dos dosis. Algunos pacientes pueden verse beneficiados por dosis de inicio más bajas, por ejemplo, 25 mg y/o un esquema de ajuste más bajo. Algunos pacientes logran obtener la eficacia del medicamento solo con una dosis diaria.

La dosis diaria total de mantenimiento recomendada es de 200-400 dividida en dos dosis. Las dosis por encima de los 400 mg/día no han mostrado mejorar la respuesta y en cambio han sido asociadas con mayores incidentes de eventos adversos. La dosis máxima recomendada es de 800 mg/día. No se han estudiado dosis por encima de los 1.600 mg diarios.

Niños (edades de 2-16 años)

Se recomienda que el APO-TOPIRAMATO como terapia complementaria se inicie con 25 mg (o menos, basado sobre un rango de 1 a 3 mg/kg/día) por la noche durante la primer semana, seguido por un ajuste de la dosis en respuesta a la necesidad y tolerancia hasta alcanzar la dosis efectiva. Luego la dosis deberá incrementarse con intervalos de 1 ó 2 semanas en dosis de 1 a 3 mg/kg/día (administrado en dos dosis). Algunos pacientes pueden verse beneficiados por dosis iniciales más bajas y/o con un esquema de ajuste menor.

La dosis total diaria de mantenimiento recomendada es de aproximadamente 5 a 9 mg/kg/día dividida en dos dosis.

Migraña

Adultos

La dosis diaria total de APO-TOPIRAMATO como tratamiento para la profilaxis de la migraña es de 100 mg/día administrada en dos dosis. La dosis y el rango de ajuste deben guiarse de acuerdo a la respuesta clínica. De ser necesario se puede dejar pasar más tiempo entre ajuste de dosis. No se han observado beneficios extras debidos a la administración de dosis más altas que 100 mg/día, de hecho aumentaron las incidencias de efectos adversos con dosis más altas (ver REACCIONES ADVERSAS, MIGRAÑA).

El rango de ajuste recomendado del topiramato para la profilaxis de la migraña es de 100 mg/día, según se indica a continuación:

	Dosis por la mañana	Dosis por la tarde
Semana 1	Ninguna	25 mg
Semana 2	25 mg	25 mg
Semana 3	25 mg	50 mg
Semana 4	50 mg	50 mg

Pediatría

No se ha establecido la eficacia y seguridad del topiramato en el manejo o prevención de la migraña en niños.

Pacientes con deficiencia renal

En sujetos con deficiencia renal (clearance de creatinina menor a 70 mL/min/1.73m²), se recomienda una mitad de la dosis usual para adultos. Esta población de pacientes requiere un tiempo más prolongado para alcanzar el estado estable de cada dosis.

Pacientes en hemodiálisis

El topiramato se pierde por hemodiálisis a un promedio de 4 a 6 veces más que en sujetos normales. Por lo tanto, periodos extensos de diálisis puede causar que la concentración de topiramato caiga por debajo de la dosis de mantenimiento requerida para evitar ataques. A fin de evitar una rápida caída de la concentración en plasma de topiramato durante la hemodiálisis, tal vez se requiera administrar una dosis complementaria de APO-TOPIRAMATO. El ajuste de la dosis debe considerar lo siguiente: 1) duración de la diálisis, 2) el promedio de clearance utilizado en el sistema de diálisis, y 3) el clearance renal efectivo de topiramato en el paciente que esta siendo dializado.

Pacientes con enfermedad hepática

En pacientes con enfermedad hepática, las concentraciones de topiramato en plasma aumentan aproximadamente un 30%. No se considera que este moderado aumento precise de un ajuste en la dosis de APO-TOPIRAMATO. Iniciar la terapia con topiramato de la misma manera y con el mismo régimen de dosis que en pacientes con la función hepática normal. Los ajustes de dosis en estos pacientes deben guiarse de acuerdo a la respuesta clínica, por ejemplo a través del control de ataques, y en evitar efectos adversos. Estos pacientes requerirán un tratamiento más largo a fin de alcanzar el estado estable de la dosis.

Geriatría

Ver en la sección de PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

6704



Olvido de una dosis

Cuando se olvida de tomar una dosis debe hacerlo en cuánto se de cuenta. Si casi es la hora de la próxima dosis, no tome la dosis que olvidó tomar antes. En cambio, siga con la dosis que le toca tomar según el esquema. No tome dos dosis juntas.

Administración

Los comprimidos no deben partirse.

Contraindicaciones:

Pacientes hipersensibles a esta droga o a cualquiera de los componentes de esta formulación o componentes del envase. Para la lista completa de componentes ver la sección de Forma farmacéutica, Composición y Empaque de la monografía del producto.

Advertencias y Precauciones:

General

Las drogas antiepilépticas, incluso el APO-TOPIRAMATO (topiramato) deben discontinuarse gradualmente a fin de minimizar el riesgo de aumento en la frecuencia de ataques. En estudios clínicos realizados en adultos, las dosis se disminuyeron de a 100 mg/día a intervalos semanales.

Hiperamonemia y Encefalopatía

Se han reportado muy pocos casos de pacientes, con o sin historia previa, que experimentaron hiperamonemia con o sin encefalopatía mientras estaban recibiendo topiramato solo o en combinación con otros medicamentos antiepilépticos. La mayoría de estos casos indican que la administración concomitante de topiramato y ácido valproico se encuentra asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cualquiera de las dos drogas por separado. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos terminaron al interrumpir cualquiera de las drogas. Este efecto adverso no se debe a una interacción farmacocinética. Los pacientes con deficiencias congénitas en el metabolismo o con una reducida actividad hepática mitocondrial pueden tener un mayor riesgo de padecer hiperamonemia con o sin encefalopatía. A pesar de que no se realizaron estudios, la interacción de topiramato con el ácido valproico puede exacerbar defectos existentes o descubrir deficiencias en personas susceptibles (ver INTERACCIÓN DE DROGAS, Interacciones entre drogas).

Los pacientes que presenten vómitos inexplicables, letargia, confusión u otros cambios en estado mental, deben considerarse con posibilidades de padecer encefalopatía hiperamoniémica y por lo tanto deben medirse los niveles de amonio plasmático.

Endocrinología y Metabolismo

Oligohidrosis e Hipertermia

La oligohidrosis (disminución de la transpiración) y la hipertermia, que muy pocas veces necesitaron de hospitalización, se reportaron de pacientes tratados con topiramato. La oligohidrosis y la hipertermia pueden dejar graves secuelas y podrían prevenirse con un diagnóstico prematuro de síntomas y un tratamiento apropiado. La disminución en la transpiración y una temperatura elevada por sobre la normal caracterizó los casos reportados de pacientes tratados con topiramato. Algunos de estos casos fueron reportados luego de una exposición a elevadas temperaturas ambientales.

Estos informes son primordialmente sobre niños. Los pacientes tratados con APO-TOPIRAMATO, especialmente los pacientes pediátricos, deben ser monitoreados de cerca para observar si existe disminución en la transpiración y aumento en la temperatura corporal, especialmente durante temporada de calor. Se recomienda una apropiada hidratación antes y durante las actividades tales como ejercicios o exposición a temperaturas elevadas.

Debe tenerse cuidado cuando el APO-TOPIRAMATO se prescribe con otras drogas que predispone a los pacientes a desórdenes relacionados con la temperatura, estas drogas incluyen, pero no están limitadas a, otros inhibidores de la anhidrasa carbónica y drogas con actividad anticolinérgica. (ver REACCIONES ADVERSAS,)

Acidosis metabólica

La acidosis metabólica hiperclorémica de tipo no anión gap (ej., disminución de la concentración de bicarbonato en sangre por debajo del rango de referencia normal en ausencia de alcalosis respiratoria) se encuentra asociado al tratamiento con topiramato. Esta

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

6704



disminución de la concentración de bicarbonato en sangre se debe al efecto inhibitorio del topiramato sobre la anhidrasa carbónica. Por lo general la disminución del bicarbonato ocurre al inicio del tratamiento a pesar que esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. Por lo general estas disminuciones son de leves a moderadas (promedio de disminución de 4 mmol/L a dosis de 100 mg/día o mayor en adultos y aproximadamente 6 mg/kg/día en pacientes pediátricos). En raras ocasiones los pacientes han experimentado disminuciones a valores por debajo de los 10 mmol/L. Las condiciones o las terapias que predisponen a la acidosis (tales como enfermedad renal, deficiencias respiratorias graves, estado epiléptico, diarrea, cirugía, dieta cetogénica, o ciertas drogas) pueden aumentar los efectos en la disminución de bicarbonato debidas al topiramato.

En adultos, la incidencia en la disminución de la concentración de bicarbonato en sangre aparecida durante el tratamiento (niveles de <20 mmol/L en dos visitas consecutivas o en la última) en estudios clínicos controlados como tratamiento complementario de la epilepsia fue de 32% para 400 mg/día, y 1% para placebo. La acidosis metabólica se ha observado en dosis tan bajas como 50 mg/día. La incidencia de una marcada anomalía en la disminución de bicarbonato en sangre (ej., valor absoluto <17 mmol/L y > 5 mmol/L en la disminución pretratamiento) en estos estudios fue del 3% para topiramato 400 mg/día y 0% para placebo. Los niveles de bicarbonato en sangre no han sido sistemáticamente evaluados a dosis diarias mayores a 400 mg/día.

En pacientes pediátricos (< 16 años de edad), la incidencia persistente de una disminución de bicarbonato en sangre durante estudios placebo-controlados como tratamiento complementario del Síndrome Lennox-Gastaut, o al inicio de una crisis parcial compleja fue del 67% para topiramato (aproximadamente 6 mg/kg/día) y 10% para placebo. La incidencia de una marcada anomalía en la disminución de bicarbonato en sangre (ej., valor absoluto <17 mmol/L y > 5 mmol/L en la disminución pretratamiento) en estos estudios fue del 11% para topiramato y 0% para placebo. Se han reportado casos de acidosis metabólica moderadamente severa en pacientes de hasta tan solo 5 meses de edad, especialmente con dosis diarias por sobre los 5 mg/kg/día.

La incidencia persistente de una disminución de bicarbonato en sangre durante el tratamiento, en estudios placebo controlados, realizado en adultos como profilaxis de migraña fue de 44% para 200 mg/día, 39% para 100 mg/día, 23% para 50 mg/día, y 7% para placebo. La incidencia de una marcada anomalía en la disminución de bicarbonato en sangre (ej., valor absoluto <17 mmol/L y > 5 mmol/L en la disminución pretratamiento) en estos estudios fue del 11% para 200 mg/día, 9% para 100 mg/día, 2% para 50 mg/día y $<1\%$ para placebo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes por debajo de los 2 años de edad. El topiramato esta asociado a la acidosis metabólica. La acidosis metabólica crónica no tratada en pacientes pediátricos puede causar osteomalacia (raquitismo) y puede reducir la curva de crecimiento. Una reducción en la curva de crecimiento posiblemente disminuirá la altura máxima alcanzada. El efecto de topiramato sobre el crecimiento y sus secuelas óseas no ha sido sistemáticamente estudiado.

La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir la curva de crecimiento. El efecto de topiramato sobre el crecimiento y sus secuelas óseas no ha sido sistemáticamente estudiado ni en pediatría ni en la población adulta.

Se recomienda medir al inicio y periódicamente el bicarbonato plaquetario durante el tratamiento con topiramato. Si la acidosis metabólica se desarrolla o persiste, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o discontinuar el topiramato (disminución paulatina). Si la decisión es continuar con el tratamiento de topiramato a pesar de la acidosis persistente, se deberá considerar implementar un tratamiento alcalino.

Disminución del potasio en sangre al llevar a cabo un tratamiento concomitante con Hidroclorotiazida (HCTZ)

En un estudio sobre interacción de drogas, se observó una mayor disminución desde el principio de los valores de potasio en sangre cuando se realizó el tratamiento en forma concomitante que cuando se administraron las drogas por separado. Al culminar cada uno de los tratamientos, el 27% (3/12) de los sujetos tratados solamente con topiramato y el 25% (3/12) de los sujetos tratados solamente con HCTZ mostraron un valor de potasio en sangre de <3.6 mEq/L, comparado con 61% (14/23) de los sujetos tratados concomitantemente con ambas drogas. Uno de los sujetos que tuvo hipocalcemia con el tratamiento concomitante también tuvo un ECG anormal (cambios no específicos en las ondas ST-T), las cuales posiblemente pudieron estar relacionadas con la disminución de los niveles de potasio en

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

sangre. Debe tenerse cuidado cuando se trata a pacientes que están tomando APO-TOPIRAMATO e hidroclorotiazida concomitantemente (ver INTERACCIÓN DE DROGAS).

Suplementos Nutricionales

Debe tomarse bajo consideración el uso de suplementos dietarios o aumento de la ingesta de alimentos en pacientes que pierden peso mientras usan esta medicación.

Sistema Hepático/Biliar/Pancreático

Disminución de la Función Hepática

En pacientes con disfunción hepática, la administración de APO-TOPIRAMATO debe realizarse con precaución ya que el clearance de topiramato se vio disminuido comparado con el de sujetos sanos.

Sistema Neurológico

Efectos en el Sistema Nervioso Central

Los efectos adversos más comúnmente asociados con el uso de topiramato fueron los relacionados con el sistema nervioso central y se observaron tanto en la población con epilepsia como en la de migraña. En adultos, la más significativa de estas puede clasificarse dentro de tres categorías generales:

- i) lentitud psicomotora, dificultad de concentración y del habla o problemas de lenguaje, especialmente dificultad para encontrar las palabras.
- ii) Somnolencia o fatiga, y
- iii) Cambios de humor, que incluye irritabilidad y depresión

En estudios controlados de terapia aleatoria de la epilepsia, estos eventos fueron generalmente leves a moderados, y ocurrieron por lo general al inicio de la terapia. Mientras que la incidencia de la lentitud psicomotora no parece estar relacionada a la dosis, tanto los problemas de lenguaje como las dificultades de concentración o atención aumentaron en frecuencia con el aumento de la dosis en seis ensayos clínicos doble ciego, lo que sugiere que estos eventos están relacionados con la dosis (ver REACCIONES ADVERSAS, Reacciones Adversas a Drogas observadas después de su Lanzamiento).

Los eventos relacionados con el Sistema Nervioso Central y la psiquis también fueron informados con mayor frecuencia en sujetos tratados con topiramato en los ensayos de profilaxis para la migraña. Estos incluyen: anorexia, mareos, problemas de memoria, somnolencia, problemas de lenguaje, y dificultad para concentrarse y prestar atención. La mayoría de estos efectos fueron de leves a moderados en su gravedad, y alguno de ellos ocasionó la interrupción del tratamiento. (Ver REACCIONES ADVERSAS, MIGRAÑA).

En un estudio clínico en fases doble ciego con indicaciones de investigación y aprobadas, los intentos de suicidio ocurrieron con una incidencia de 0.2% (13 reportes/7,999 pacientes) con el uso de topiramato versus 0 (0 reportes/3,150 pacientes) tratados con placebo. Solo se reportó un suicidio en un ensayo de desorden bipolar en un paciente tratado con topiramato (ver REACCIONES ADVERSAS, Ensayos clínicos poco comunes sobre Reacciones Adversas de la Droga y Reacciones Adversas después de su lanzamiento)

Otros efectos no específicos del SNC observados de vez en cuando con el uso de topiramato como terapia adicional, incluye mareos o problemas de equilibrio, confusión y problemas de memoria. A pesar de que la duración de los estudios de monoterapia sobre epilepsia fue considerablemente más larga que los estudios de terapia aleatoria, estos eventos adversos se reportaron en menor incidencia en los ensayos de monoterapia.

Parestesia

La parestesia, un efecto asociado con el uso de otros inhibidores de anhidrasa carbónica, parece ser un efecto común del topiramato. Los casos de parestesia se reportaron con mayor frecuencia en los ensayos de profilaxis para la migraña que en los ensayos de terapia aleatoria para la epilepsia. La incidencia más alta observada en los estudios de monoterapia para la epilepsia puede haber estado relacionada con concentraciones plasmáticas de topiramato más elevadas, alcanzadas en los estudios de monoterapia. En la mayoría de las instancias, la parestesia no fue causal para interrumpir el tratamiento.

Oftalmología

Miopía aguda y Glaucoma de Angulo Cerrado Secundarios

Un síndrome que consiste en miopía aguda asociada con glaucoma de ángulo cerrado secundario se ha reportado en pacientes que recibían topiramato. Los síntomas incluyen un principio agudo de disminución de la visión y/o dolor de la vista. El diagnóstico oftalmológico puede incluir miopía, poca profundidad de la cámara anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. Puede o no presentarse midriasis. Este síndrome puede

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

6704



estar asociado con efusión supraciliar la cuál puede producir desplazamiento anterior del lente y del iris, con glaucoma de ángulo cerrado secundario. Los síntomas por lo general ocurren dentro de los primeros días y hasta el mes de iniciado el tratamiento con topiramato. En contraste al glaucoma de ángulo primario agudo, el cuál es raro en pacientes menores de 40 años, se reportaron casos de glaucoma de ángulo cerrado secundario asociados con el uso de topiramato tanto en pacientes pediátricos como en adultos. El primer paso para revertir estos síntomas es la interrupción de APO-TOPIRAMATO, tan rápido como sea posible, según sea considerado por el médico tratante. Otras medidas, en paralelo con la interrupción de APO-TOPIRAMATO, puede ser de ayuda (ver REACCIONES ADVERSAS, Reacciones Adversas a Drogas observadas después de su Lanzamiento).

En todos los casos en que se sienta visión borrosa y/o dolor de la vista con ojos enrojecidos, se recomienda acudir de inmediato a un centro de emergencia oftalmológico.

La presión intraocular elevada de cualquier etiología, cuando no se trata puede terminar en serias secuelas que incluye pérdida de la visión permanente.

Renal

Cálculos renales

Un total de 32/1,75 (1.5%) de pacientes expuestos al topiramato reportaron durante su desarrollo la aparición de cálculos renales, una incidencia de alrededor 10 veces más alta que la esperada una población similar sin tratamiento (radio H/M: 27/1,092 hombres; 5/623 mujeres). En la población general, los factores de riesgo para la formación de cálculos renales incluye el género (hombres), edades entre los 20-50 años, antecedentes de formación de cálculos, antecedente familiar de nefrolitiasis e hipercalciuria. Basados en un análisis de regresión logística sobre los datos de estudios clínicos, no se estableció la correlación entre la dosis media de topiramato, la duración de la terapia con topiramato, o la edad y aparición de los cálculos renales; en el estudio de pacientes pediátricos no se observaron casos de cálculo renal.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, tales como la acetazolamida, facilitan la formación de cálculos debido a la reducción en la excreción de citrato en orina y por el aumento del pH urinario. El uso concomitante de APO-TOPIRAMATO, un inhibidor de anhidrasa carbónica suave, y otros inhibidores de anhidrasa carbónica, pueden crear el entorno fisiológico para aumentar el riesgo de formación de cálculos renales, y por lo tanto debe evitarse (ver REACCIONES ADVERSAS, Interacción entre drogas).

Los pacientes, en especial aquellos con predisposición a la nefrolitiasis, pueden tener un mayor riesgo de formación de cálculos renales y síntomas y signos asociados tales como cólicos renales, dolor renal o dolor lateral. El incremento en la ingesta de líquidos aumenta la cantidad de orina, disminuyendo la concentración de sustancias que colaboran en la formación de cálculos. Por lo tanto, se recomienda una adecuada hidratación a fin de reducir este riesgo. Ninguno de los factores de riesgo para la nefrolitiasis puede predecir con certeza la formación de cálculos durante el tratamiento con APO-TOPIRAMATO.

Ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal

La mayor ruta de eliminación de topiramato sin modificar y sus metabolitos se produce a través de los riñones. La eliminación renal es dependiente de la función renal y es independiente a la edad. Los pacientes con deficiencia de la función renal ($CL_{cr} < 70 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) o en enfermedad renal terminal que reciben tratamientos de hemodiálisis pueden demorarse entre 10-15 días para alcanzar concentraciones plasmáticas estables, comparados con tiempos de entre 8-10 días en pacientes con función renal normal. Como sucede con todos los pacientes, el esquema de titulación debería guiarse de acuerdo a la aparición clínica (ej., control de ataques, evitar efectos secundarios) con el conocimiento de que los pacientes con disfunción renal diagnosticada, pueden requerir un tiempo mayor para alcanzar una estabilidad con cada dosis (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, Consideraciones en la dosificación).

Información para el paciente

Mujeres embarazadas

Se debe recordar a las pacientes que es necesario que informen a sus médicos si están embarazadas o intentan quedar embarazadas mientras estén bajo tratamiento con APO-TOPIRAMATO.

Una adecuada hidratación

Los pacientes, especialmente aquellos con factores de predisposición, deben ser instruidos para que mantengan una adecuada ingesta de líquidos a fin de minimizar el riesgo de formación de cálculos renales. También se debe aconsejar a los pacientes que aumenten y

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Farm. Anneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

6704



mantengan una buena ingesta de líquidos antes y durante actividades tales como realizar ejercicios o exponerse a temperaturas elevadas, a fin de ayudar a prevenir las complicaciones por disminución de la transpiración.

Efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinarias

Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo de sentir somnolencia, mareos, confusión y dificultad para la concentración y se les debe aconsejar que no manejen u operen maquinarias hasta que hayan obtenido suficiente experiencia para evaluar si el APO-TOPIRAMATO le produce o no efectos adversos sobre su habilidad mental y motora.

Miopía Aguda y Glaucoma de Angulo Cerrado Secundario

Los pacientes que toman APO-TOPIRAMATO deben ser advertidos sobre que deben recurrir al médico o dirigirse al centro de emergencias más cercano en el caso de que ellos o sus hijos experimenten un empeoramiento repentino de la visión, visión borrosa y/o dolorosa.

Población especial

Mujeres embarazadas

Como ocurre con muchas otras drogas, el topiramato fue teratogénico para los ratones, las ratas y los conejos. En las ratas, el topiramato cruzó la barrera placentaria.

No existen estudios con APO-TOPIRAMATO en mujeres embarazadas. De todas formas la terapia con APO-TOPIRAMATO debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio supera al riesgo potencial para el feto.

En experiencias posteriores al lanzamiento del producto, se han reportado casos de hipospadias en niños varones expuestos al topiramato *in utero*, con o sin otros anticonvulsivantes; de todas formas, no se ha establecido una relación causal con el uso de APO-TOPIRAMATO.

No se conoce el efecto de APO-TOPIRAMATO durante el trabajo de parto y el nacimiento.

Mujeres en período de lactancia

El topiramato se excreta por la leche materna de las ratas. En estudios controlados no se ha evaluado si el topiramato se excreta a través de la leche materna en mujeres. Algunas observaciones limitadas en pacientes sugieren que el topiramato se excreta ampliamente a través de la leche materna. Debido a que existe un potencial sobre los serios efectos adversos que el APO-TOPIRAMATO pueda producir en infantes en período de lactancia, el médico debe decidir si discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre y el riesgo para el infante.

Pediatría (<2 años de edad)

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños menores a los 2 años de edad.

Pérdida de peso en pacientes pediátricos (>2 años de edad)

La administración de topiramato se encuentra asociada a la pérdida de peso en algunos niños que generalmente ocurre al inicio del tratamiento. De aquellos sujetos pediátricos tratados en estudios clínicos por lo menos durante un año y que experimentaron pérdida de peso, un 96% mostró una recuperación del peso dentro del período de estudio. Los niños de entre 2-4 años de edad, la media en el cambio de peso partiendo desde el inicio del tratamiento a los 12 meses (n=25) fue de +0,7 kg (rango -1,1 a 3,2); a los 24 meses (n=14), la media en el cambio fue de +2,2 (rango -1,1 a 6,1). En niños de entre 5-10 años de edad, la media en el cambio de peso partiendo desde el inicio del tratamiento a los 12 meses (n=88) fue de +0,7 kg (rango -6,7 a 11,8); a los 24 meses (n=67), la media en el cambio fue de + 3,3 (rango -8,6 a 20,0). La disminución de peso, generalmente asociada con anorexia o cambios en el hábito alimenticio, se reportaron como efectos adversos en el 9% de los pacientes tratados con topiramato. Los efectos a largo plazo sobre la recuperación en la pérdida de peso en pacientes pediátricos no se conocen.

Geriatría (>65 años de edad)

Es limitada la información sobre pacientes mayores a los 65 años de edad. Debe tomarse en cuenta la posibilidad de la edad asociada a anomalías en la función renal en pacientes tratados con APO-TOPIRAMATO. (Ver ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Población Especial y Condiciones).

Monitoreo y Ensayos de Laboratorio

Se ha observado en ensayos clínicos que los sujetos tratados con topiramato experimentaron una disminución promedio en los niveles de bicarbonato plasmático de 4 mmol/L y un aumento promedio en los niveles de cloruro de 4 mmol/L (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrinología y Metabolismo).

Hipocalemia observada durante el tratamiento concomitante con hidroclorotiazida

J.M.F.
Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

67



En un estudio de interacción con el diurético hidroclorotiazida (HCTZ), el porcentaje de pacientes con medidas de potasio en sangre de < 3,6 mEq/L fue mayor al final del tratamiento concomitante que al final del tratamiento con alguna de las drogas por separado: 27% (3/11) de los sujetos tratados con topiramato solo y 25% (3/12) de los sujetos tratados con HCTZ sola versus 61% (14/22) de los sujetos tratados con las drogas en forma concomitante (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrinología y Metabolismo e INTERACCIÓN DE DROGAS).

Las drogas antiepilépticas (DAES) aumentan el riesgo de ideas o de comportamientos suicidas en los pacientes que toman estas drogas para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier DAES para cualquier indicación deben ser supervisados ante la posible aparición o el empeoramiento de una depresión preexistente, los pensamientos o comportamientos suicidas, y/o cualquier cambio inusual en humor o comportamiento.

En la evaluación de 199 estudios clínicos controlados por medio del metanálisis de la FDA (23 de Mayo 2008) con 11 DAES, utilizados para tratar epilepsia; trastorno bipolar, migraña y dolor neuropático, se detectó que los pacientes que los recibieron tuvieron el doble de riesgo de comportamiento o ideación suicida (Riesgo Relativo ajustado 1.8 95% CI:1.2, 2.7).

Hubieron 4 suicidios en pacientes tratados con DAES en los estudios y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir estimar cualquier conclusión sobre el efecto de los DAES sobre suicidio.

El médico que considere prescribir cualquier DAES debe balancear este riesgo con el riesgo de enfermedad no tratada.

Las indicaciones por las cuales se prescriben DAES comprenden patologías que en si mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad de ideas y de comportamiento suicida. Los pacientes, sus cuidadores, y las familias deben ser informados del aumento de riesgo de ideas y comportamiento suicidas y se debe aconsejar de la necesidad de estar alerta para la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el humor o comportamiento, o la aparición de ideas y comportamientos suicidas.

Interacciones Medicamentosas:

Interacción entre drogas

En todos los estudios antes mencionados, excepto donde se realizó la aclaración, la dosis máxima administrada de topiramato, fue de 200 mg/día.

Drogas antiepilépticas

Las potenciales interacciones entre topiramato y drogas antiepilépticas estándar se midieron en los estudios controlados sobre farmacocinética en pacientes con epilepsia. Los efectos de estas interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resumen en la tabla 8.

Tabla 8 Interacción de droga en la terapia con topiramato

Co-administración de	Concentración de	Concentración de
AED	AED	Topiramato
Fenitoína	↗ **	↓ ↓59%
Carbamazepina (CBZ)	↗ *	↓ ↓40%
CBZ epoxido*	↗ *	NS
Ácido valproico	↘ ↓11%	↓ ↓40%
Fenobarbital	↗ *	NS
Primidona	↗ *	NS
Lamotrigina	↗	Disminución 15%

Con dosis de topiramato de hasta 400 mg/día

* No se administra pero es un metabolito activo de la carbamazepina No hubo efectos sobre las concentraciones plasmáticas.

** En algunos pacientes las concentraciones plasmáticas aumentaron 25%, generalmente aquellos expuestos a una dosis b.i.d (latin para dos veces al día) de fenitoína.

↓ Las concentraciones plasmáticas disminuyeron en algunos pacientes identificados.

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

67



NS No se estudió.

AED Drogas antiepilépticas

Efectos del APO-TOPIRAMATO sobre otras drogas antiepilépticas

La inclusión de APO-TOPIRAMATO junto a otras drogas antiepilépticas (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) no tiene efectos sobre las concentraciones plasmáticas en estado estable, donde la inclusión de topiramato a la fenitoína puede dar como resultado un aumento de fenitoína en sangre.

El efecto de topiramato sobre el estado estable de la farmacocinética de la fenitoína puede estar relacionado a la frecuencia de la dosificación de fenitoína. Se observó un pequeño aumento del estado estable de las concentraciones plasmáticas de fenitoína, principalmente en pacientes que recibían fenitoína en dos dosis divididas. Este pequeño incremento puede deberse a la naturaleza de saturación en la farmacocinética de la fenitoína y la inhibición del metabolismo de fenitoína (CYP2C_{meph}).

La inclusión de una terapia con topiramato a la de fenitoína debe ser guiada por resultados clínicos. Por lo general, como lo evidencian los estudios clínicos, los pacientes no necesitaron ajuste de la dosis. De todas formas, cualquier paciente bajo terapia con fenitoína que muestre signos o síntomas clínicos de toxicidad debería ser monitoreado para controlar los niveles de fenitoína. Los efectos de estas interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resumen en la Tabla 8.

Efectos de otras drogas antiepilépticas sobre el APO-TOPIRAMATO

La fenitoína y la carbamazepina disminuyen las concentraciones de topiramato en plasma. La inclusión o interrupción de fenitoína y/o carbamazepina durante una terapia complementaria con APO-TOPIRAMATO pueden requerir ajuste de la dosis del APO-TOPIRAMATO. Esto se realiza mediante ajustes de la dosis en respuesta al efecto clínico. La inclusión o interrupción del ácido valproico no produce cambios clínicos significativos en las concentraciones de topiramato en plasma, y por lo tanto, la dosis de APO-TOPIRAMATO no necesita ser ajustada. Los efectos de estas interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resumen en la Tabla 8.

En muy pocas ocasiones hiperamonemia se recibieron reportes, posteriores a su lanzamiento, de casos de encefalopatía con o sin hiperamonemia en pacientes tratados con topiramato, mientras también estaban tomando valproato u otra medicación antiepiléptica. Por lo tanto, se deben tomar precauciones cuando sea necesario realizar una terapia múltiple con valproato (ver REACCIONES ADVERSAS, Reacciones adversas posteriores a su lanzamiento y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, general).

Otras interacciones medicamentosas

Digoxina: en un estudio de dosis única la AUC de digoxina en plasma disminuyó 12% debido a la administración concomitante con topiramato. No se han llevado a cabo estudios con dosis múltiples. Cuando el APO-TOPIRAMATO se incluye o retira en pacientes que están recibiendo una terapia con digoxina, se debe prestar especial atención en el monitoreo de rutina de los niveles de digoxina en sangre.

Depresores del SNC: La administración concomitante de APO-TOPIRAMATO y alcohol u otros depresores del SNC no han sido evaluados en estudios clínicos. Se recomienda que el APO-TOPIRAMATO no se use concomitantemente con alcohol u otras drogas depresoras del SNC.

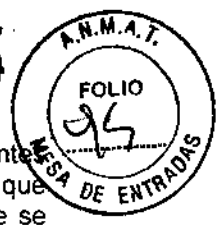
Contraceptivos orales:

Topiramato (50-200 mg/día) en voluntarios sanos: en un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos, los sujetos fueron clasificados en obesos versus no obesos (n=12 versus n=12) ambos grupos sujetos a la administración concomitante de una combinación de un anticonceptivo oral de 1 mg de noretindrona más 35 mcg de etinilestradiol y topiramato (50 a 200 mg/día) administrados sin otra medicación. El componente de etinilestradiol, tanto en el grupo de voluntarios obesos como en el de no obesos, mostró una disminución en la AUC promedio y la C_{max} a 200 mg/día (-10.7% y -9.4% versus -15.2% y -11.3%, respectivamente) que no fueron estadísticamente significativos. Los cambios en cada individuo promediaron desde una disminución aproximada de 35% a 90% en 5 individuos a un aumento de aproximadamente 35% a 60% en 3 individuos. En las dosis de topiramato de 50 y 100 mg/día, se observaron cambios similares en la C_{max} promedio y en la AUC en voluntarios no obesos. No se conoce la implicancia clínica de estos cambios. Para el componente de noretindrona, solamente el grupo de no obesos mostró una disminución (-11.8%). En vista de la disminución

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

8704



relacionada con la dosis observada con el componente de etinilestradiol en pacientes epilépticos que reciben topiramato como terapia complementaria (ver abajo), y el hecho de que la dosis recomendada es de hasta 400 mg/día, puede existir una disminución mayor que se observa en dosis por sobre los 200 mg/día en una monoterapia.

Topiramato como terapia complementaria con ácido valproico en pacientes epilépticos: en un estudio de interacción farmacocinética, los pacientes epilépticos recibieron topiramato como terapia complementaria con ácido valproico y una combinación de un anticonceptivo oral que contenía noretindrona (1 mg) más etinilestradiol (35 mcg). En este estudio, topiramato no afectó significativamente el clearance de noretindrona oral. El nivel en sangre del componente estrogénico disminuyó en un 18%, 21% y 30% a dosis diarias de 200, 400 y 800 mg de topiramato respectivamente. Es escasa la información clínica sobre la interacción del ácido valproico y los anticonceptivos orales.

En vista de los hallazgos antes mencionados sobre los dos estudios, la eficacia de bajas dosis (ej., 20 mcg) de un anticonceptivo oral puede verse reducido tanto en una monoterapia como en una terapia complementaria con topiramato. Para las dosis de topiramato de hasta 200 mg/día, la cual incluye la dosis recomendada para profilaxis de migraña de 100 mg/día, la reducción promedio de exposición de noretindrona y etinilestradiol en el tratamiento con topiramato no es significativa, a pesar que es posible observar marcados cambios en algunos individuos. En el tratamiento de la epilepsia a dosis mayores a 200 mg/día, es probable que se observen disminuciones en presencia del etinilestradiol relacionadas con la dosis. Los pacientes con dosis de topiramato mayores a los 200 mg/día y que estén consumiendo un anticonceptivo oral deberán recibir preparaciones de no menos de 30 mcg de estrógeno. La eficacia del anticonceptivo puede verse disminuida aun cuando no haya interrupción del sangrado.

Hidroclorotiazida (HCTZ): En un estudio cruzado sobre interacción medicamentosa llevado a cabo en voluntarios sanos (12 hombres, 11 mujeres) se evaluó el estado estable de la farmacocinética del diurético HCTZ 25 mg c/24h) y topiramato (96 mg c/12h) administrado solo o concomitantemente. Los resultados de estos estudios indican que la promedio C_{max} de topiramato aumentó en un 27% y la AUC promedio aumentó en un 29% cuando se sumó HCTZ a la terapia con topiramato. No se conoce la importancia clínica de estos cambios estadísticamente significativos. Por lo tanto, el uso concomitante de topiramato y HCTZ puede requerir un ajuste que disminuya la dosis de topiramato. El estado estable de la farmacocinética de la HCTZ no fue influenciada en forma significativa por la administración concomitante con topiramato. Es más, se observó una mayor disminución de potasio en sangre con el tratamiento concomitante que con cualquiera de las drogas por separado, tanto en términos de porcentaje de pacientes con una medición de potasio en sangre $<3,6mEq/L$ al finalizar cada periodo de tratamiento [61% (14/23) con tratamiento concomitante versus 27% (3/11) con topiramato solo, versus 25% (3/12) con HCTZ sola] como en el cambio promedio desde el inicio (aproximadamente $-0,60 mEq/L$ para el tratamiento concomitante versus $-0,25 mEq/L$ para topiramato solo versus $-0,12 mEq/L$ para HCTZ solo). Uno de los sujetos con hipocalcemia bajo tratamiento concomitante presentó también un ECG anormal (cambio de onda ST-T no específica), lo que puede haber estado relacionado con la disminución en plasma de los niveles de potasio. Ver también PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Endocrinología y Metabolismo.

Metformina: Un estudio de interacción medicamentosa se llevó a cabo en 18 voluntarios sanos, edad entre 18-37 años, donde se evaluó el estado estable de la farmacocinética de metformina y topiramato en sangre cuando la metformina (500 mg *b.i.d*) se administró sola y cuando la metformina y el topiramato (50, 75 y 100 mg) se administraron en forma simultanea durante 6 días consecutivos. Los resultados de este estudio indicaron que la C_{max} principal de la metformina y la AUC_{0-12h} aumentaron en un 18% y 25% respectivamente, mientras que el CL/F disminuyó en un 20% cuando la metformina se administró concomitantemente con topiramato (dosis ajustada a 100 mg *b.i.d*). El topiramato no afectó la t_{max} de la metformina. No se conocen los efectos de dosis más altas de topiramato ($>100 mg b.i.d$) sobre la metformina. No queda clara la importancia clínica del efecto del topiramato sobre la metformina. El clearance oral en plasma de topiramato aparenta disminuir cuando se administra con metformina. No se conoce la importancia del cambio en el clearance. No queda muy clara la importancia clínica del efecto de la metformina sobre la farmacocinética del topiramato. Cuando el APO-TOPIRAMATO se suma a la terapia o se interrumpe en pacientes que están tomando metformina, se debe prestar especial atención cuando se llevan a cabo los monitoreos de rutina a fin de controlar el estado de la diabetes en estos pacientes.

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Farm. Anneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

Gliburida: un estudio de interacción medicamentosa llevado a cabo con 28 pacientes con diabetes tipo 2, de entre 38-68 años de edad y un índice de masa corporal de entre 25-40 Kg/m², se evaluó el estado estable de la farmacocinética de la gliburida y de topiramato en sangre cuando la gliburida (5 mg/día) se administró sola y cuando se administró junto con topiramato (150 mg/día) en forma concomitante durante 48 días consecutivos. La exposición sistémica de la gliburida disminuyó de manera estadísticamente significativa cuando se combinó con topiramato de tal forma que el C_{max} promedio y el AUC₂₄ disminuyeron en un 22% y 25% respectivamente, mientras que el CL/F promedio aumentó en un 21%. La exposición sistémica de los metabolitos activos, 4-*trans*-hidroxigliburida y 3-*cis*-hidroxigliburida, también disminuyó de manera estadísticamente significativa de un 13% y 15% respectivamente. El estado estable de la farmacocinética del topiramato no se vio afectado por la administración concomitante de la gliburida. No queda claro la importancia clínica del efecto de la gliburida sobre la farmacocinética del topiramato. La disminución de leve a moderada del bicarbonato en sangre sin acidosis metabólica se asoció con el uso concomitante de topiramato (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Endocrinología y Metabolismo, Acidosis metabólica). No se conocen los efectos de dosis más altas de topiramato (>150 mg/día) sobre la gliburida. Cuando el APO-TOPIRAMATO se agrega a la terapia con gliburida, o la gliburida se agrega a la terapia de APO-TOPIRAMATO, se debe prestar atención al monitoreo de rutina a fin de llevar un buen control del estado de la diabetes en estos pacientes.

Pioglitazona: un estudio de interacción medicamentosa llevado a cabo en voluntarios sanos (26 hombres, 26 mujeres) evaluó el estado estable de la farmacocinética del topiramato y el agente antidiabético pioglitazona, administrada sola o concomitantemente. Los parámetros farmacocinéticos del topiramato no se vieron afectados; la AUC promedio de la pioglitazona disminuyó un 15% y el C_{max} promedio no aumentó significativamente (10%), sin embargo con sujetos que mostraron un alto aumento y 3 de los 4 valores más altos registrados en los hombres. Además, cada hidroximetabolito activo y queto-metabolito activo mostraron una disminución en el C_{max} y la AUC (aproximadamente 15% para el hidroximetabolito y 60% para el queto-metabolito). No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos. Cuando el APO-TOPIRAMATO se suma a la terapia con pioglitazona o la pioglitazona se suma a la terapia con APO-TOPIRAMATO, se deben tomar los recaudos necesarios cuando se realizan los monitoreos de rutina a fin de realizar un adecuado control de los pacientes y su estado diabético.

Litio

Voluntarios sanos

Un estudio de interacción medicamentosa llevado a cabo en doce voluntarios sanos, de entre 20-40 años de edad, evaluó el estado estable de la farmacocinética del litio en plasma cuando este (300 mg c/8h) se administró durante 14 días y topiramato (dosis ajustada a 100 mg c/12h) se administró concomitantemente durante los últimos 6 días. Basados en la información de los análisis de doce sujetos, la exposición sistémica del litio se redujo en forma estadísticamente significativa en presencia del topiramato, de tal forma que el C_{max} y el AUC_{0-8h} disminuyó en un 20% y 18% respectivamente, mientras que el CL/F promedio y el CL_R aumentaron en un 36% y 12% respectivamente. Uno de los sujetos no mostró concentraciones de litio en sangre posibles de ser medidas en día 14, lo que posiblemente indique que la dosis de ese día no se administró. Con la exclusión de este sujeto de los análisis, la exposición sistémica del litio se redujo moderadamente en presencia del topiramato (12% para la C_{max}, 10% para la AUC_{0-8h}) mientras que el CL/F y el CL_R promedio aumentó en un 11% y 16% respectivamente. No queda clara la importancia clínica del efecto del topiramato sobre la farmacocinética del litio. No se conocen los efectos de topiramato a dosis más elevadas (>200 mg/día) sobre la farmacocinética del litio.

Pacientes con desorden bipolar

Un estudio de interacción medicamentosa llevado a cabo con 31 pacientes que padecían varios tipos de desorden bipolar, con edades que iban de 20-60 años, evaluó el estado estable de la farmacocinética del litio y el topiramato cuando estas se administraban en forma concomitante. Los sujetos fueron elegidos al azar a fin de recibir bajas dosis de topiramato de hasta 200 mg/día o altas dosis de topiramato de hasta 600 mg/día. El perfil farmacocinético para el litio se obtuvo después de 1 y 3 semanas de dosis continuas de litio. La farmacocinética del litio no se vio afectada durante el tratamiento con topiramato de dosis hasta 200 mg/día y tampoco se vio afectada en tratamiento de corto plazo con topiramato (1 semana) con dosis de hasta 600 mg/día. Después de un tratamiento con topiramato con dosis de hasta 600 mg/día durante 3

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

semanas, se observó un aumento estadísticamente significativo en la exposición sistémica del litio (aproximadamente un 27% para el C_{max} y AUC). La exposición de topiramato tanto en los grupos que recibieron dosis bajas como en los que recibieron dosis altas fue similar luego de 1 semana y 3 semanas de tratamiento continuo en presencia del litio. Los efectos de dosis más altas de topiramato (>600 mg/día) sobre el litio no se han estudiado y se desconocen. Los niveles de litio deben monitorearse cuando se co-administra con topiramato y se deben realizar ajustes en la dosis de litio basados en los niveles de este y en la respuesta clínica de los pacientes.

Risperidona

Voluntarios sanos

Un estudio de interacción medicamentosa se llevó a cabo en 12 voluntarios sanos (6 hombres, 6 mujeres), de edades entre 28-40 años, con dosis única de risperidona (2 mg) y dosis múltiples de topiramato (ajustada hasta 200 mg/día). En presencia de topiramato, la exposición sistémica de la mitad del activo total (risperidona + 9-hidroxisperidona) se redujo de tal manera que la AUC_{0-12} fue del 11% más bajo y la C_{max} promedio fue de una importancia estadística más baja (18%). En presencia de topiramato, la exposición sistémica de risperidona fue de una importancia estadística reducida, tanto que el C_{max} promedio y el AUC_{0-12} fueron del 29% y el 23% más baja, respectivamente. La farmacocinética del hidroxisperidona no se vio afectada. No se ha estudiado el efecto de una dosis simple (2 mg/día) de risperidona sobre la farmacocinética de dosis múltiples de topiramato. Por lo tanto, los pacientes que reciben risperidona en combinación con topiramato deben ser monitoreados de cerca de fin de conocer la respuesta de estos a la risperidona.

Pacientes con desorden bipolar

Un estudio de interacción medicamentosa llevado a cabo en 52 pacientes con varios tipos de desorden bipolar (24 hombres, 28 mujeres), edades entre los 19-56 años de edad, evaluó el estado estable de la farmacocinética de la risperidona y el topiramato cuando se administraron en forma concomitante. Los pacientes aptos fueron estabilizados con risperidona en dosis de 1-6 mg/día durante 2 a 3 semanas. Luego el topiramato se ajustó escalonadamente en dosis de 100, 250 y 400 mg/día junto con la risperidona por un periodo de hasta 6 semanas. Luego la risperidona se fue disminuyendo y se discontinuó luego de las 4 semanas mientras el topiramato se mantuvo (hasta 400 mg/día). Se observó una disminución estadísticamente significativa de la exposición sistémica de risperidona (16% y 33% para AUC_{12} y 13% para la C_{max} a 250 y 400 mg/día respectivamente). Se observaron mínimas alteraciones en la farmacocinética de la mitad del activo total (risperidona + 9-hidroxisperidona) y 9-hidroxisperidona. La exposición sistémica del topiramato se vio levemente reducida (12.5% para la C_{max} promedio y 11% para la AUC_{12} promedio) en presencia de risperidona, la cual alcanzó importancia estadística. No se observaron cambios clínicamente significativos en la exposición sistémica de la mitad del activo total de la risperidona o del topiramato. No se conocen los efectos más elevados de dosis de topiramato (>400 mg/día). Por lo tanto, los pacientes con desorden bipolar que reciben risperidona en combinación con topiramato deben ser monitoreados de cerca de fin de conocer la respuesta de estos a la risperidona.

Haloperidol: La farmacocinética de una dosis única del antipsicótico haloperidol (5 mg) no se vio afectado después de dosis múltiples de topiramato (200 mg/día) en 13 adultos sanos (6 hombres, 7 mujeres).

Venlafaxina: se llevó a cabo un estudio de interacción medicamentosa en 26 voluntarios (16 hombres / 10 mujeres, edades 18-40 años, con una masa corporal promedio desde los 25 a los 30 Kg/m²) a fin de evaluar la interacción entre la venlafaxina y el topiramato. Los sujetos recibieron una dosis única de 150 mg de liberación prolongada de venlafaxina y dosis múltiples de topiramato ajustadas hasta 150 mg/día. La farmacocinética de la dosis única de venlafaxina no se vio afectada por el tratamiento con topiramato. Mientras que la C_{max} , la AUC_{0-12} y la CL/F del metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina no se vieron afectadas, el clearance renal del metabolito activo aumentó en un 53% durante el tratamiento con topiramato. Estos aumentos de O-desmetilvenlafaxina observados en la excreción urinaria durante el tratamiento con topiramato no afectaron la exposición sistémica. El estado estable de la farmacocinética del topiramato no se vio afectada por las repetidas dosis diarias de venlafaxina durante 5 días. Se desconocen los efectos de dosis más elevadas de topiramato (>150 mg/día) sobre la farmacocinética de venlafaxina y dosis más elevadas de venlafaxina hasta un máximo de 375 mg/día sobre la farmacocinética del topiramato.

Amitriptilina: Se observó un aumento de un 12% tanto en la AUC como en la C_{max} para el antidepresivo tricíclico amitriptilina (25 mg/día) en 18 sujetos normales (9 hombres, 9 mujeres).

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

6704



que recibían 200 mg/día de topiramato. Algunos sujetos experimentaron grandes cambios en la concentración de amitriptilina, ya sea en aumento o disminución, en presencia de topiramato, cualquier ajuste en la dosis de la amitriptilina deberá realizarse de acuerdo a la respuesta clínica del paciente y no en base a los niveles plasmáticos.

Pizotifen: dosis múltiples de topiramato (200 mg/día) en 19 voluntarios sanos (12 hombres, 7 mujeres) casi no presentó efectos sobre la farmacocinética del antihistamínico pizotifen después de dosis diarias de 1,5 mg. Existió una disminución promedio del 13% y 15% respectivamente en topiramato C_{max} y AUC en los voluntarios (12 hombres y 7 mujeres) que recibían 200 mg/día de topiramato y 1,5 mg de pizotifen. Este dato no se considera clínicamente significativo.

Dihidroergotamina: dosis múltiples de topiramato (200 mg/día) en 24 voluntarios sanos (12 hombres, 12 mujeres) casi no presentó efectos sobre la farmacocinética de 1 mg de una dosis subcutánea de dihidroergotamina y a su vez 1 mg de una dosis subcutánea de dihidroergotamina casi no presentó efectos sobre la farmacocinética de 200 mg/día de topiramato.

Sumatriptan: dosis múltiples de topiramato (200 mg/día) en 24 voluntarios sanos (14 hombres, 10 mujeres) casi no presentó efectos sobre la farmacocinética de una dosis única de la medicación anti-migrañosa sumatriptan, ya sea en forma oral (100 mg) o subcutánea (6 mg).

Propranolol: dosis múltiples de topiramato (100, luego 200 mg/día) en 34 voluntarios sanos (17 hombres, 17 mujeres) casi no presentó efectos sobre la farmacocinética del propranolol después de dosis diarias de 160 mg. Se observó un aumento en la C_{max} del metabolito 4-OH de propranolol a 100 mg/día de topiramato. Las dosis de propranolol de 80 mg primero y 160 mg/día después en 39 voluntarios (27 hombres, 12 mujeres) presentó un efecto dosis-dependiente sobre la exposición del topiramato (200 mg/día), alcanzando aproximadamente un aumento del 16% para cada C_{max} y AUC con 160 mg/día de propranolol.

Diltiazem: Se llevó a cabo un estudio de interacción medicamentosa en 28 voluntarios sanos (13 hombres/15 mujeres, edades 18-45 años con una masa corporal de 25-35 kg/m²) a fin de evaluar la interacción entre topiramato y diltiazem. Los sujetos aptos recibieron dosis únicas de 240 mg de diltiazem liberación prolongada y dosis múltiples de topiramato ajustadas hasta 150 mg/día. La exposición sistémica del diltiazem produjo una reducción estadísticamente significativa durante el tratamiento con topiramato, donde la C_{max} y la AUC₀₋₁₂ fueron del 10% y 25% más bajas, respectivamente luego de una administración única. Se observó un aumento en la CL/F del diltiazem de aproximadamente un 30%. La exposición sistémica del metabolito activo, desacetil diltiazem, produjo una reducción estadísticamente significativa durante el tratamiento con topiramato donde la C_{max} y la AUC₀₋₃₆ fueron del 27% y 18% más bajas, respectivamente. La farmacocinética de la dosis única del metabolito activo, N-dimetil-diltiazem, no se vio afectada por el topiramato. Después de repetidas dosis diarias de diltiazem durante 5 días, el estado estable de la exposición sistémica de topiramato fue mayor durante el tratamiento con diltiazem, donde la C_{max} y la AUC₀₋₁₂ fueron aproximadamente 17% y 20% más altas respectivamente, y la CL/F fue un 16% más baja. No se ha estudiado el efecto de dosis más elevadas de topiramato (>150 mg/día) sobre la farmacocinética de diltiazem o sus metabolitos. Más aún, la importancia clínica de estas observaciones no queda clara.

Agentes que predisponen a una nefrolitiasis: cuando el topiramato se utiliza concomitantemente con otros agentes que tienen tendencia a la nefrolitiasis, tales como los inhibidores de la anhidrasa carbónica, ejemplo, acetazolamida, el riesgo de nefrolitiasis puede aumentar. Mientras utiliza APO-TOPIRAMATO, los agentes tales como estos deben evitarse ya que pueden crear el ambiente fisiológico como para aumentar el riesgo de formación de cálculos renales (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Renales).

Interacciones con alimentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de los alimentos sobre la biodisponibilidad del topiramato.

Interacciones con medicamentos herbarios

No se ha establecido la interacción con productos de origen herbario.

Interacción con pruebas de laboratorio

No se conoce la interacción de APO-TOPIRAMATO con las pruebas comúnmente llevadas a cabo en los análisis de laboratorio.

Reacciones Adversas:

Reacciones adversas de la droga, revisión en monoterapia

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

677



Adultos

Los eventos adversos más comúnmente observados y relacionados con el uso de topiramato a dosis de entre 100 – 400 mg/día en estudios controlados en adultos con un diagnóstico reciente de epilepsia, fueron: parestesia, fatiga, dolor de cabeza, somnolencia, mareos, infección del tracto respiratorio de vías superiores, anorexia, pérdida de peso, depresión y náuseas.

Aproximadamente el 19% de los 886 pacientes adultos que recibieron topiramato como monoterapia en ensayos clínicos controlados para pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia, discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos. Los eventos adversos asociados con la interrupción del tratamiento incluyeron parestesia (2,6%), somnolencia (2,5%), fatiga (2,3%), náuseas (2,0%), y lentitud psicomotora (1,6%).

Pediatría

Los eventos adversos más comúnmente observados y relacionados con el uso de topiramato a dosis de entre 100 – 400 mg/día en estudios controlados en niños con un diagnóstico reciente de epilepsia, fueron: infección del tracto respiratoria de vías superiores, dolor de cabeza, anorexia, dificultad con la concentración/atención, pérdida de peso, somnolencia, parestesia, fiebre y fatiga.

Aproximadamente el 10% de los 245 pacientes pediátricos que recibieron topiramato como monoterapia en ensayos clínicos controlados para pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia, discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos. Los eventos adversos asociados con la interrupción del tratamiento incluyeron dificultad con la concentración/atención (2,0%). Ningún paciente pediátrico interrumpió el tratamiento debido a lentitud psicomotora.

Ensayos Clínicos. Reacciones Adversas a la Droga

Debido a que los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones muy específicas, las reacciones adversas observadas en estos ensayos pueden no reflejar los índices observados en la práctica y no se deberán comparar con los índices obtenidos en los ensayos clínicos de otra droga. Los datos obtenidos en ensayos clínicos sobre reacciones adversas de las drogas, son de gran utilidad para identificar las reacciones adversas atribuibles a drogas y para aproximar los índices.

Reacción Adversa a la droga, Revisión para la Terapia Complementaria

Adultos

La reacción adversa más comúnmente observada asociada con el uso de topiramato como tratamiento complementario a dosis de 200 a 400 mg/día en estudios controlados en adultos observados con más frecuencia en pacientes tratados con topiramato y que no parecieron estar relacionadas con la dosis dentro del rango normal de dosificación, fueron: somnolencia, mareos, ataxia, problemas con el lenguaje y problemas de habla en general, lentitud psicomotora, nistagmus y parestesia.

Los eventos adversos más comúnmente relacionados con la dosis a concentraciones de 200 a 1.000 mg/día, fueron: nerviosismo, dificultades para concentrarse o prestar atención, confusión, depresión, anorexia, problemas con el lenguaje y problemas de carácter.


Pediatría

Los eventos adversos asociados con el uso de topiramato a dosis de 5 a 9 mg/kg/día en estudios clínicos internacionales llevados a cabo con pacientes pediátricos, observados con mayor frecuencia en aquellos tratados con topiramato fueron: fatiga, somnolencia, anorexia, nerviosismo, dificultad con la concentración o atención, dificultad con la memoria, reacciones agresivas y pérdida de peso.

Reacciones adversas de drogas en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones muy específicas, las reacciones adversas observadas en estos ensayos pueden no reflejar los índices observados en la práctica y no se deberán comparar con los índices obtenidos en los ensayos clínicos de otra droga. Los datos obtenidos en ensayos clínicos sobre reacciones adversas de las drogas, son de gran utilidad para identificar las reacciones adversas atribuibles a drogas y para aproximar los índices.

Ninguno de los pacientes pediátricos que recibieron topiramato como terapia complementaria a dosis de 5 a 9 mg/kg/día en estudios clínicos controlados discontinuó el tratamiento debido a eventos adversos. En estudios controlados de extensión abierta, aproximadamente el 9% de 303 pacientes pediátricos que recibieron topiramato en dosis mayores a los 30 mg/kg/día discontinuó el tratamiento debido a eventos adversos. Los eventos adversos asociados con la


Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC


Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

673



interrupción de la terapia incluyeron empeoramiento de las convulsiones (2,3%), problemas en el lenguaje (1,3%) y dificultad en la concentración/atención (1,3%).

Cuando se analizó la seguridad en pacientes que recibían topiramato como terapia complementaria tanto en estudios doble ciego como a rótulo abierto (1.446 adultos y 303 niños), se observó un patrón similar.

Reacciones adversas a la droga menos comunes observadas en estudios clínicos (<2%)

Los eventos adversos menos frecuentes pero considerados médicamente importantes, incluyen: deformación del gusto, problemas cognitivos (no especificados de otro modo) y síntomas de psicosis/sicóticos.

En pacientes pediátricos y adultos raramente se reportaron casos de nefrolitiasis. En forma aislada se reportaron también eventos de tromboembolia; no se ha confirmado que la droga sea la causal de estos eventos.

En estudios clínicos con topiramato, el promedio de aparición para todos los casos de potencial oligohidrosis (disminución de la transpiración) fue del 0,25%.

En los estudios clínicos de topiramato para tratar epilepsia, profilaxis de la migraña y otras indicaciones de investigación (obesidad, desorden bipolar y neuropatía diabética periférica), los eventos adversos relacionados con suicidio aparecieron en un promedio del 0,8% (84 informes/10.846 pacientes) con topiramato versus 0,2% (5 reportes/3.150 pacientes) con placebo. A pesar de que el promedio de tiempo de exposición para los pacientes con topiramato (aproximadamente 10 meses) fue más largo que para aquellos con placebo (aproximadamente 5 meses), los eventos adversos se informaron al azar durante el transcurso del tiempo. Los intentos de suicidio ocurrieron en el 0,3% (33 reportes/10.846 pacientes) tratados con topiramato, comparados con el 0% del grupo de placebo. De estos 33 intentos, un suicidio se reportó en los estudios doble-cego por desorden bipolar y 3 en la fase de rótulo abierto de estudios clínicos por desorden bipolar (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Neurológico, Efectos sobre el sistema nervioso central). MIGRAÑA.

Revisión sobre la reacción adversa a la droga

La Tabla 1 incluye aquellos eventos adversos informados para pacientes en cuatro estudios clínicos multicéntrico, randomizado, doble-cego, placebo-controlado, de grupo paralelo, para la profilaxis de la migraña, donde el promedio de incidencia en cualquiera de los grupos de tratamiento con topiramato fue de por lo menos un 2% y fue mayor al de los pacientes que recibían placebo. La mayoría de los eventos adversos fueron de leves a moderados en severidad y casi todos se presentaron con mayor frecuencia durante el período de ajuste de la dosis que durante el período de mantenimiento.

Ensayos clínicos sobre reacciones adversas a la droga

Tabla 1 Porcentaje de incidencia en los eventos adversos emergentes del tratamiento en estudios placebo-controlados sobre migraña, donde el promedio fue de por lo menos 2% en cualquiera de los grupos tratados con topiramato y mayor que el promedio de los pacientes tratados con placebo.

	<u>Dosis de Topiramato (mg/día)</u>			
	<u>Placebo</u>	<u>50</u>	<u>100</u>	<u>200</u>
<u>Sistema Corporal/Eventos Adversos</u>	<u>(n=445)</u>	<u>(n=235)</u>	<u>(n=386)</u>	<u>(n=514)</u>
<i>Sistema corporal/desorden generalizado</i>				
Fatiga	11	14	15	19
Herida	7	9	6	6
Astenia	1	<1	2	2
Fiebre	1	1	1	2
Síntomas de gripe	<1	<1	<1	2
Alergia	<1	2	<1	<1
<i>Desorden del sistema nervioso central y periférico</i>				
Parestesia	6	35	51	49
Mareos	10	8	9	12
Hipoaestesia	2	6	7	8
Problema de lenguaje	2	7	6	7
Contracción involuntaria de los músculos	1	2	2	4
Ataxia	<1	1	2	1

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

superiores				
Sinusitis	6	10	6	8
Faringitis	4	5	6	2
Tos	2	2	4	3
Bronquitis	2	3	3	3
Disnea	2	1	3	2
Rinitis	1	1	2	2
Desorden de piel y faneras				
Prurito	2	4	2	2
Desorden de otros sentidos				
Perversión del sabor	1	15	8	12
Pérdida del sabor	<1	1	1	2
Desorden del sistema urinario				
Infección del tracto urinario	2	4	2	4
Cálculos renales	0	0	1	2
Desorden de la visión				
Visión anormal	<1	1	2	3
Visión borrosa ^b	2	4	2	4
Conjuntivitis	1	1	2	1

^a Los valores representan el porcentaje de pacientes que reportaron tener un evento adverso. Los pacientes pueden haber reportado más de un evento adverso durante el estudio y por lo tanto pudieron ser incluidos más de una vez en la categoría de eventos adversos.

^b Visión borrosa fue el término más comúnmente utilizado para visión anormal. Visión borrosa fue el término incluido responsable por >50% de los eventos categorizados como visión anormal (término preferido).

De los 1.135 pacientes expuestos a topiramato en estudios placebo controlados, el 25% interrumpió el tratamiento debido a eventos adversos, comparados con el 10% de los 445 pacientes tratados con placebo. Los eventos adversos más comunes asociados con la interrupción de la terapia con topiramato incluyen: parestesia (6,7%), fatiga (4,3%), náusea (4,0%), dificultad con la concentración/atención (2,9%), insomnio (2,7%), anorexia (2,1%) y mareos (2,0%).

Durante el ensayo controlado llevado a cabo durante 6 meses para la profilaxis de la migraña, la proporción de pacientes que experimentaron uno o más eventos relacionados a lo cognitivo fue del 19% para topiramato para 50 mg/día, 22% para 100 mg/día, 28% para 200 mg/día y 10% para el grupo de placebo. Estas reacciones adversas relacionadas con las dosis comenzaron generalmente en la fase de ajuste de la dosificación y muchas veces se mantuvo durante la fase de mantenimiento, pero muy ocasionalmente se presentaron durante la fase de mantenimiento.

La Tabla 2 muestra los eventos adversos relacionados a la dosis.

Tabla 2: Promedio de incidencia de los eventos adversos relacionados con la dosis en los ensayos placebo-controlados sobre la migraña^a

Eventos Adversos	Dosis de Topiramato (mg/día)			
	Placebo	50	100	200
	(n=445)	(n=235)	(n=386)	(n=514)
Parestesia	6	35	51	49
Fatiga	11	14	15	19
Náusea	8	9	13	14
Anorexia	6	9	15	14
Mareos	10	8	9	12
Pérdida de peso	1	6	9	11
Problemas de memoria, sin especificar	2	7	7	11
Diarrea	4	9	11	11
Dificultad de memoria/concentración	2	3	6	10
Somnolencia	5	8	7	10
Hipoestesia	2	6	7	8
Ansiedad	3	4	5	6
Depresión	4	3	4	6

J.M.F.
Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

Cambios en el carácter	2	3	6	5
Sequedad bucal	2	2	3	5
Confusión	2	2	3	4
Contracción involuntaria de los músculos	1	2	2	4
Visión anormal	<1	1	2	3
Cálculos renales	0	0	1	2

^a El grado de incidencia de los eventos adversos en el grupo de 200 mg/día fue $\geq 2\%$ que el grado de incidencia tanto en el grupo de placebo como en el que recibió 50mg/día.

Otros eventos adversos observados durante el Estudio Clínico por Migraña

Para el tratamiento profiláctico de la migraña, el topiramato se administró a 1.367 pacientes en todos los estudios clínicos (que incluyeron uno doble ciego y una extensión a rótulo abierto). Durante estos estudios, todos los eventos adversos fueron reportados por los investigadores clínicos utilizando terminología de su propia selección. A fin de optimizar el promedio de estimados de los individuos con eventos adversos, las reacciones de tipo similar se agruparon en categorías de menor número estandarizadas utilizando el diccionario de terminología modificado WHOART (de la OMS).

Los siguientes eventos adversos complementarios que no fueron descritos con anterioridad, se reportaron como mayores al 1% del total de 1.367 pacientes tratados con topiramato en los estudios controlados:

Sistema corporal:	Dolor, dolor de pecho, reacción alérgica
Desorden del SNC y periférico:	Dolor de cabeza, vértigo, temblor, disturbios sensoriales, agravamiento de la migraña.
Desorden del sistema gastrointestinal:	Constipación, reflujo gastroesofágico, problema dental
Desorden del sistema musculoesquelético:	Mialgia
Desorden de coagulación y sangrado, plaquetas:	Epistaxis
Sistema reproductivo, en la mujer:	Sangrado intramenstrual
Desorden del mecanismo de defensa:	Infección, moniliasis genital
Desorden del sistema respiratorio:	Neumonía, asma
Desorden de piel y faneras:	Rash, alopecia
Desorden de la visión:	Problema de fijación, dolor de ojos.

Reacciones adversas posteriores a su Comercialización

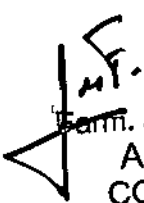
Además de las experiencias adversas reportadas durante los estudios clínicos durante la etapa de ensayo de topiramato, las siguientes experiencias adversas se han reportado en pacientes que recibieron topiramato comercializado en distintas partes del mundo desde su aprobación. No existe información suficiente como para justificar un estimado de su incidencia o establecer sus causas.

Los eventos adversos más frecuentemente reportados espontáneamente luego de la comercialización de topiramato, incluye:

Psiquiatría:	Somnolencia o sedación, alucinaciones, depresión, anorexia, reacción agresiva, psicosis, pensamientos anormales, insomnio, dependencia emocional, delusión, amnesia, confusión, nerviosismo, agitación, concentración deficiente, problema de personalidad, ansiedad.
SNC y periférico:	Convulsiones agravadas, parestesia, problemas al hablar, ataxia, mareos, convulsiones, dolor de cabeza, hiperquinesia, convulsiones grand mal, hipoaestesia.
Nutricional y metabólico:	Pérdida de peso, acidosis metabólica, hipocalemia, hipercloremia.
Visión:	Visión anormal (incluye disminución de la visión, visión borrosa, disturbios de la visión, deficiencia visual, ambliopia), muy raramente se reportó: diplopia, glaucoma, miopía, dolor de la vista.

**Gastrointestinal:
Desorden general del**

Náusea, diarrea, dolor abdominal, constipación, vómitos, Fatiga, fiebre, deshidratación, acaloramiento, sofocón.


Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC


Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

**sistema corporal:****Sistema urinario:****Piel y faneras:****Desorden de glóbulos****blancos y residuos:**

Cálculos renales

Rash, alopecia, disminución de la transpiración.

Leucopenia, trombocitopenia.

La oligohidrosis (disminución de la transpiración) se ha reportado en raras ocasiones con el uso de topiramato. Los reportes mayormente recibidos espontáneamente después de su lanzamiento al mercado, ha sido en niños. Los eventos adversos que pueden estar potencialmente relacionados a casos de oligohidrosis incluyen la deshidratación, la hipertermia y la intolerancia al calor. Se recomienda una adecuada hidratación antes de realizar actividades tales como ejercicios o exponerse a temperaturas elevadas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrinológico y Metabolismo).

Hasta el presente han sido muy raros los casos de acidosis metabólica reportados en forma espontánea después de su lanzamiento. En algunos casos, la acidosis se resolvió después de una reducción de la dosis o luego de interrumpir el tratamiento con topiramato (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrinológico y Metabolismo).

Raramente se han recibido reportes sobre encefalopatía con o sin hiperamonemia en pacientes tratados con topiramato mientras tomaban valproato u otra medicación antiépiléptica (ver INTERACCIÓN DE DROGAS).

Se han recibido informes de pruebas de la función hepática de pacientes tratados con topiramato con o sin otros medicamentos. Se han recibido aislados reportes de hepatitis y deficiencia hepática ocurridas en pacientes que tomaban varios medicamentos a la vez, mientras eran tratados con topiramato.

También se han recibido raros casos de piel vellosa y reacciones mucosas (que incluye Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis tóxica epidérmica, eritema multiforme y pénfigo). La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que tomaban otros medicamentos que podían estar asociados con piel vellosa y reacciones mucosas.

Se han reportado aislados casos en forma espontánea luego de su lanzamiento de intentos de suicidio y eventos adversos relacionados con suicidios, que incluye casos fatales de pacientes tratados con topiramato solo o en combinación con otros medicamentos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Neurológicos, Efectos sobre el sistema nervioso central).

Sobredosis:

Se han recibido informes de sobredosis. Los signos y síntomas incluyen convulsiones, somnolencia, problemas con el habla, visión borrosa, diplopia, actividad mental deficiente, letargia, problemas de coordinación, estupor, hipotensión, dolor abdominal, agitación, mareos y depresión. En la mayoría de los casos las consecuencias clínicas no fueron severas, pero se reportaron muertes después de una sobredosis con múltiples drogas que incluía topiramato.

La sobredosis con topiramato puede desencadenar una acidosis metabólica severa (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Endocrinología y Metabolismo, Acidosis metabólica).

Un paciente que ingirió una dosis calculada entre los 96 y los 110 gramos de topiramato fue hospitalizado en estado de coma que duró entre 20-24 horas seguido de una completa recuperación a los 3-4 días.

En casos de sobredosis aguda con topiramato, si la ingestión fue reciente, el estómago debe vaciarse de inmediato por lavaje o por inducción de vómitos. Estudios *in Vitro* demostraron que el carbón activado absorbe al topiramato. El tratamiento debe ser de contención. La hemodiálisis ha mostrado ser una vía efectiva para remover el topiramato del organismo. El paciente debe ser bien hidratado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, comunicarse con:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

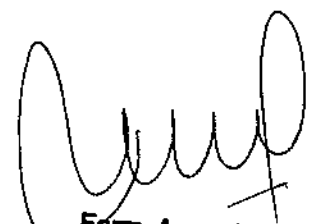
Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA): (011) 4961-8447

Modo de Conservación:

Conservar entre 15° y 30°C y mantener en lugar seco.

Presentación:

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC


Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada

6704



Apo-Topiramato 25mg: Envases conteniendo 28 y 100 comprimidos recubiertos siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Apo-Topiramato 100mg: Envases conteniendo 28 y 100 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia de Buenos Aires, Argentina


Directora Técnica: Amneris C. Gatti - Farmacéutica


Fabricado por: Apotex Inc. – Etobicoke Site, 50 Steinway Boulevard, Etobicoke- Ontario- Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 55077

Fecha de la última revisión: Octubre 2010


Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC



Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Apoderada