

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOPIBRAIN 25 mg comprimidos recubiertos con película
TOPIBRAIN 50 mg comprimidos recubiertos con película
TOPIBRAIN 100 mg comprimidos recubiertos con película
TOPIBRAIN 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TOPIBRAIN 25 mg comprimidos recubiertos con película, contiene 25 mg de topiramato (DOE) en cada comprimido.
TOPIBRAIN 50 mg comprimidos recubiertos con película, contiene 50 mg de topiramato (DOE) en cada comprimido.
TOPIBRAIN 100 mg comprimidos recubiertos con película, contiene 100 mg de topiramato (DOE) en cada comprimido.
TOPIBRAIN 200 mg comprimidos recubiertos con película, contiene 200 mg de topiramato (DOE) en cada comprimido.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

- Comprimidos recubiertos con película:
Los comprimidos de TOPIBRAIN 25 mg son redondeados y blancos.
Los comprimidos de TOPIBRAIN 50 mg son redondeados y amarillo claro.
Los comprimidos de TOPIBRAIN 100 mg son redondeados y amarillos.
Los comprimidos de TOPIBRAIN 200 mg son ovalados y de color salmón.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

4.1.1. EPILEPSIA

Topiramato está indicado en el tratamiento como monoterapia en pacientes a los que se les ha diagnosticado epilepsia recientemente, incluyendo adultos y niños mayores de 11 años.

Topiramato está indicado en el tratamiento concomitante en adultos y niños (≥ 2 años) con crisis epilépticas de inicio parcial, crisis asociadas con el Síndrome de Lennox Gastaut o crisis tónico clónicas generalizadas no controladas con otros fármacos antiepilépticos de primera línea.

4.1.2. MIGRAÑA

Topiramato está indicado en el tratamiento profiláctico de la migraña en aquellos pacientes adultos en los que existe contraindicación o intolerancia a la terapia estándar.
No ha sido estudiada la utilidad de Topiramato en el tratamiento agudo de la cefalea migrañosa.



4.2 Posología y Forma de Administración

En general:

Para conseguir un control adecuado, tanto en adultos como en niños es recomendable comenzar el tratamiento por una dosis más baja e ir ajustándola (aumentándola) hasta conseguir una dosis eficaz.

Los comprimidos de TOPIBRAIN no se deben de partir.

No es necesario controlar las concentraciones de topiramato en plasma para optimizar la terapia de Topiramato. En raras ocasiones, cuando se administra topiramato a pacientes que están en tratamiento con fenitoína puede ser necesario un ajuste de la dosis de fenitoína para conseguir una respuesta clínica óptima. La inclusión o retirada de la fenitoína y carbamazepina en una terapia adyuvante con topiramato puede requerir un ajuste de la dosis de Topiramato.

Topiramato se puede administrar fuera de las comidas.

a) **Tratamiento concomitante en Epilepsia:**

Adultos:

El inicio del tratamiento deberá comenzar con 25-50 mg, todas las noches durante una semana. Posteriormente, en intervalos semanales o quincenales, se incrementará la dosis en 25 ó 50 mg/día, dividida en dos tomas. El ajuste de dosis se irá regulando mediante un seguimiento clínico. Algunos pacientes pueden obtener resultados eficaces con una sola toma al día.

En ensayos clínicos, se observó que la dosis mínima eficaz es de 200 mg por día. La dosis de mantenimiento es de 200 mg a 400 mg por día, dividida en dos tomas. Algunos pacientes pueden requerir dosis de hasta 1600 mg por día.

Niños con una edad mínima de 2 años:

La dosis diaria total recomendada de topiramato como terapia adyuvante es de aproximadamente 5 a 9 mg/kg/día, dividida en dos tomas. El ajuste de la dosis deberá comenzar en función de un intervalo de 1 a 3 mg/kg/día, todas las noches durante una semana. Posteriormente, en intervalos semanales o quincenales, se incrementará la dosis de 1 a 3 mg/kg/día (se administrará dividida en dos tomas), el ajuste de la dosis se irá regulando mediante un seguimiento clínico hasta conseguir una respuesta clínica óptima. Para estas posologías, y cuando el peso del niño así lo requiera, se utilizarán las cápsulas de topiramato dispersables 15 mg.

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

b) **Monoterapia en Epilepsia:**

Adultos

El ajuste de dosis deberá comenzar con 25 mg todas las noches durante una semana. Posteriormente, la dosis se deberá aumentar en intervalos semanales o quincenales en incrementos de 25 ó 50 mg/día, administrada en dos tomas. Si el paciente no es capaz de tolerar el régimen de ajuste, se pueden emplear incrementos menores o intervalos mayores. La dosis y su ajuste deberán estar regulados mediante un seguimiento clínico.

La dosis inicial objetivo para la monoterapia de topiramato en adultos es de 100 mg/día y la dosis diaria máxima recomendada es de 500 mg. Estas recomendaciones de dosificación se refieren a todos los adultos incluyendo los ancianos en ausencia de disfunción renal grave.

**am**

Niños

El tratamiento en niños >11 años se deberá comenzar con dosis de 0,5-1 mg/kg/día todas las noches durante la primera semana. Posteriormente, la dosis se deberá aumentar en intervalos semanales o quincenales en incrementos de 0,5-1 mg/kg/día, administrada en dos tomas. Si el niño es incapaz de tolerar el régimen de ajuste se pueden emplear incrementos menores o intervalos mayores. La dosis y su ajuste deberán estar regulados mediante un seguimiento clínico.

El rango de dosis inicial objetivo de topiramato en monoterapia, en niños > 11 años es de 3-6mg/kg/día. Dosis de hasta 500 mg/día se han administrado a niños epilépticos con diagnóstico reciente de crisis de inicio parcial.

Insuficiencia renal:

Como en todos los pacientes, el ajuste de la dosis se debe de hacer en base a un seguimiento clínico (es decir, control de crisis, ausencia de efectos secundarios), teniendo en cuenta que los pacientes con la función renal alterada pueden necesitar un periodo de tiempo mayor para alcanzar la concentración estable para cada dosis (ver apartado 4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Debido a que topiramato se elimina del plasma durante la sesión de hemodiálisis, durante los días en que esta tenga lugar se debe de administrar una dosis suplementaria de topiramato de aproximadamente la mitad de la dosis diaria. Este suplemento de la dosis se debe administrar en dosis divididas, al principio y una vez terminada la sesión de hemodiálisis. La dosis complementaria puede variar en base a las características del equipo de hemodiálisis utilizado.

Insuficiencia hepática:

Topiramato debe de administrarse con precaución en aquellos pacientes que sufren insuficiencia hepática (ver apartado 4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Ancianos:

Las dosis recomendadas son aplicables a adultos, incluidos los ancianos siempre que no existan enfermedades renales (ver apartado 4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

c) Migraña

La dosis diaria total recomendada en la profilaxis de la migraña es de 100 mg/día, dividida en dos tomas (50 mg cada 12 horas).

Se deberá comenzar con 25 mg diarios, administrados por la noche, durante la primera semana. Posteriormente, se aumentará la dosis, a intervalos semanales, en 25 mg/día hasta alcanzar la dosis óptima de 100 mg. Si hubiese problemas de tolerancia con el actual régimen de ajuste, los intervalos de incremento de dosis podrían ampliarse.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo.



El topiramato, como todos los antiepilépticos, debe de retirarse de forma gradual con el fin de minimizar el riesgo potencial de un aumento de la frecuencia de las crisis. Como pauta orientativa, se puede disminuir la dosis diaria en 100 mg cada semana.

Una hidratación adecuada durante el tratamiento con topiramato, especialmente antes y durante actividades tales como ejercicio o exposición a temperaturas cálidas puede reducir el riesgo de nefrolitiasis y otras reacciones adversas relacionadas con la pérdida de líquido (ver sección 4.8 - Reacciones Adversas). Por tanto, los pacientes deberán de ser convenientemente informados de la importancia de una adecuada hidratación, especialmente en condiciones que conlleven mayores pérdidas de líquidos. Además, en los pacientes que estén simultáneamente en tratamiento con otros medicamentos que predispongan a la aparición de nefrolitiasis, puede incrementarse el riesgo de la misma.

Insuficiencia renal:

La vía principal de eliminación para el topiramato inalterado y sus metabolitos es la vía renal. La eliminación renal depende de la función renal. Los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa pueden tardar de 10 a 15 días en alcanzar concentraciones plasmáticas estables, en comparación con los pacientes con una función renal normal que tardan de 4 a 8 días.

Como en todos los pacientes, el ajuste de la dosis se debe de hacer en base a un seguimiento clínico (es decir, control de las crisis, ausencia de efectos secundarios), teniendo en cuenta que los pacientes con la función renal alterada pueden necesitar un periodo de tiempo mayor para alcanzar la concentración plasmática estable.

Nefrolitiasis:

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

La utilización concomitantemente con otros agentes que predispongan a la nefrolitiasis como acetazolamida, sales de calcio, ácido ascórbico, triamtereno y saquinavir, pueden aumentar el riesgo de ésta. Mientras que se utilice topiramato se deben evitar los agentes de esta naturaleza, ya que pueden crear un entorno fisiológico que aumente el riesgo de formación de cálculos. (véase apartado 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Los factores de riesgo para la nefrolitiasis incluyen antecedentes de cálculos e historial familiar de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo puede predecir realmente la formación de cálculos durante el tratamiento con topiramato.

Insuficiencia hepática:

Topiramato debe de administrarse con precaución en pacientes que presentan una función hepática deteriorada ya que puede verse disminuido su aclaramiento.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

Se ha comunicado en pacientes que están recibiendo Topiramato un síndrome consistente en miopía aguda asociada con glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un cuadro agudo de disminución de la agudeza visual y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos pueden incluir miopía, estrechamiento de la cámara anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión ocular. Se puede acompañar o no de midriasis. Este síndrome podría estar asociado con un derrame supraciliar que daría como resultado el desplazamiento anterior del cristalino e iris causando glaucoma secundario de ángulo cerrado. Normalmente, los síntomas se presentan en el primer mes de inicio de tratamiento con Topiramato. En contraste con el glaucoma



primario de ángulo cerrado el cual es raro por debajo de los 40 años, el secundario asociado con topiramato se ha comunicado tanto en pacientes adultos como en niños. El tratamiento de este evento incluye la rápida retirada de Topiramato, un control clínico adecuado y las medidas apropiadas para reducir la presión intraocular.

Acidosis metabólica

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

La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir los índices de crecimiento. El efecto de topiramato sobre el crecimiento y las consecuencias sobre el metabolismo óseo no han sido sistemáticamente investigadas en poblaciones pediátricas ni adultas.

Dependiendo de las enfermedades subyacentes, durante el tratamiento con topiramato se recomienda una evaluación apropiada incluyendo determinación de las concentraciones séricas de bicarbonato. Si aparece o persiste una acidosis metabólica, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con topiramato (disminuyendo la dosis gradualmente).

Complemento nutritivo:

En pacientes que experimentan una pérdida de peso durante el tratamiento se debe de considerar la administración de un suplemento dietético o incrementar la ingesta de alimentos.

Trastornos del estado de ánimo/ Depresión

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

Intentos de suicidio

En las fases doble ciego de ensayos clínicos con topiramato en indicaciones autorizadas y en investigación, se produjeron intentos de suicidio en un índice de 0,003 (13 acontecimientos/3999 pacientes años) con topiramato frente a 0 (0 acontecimientos/1430 pacientes años) con placebo. En un ensayo de trastorno bipolar fue notificado un caso de suicidio consumado en un paciente con topiramato.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

A efectos de ésta sección, se considera una dosis sin efecto en los parámetros farmacocinéticos a aquella que produce un cambio $\leq 15\%$ en éstos parámetros.

Efectos de Topiramato sobre otros antiepilépticos.

La administración concomitante de topiramato con otros antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) no tienen ningún efecto clínico significativo sobre sus concentraciones plásmaticas en el punto de equilibrio, excepto para



algunos pacientes en los cuales la adición de topiramato a fenitoína podría dar como resultado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Esto es debido, probablemente, a la inhibición de un enzima específica isomorfo polimórfico (CYP2C_{meph}). Por consiguiente, es recomendable que a los pacientes tratados con fenitoína que muestren síntomas o signos clínicos de toxicidad se les monitorice los niveles plasmáticos de este fármaco.

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

Efectos de otros antiepilépticos sobre Topiramato

Fenitoína y carbamazepina disminuyen las concentraciones plasmáticas de topiramato. La adición o retirada de fenitoína o carbamazepina al tratamiento con topiramato puede provocar la necesidad de un ajuste de la dosis de este último. Este ajuste deberá hacerse valorando los efectos clínicos.

La incorporación o retirada de ácido valproico no produce ningún cambio clínico significativo sobre las concentraciones plasmáticas de topiramato y, consecuentemente, no es necesario el ajuste de la dosis de topiramato.

Los resultados de estas interacciones se resumen en la tabla siguiente:

FAE administrado conjuntamente	Concentración de los FAE	Concentración de Topiramato
Fenitoína	↔ **	↓
Carbamazepina	↔	↓
Ácido Valproico	↔	↔
Lamotrigina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NE
Primidona	↔	NE

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

Otras interacciones con otros fármacos.

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

Depresores del SNC: No ha sido evaluada en ensayos clínicos la administración concomitante de alcohol y otros depresores del SNC. Se recomienda no administrar topiramato concomitantemente con alcohol o con otros fármacos depresores del SNC.



Anticonceptivos Orales: En los estudios farmacocinéticos realizados hasta la fecha, topiramato a dosis entre 50 y 200 mg/día no modifica el área bajo la curva (AUC) de ninguno de los componentes de un anticonceptivo oral de combinación conteniendo 1 mg de noretindrona (NET) más 35 mcg de etinilestradiol (EE). Sin embargo, la administración de dosis más altas de topiramato (200, 400 y 800 mg/día) disminuyó el AUC de etinilestradiol (18%, 21% y 30%, respectivamente), sin que se modificara la disponibilidad de NET. Debido al posible riesgo de teratogenicidad, las pacientes que reciban Topiramato con otros FAE, o las que reciban Topiramato a dosis superiores a 200 mg/día sin otros FAE, deben utilizar un método anticonceptivo no hormonal alternativo. No obstante, si esto no es posible, debe considerarse el uso de una combinación que aporte una dosis diaria de etinilestradiol igual o superior a 50 microgramos.

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

Metformina: Un estudio de interacción farmacocinética entre topiramato y el antidiabético metformina, realizado en voluntarios sanos, mostró que el área bajo la curva (AUC_{0-12h}) y la C_{max} de metformina aumentaron en un 18% y 25% respectivamente, y que su aclaramiento plasmático disminuyó en un 20%, al administrarse conjuntamente con topiramato. La semivida de eliminación de metformina no se modificó por el tratamiento concomitante con topiramato. Además, el estudio reveló una disminución del aclaramiento plasmático de topiramato por acción de la metformina.

Dado que la relevancia clínica de la interacción no ha sido plenamente establecida, se recomienda una vigilancia estrecha del control de la diabetes cuando se introduzca o suspenda un tratamiento con Topiramato en pacientes diabéticos tratados con metformina.

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

Otros: Topiramato, cuando se utiliza concomitantemente con otros agentes que predispongan a la nefrolitiasis como acetazolamida, sales de calcio, ácido ascórbico, triamtereno y saquinavir, pueden aumentar el riesgo de ésta. Mientras que se utilice topiramato se deben evitar los agentes de esta naturaleza, ya que pueden crear un entorno fisiológico que aumente el riesgo de formación de cálculos (véase apartado 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).



Estudios farmacocinéticos adicionales sobre interacciones medicamentosas:

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

Resumen de los resultados de los estudios clínicos farmacocinéticos adicionales sobre interacciones medicamentosas

Fármaco concomitante	Concentración del fármaco concomitante ^a	Concentración de topiramato ^a
Amitriptilina	↔	NE
	aumento del 20 % de la C_{max} y el AUC del metabolito nortriptilina	
Dihidroergotamina (oral y subcutánea)	↔	↔
Haloperidol	↔	NE
	aumento del 31 % del AUC del metabolito reducido	
Propranolol	↔	aumento del 16 % de la C_{max} , aumento del 17 % del AUC (propranolol 80 mg cada 12h)
	aumento del 17 % de la C_{max} de 4-OH propranolol (TPM 50 mg cada 12 h)	
Sumatriptán (oral y subcutáneo)	↔	NE
Pizotifeno	↔	↔

^a Los valores en % son los cambios en la C_{max} o el AUC con el tratamiento concomitante con respecto a la monoterapia

↔ = Sin efecto sobre la C_{max} y el AUC (cambio ≤ 15 %) del compuesto original

NE = No estudiado

4.6. Embarazo y lactancia.

Topiramato ha demostrado tener efectos teratogénicos en la especie estudiadas (ratones, ratas y conejos). En ratas, topiramato atraviesa la barrera placentaria.

No hay estudios de topiramato en mujeres embarazadas. Sin embargo, se deberá administrar Topiramato solo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial.

Topiramato se excreta en la leche de madres de ratas lactantes. La observación de un número reducido de pacientes sugiere que también se elimina a través de la leche humana de forma



amplia. Por ello, deberá valorarse la conveniencia de suspender la lactancia o interrumpir el tratamiento si el estado clínico de la madre lo permite.

En experiencia post-comercialización, se han notificado casos de hipospadias en recién nacidos varones expuestos en el útero materno a topiramato, con o sin otros antiepilépticos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Topiramato actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir somnolencia, mareos y otros síntomas relacionados. Estos efectos, leves o moderados, así como la propia patología, aconsejan tener precaución a la hora de conducir vehículos y de manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al fármaco.

4.8 Reacciones Adversas.

Las reacciones adversas que se han detectado más frecuentemente, tanto en tratamientos concomitantes con topiramato y otros fármacos antiepilépticos como en monoterapia, han sido trastornos neurológicos y psiquiátricos y la pérdida de peso. Las tasas de incidencia de los efectos adversos fueron similares o menores cuando se administró topiramato en monoterapia, exceptuando las parestesias y la fatiga. A continuación se describen todas las reacciones adversas identificadas:

Trastornos neurológicos y psiquiátricos:

- Frecuentes ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$)

Somnolencia, mareos, nerviosismo, dolor de cabeza, ataxia, fatiga, trastornos del habla, enlentecimiento psicomotor, dificultades de memoria, parestesias, anorexia, dificultades de concentración y atención, trastornos del estado de ánimo, depresión, confusión, problemas de coordinación, trastornos de la marcha, reacción agresiva, problemas de lenguaje e hiperkinesia.

- Poco Frecuentes ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$)

Agitación, problemas cognitivos, labilidad emocional, alucinaciones y apatía.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$): Náuseas, dolor abdominal, hipersalivación.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Frecuentes ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$): Pérdida de peso.

Trastornos sanguíneos:

Poco Frecuentes ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$): leucopenia

Trastornos oculares:

Frecuentes ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$): Nistagmo, diplopia, visión anormal.

Muy Raros ($< 1/10.000$): glaucoma de ángulo cerrado, miopía.

Trastornos generales:

Frecuentes ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$): Trastornos del gusto, astenia.

Trastornos genito-urinarios:

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$): nefrolitiasis.

Trastornos cardiovasculares:



Muy raros (<1/10.000): episodios tromboembólicos.

Experiencia post-comercialización:

Trastornos psiquiátricos

Muy raros (<1/10.000): Ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio consumado (ver 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Trastornos del hígado:

Muy raros (<1/10.000): hepatitis, insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Raros (<1/1000): oligohidrosis, especialmente en niños.

Muy raros (<1/10.000): reacciones ampollosas de la piel y mucosas incluyendo eritema multiforme, pénfigo, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica (la mayoría de estas notificaciones se han producido en pacientes que tomaban otras medicaciones asociadas con reacciones ampollosas de la piel y mucosas).

Trastornos del metabolismo:

Raros (<1/1000): acidosis metabólica debida a una disminución de los niveles de bicarbonato sérico.

Pruebas de laboratorio

Los datos de ensayos clínicos indican que topiramato está asociado con una disminución media de 4 mmol/l en el nivel de bicarbonato sérico. Muy raramente se ha producido aumento de los valores de las pruebas de función hepática. (véase sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pancreatitis

Se ha comunicado raras veces pancreatitis en pacientes tratados con topiramato. En la mayoría de los casos, éstos episodios se produjeron con el uso concomitante de otros fármacos antiepilépticos y en coincidencia con otros fármacos y procesos con una asociación conocida con la pancreatitis.

Migraña

En ensayos clínicos doble-ciego, se han observado reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurren con una frecuencia de 5% o más y con mayor incidencia en los pacientes tratados con topiramato que en los pacientes tratados con placebo, incluyendo: fatiga, parestesias, mareo, hipoestesia, problemas del lenguaje, náusea, diarrea, dispepsia, boca seca, pérdida de peso, anorexia, somnolencia, dificultad con la memoria no específica, dificultad de concentración/atención, insomnio, ansiedad, alteraciones del ánimo, depresión, trastornos del gusto, visión anormal.

Los pacientes tratados con topiramato experimentaron cambios medios en el porcentaje de peso corporal que fueron dosis-dependientes. Este cambio no se observó en el grupo placebo. Los cambios medios observados fueron de 0,0, -2,3%, -3,2 % y -3,8% en el grupo placebo y en los grupos de topiramato 50, 100 y 200, respectivamente.

4.9 Sobredosis



Signos y síntomas

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

La sobredosis por topiramato puede dar lugar a acidosis metabólica grave (ver 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Un paciente que se calcula que tomó dosis entre 96 y 110 g de topiramato fue ingresado en el hospital en coma; esta situación se mantuvo durante 20-24 horas y fue seguida de una completa recuperación al cabo de 3-4 días.



Tratamiento

En sobredosis agudas con topiramato, si la ingesta es reciente, se debería proceder al vaciado del contenido gástrico inmediatamente, mediante lavado o por inducción de emesis. El carbón activado ha mostrado absorber topiramato in vitro. El tratamiento debería ir acompañado de medidas de soporte adecuadas. La hemodiálisis se presenta como una medida eficaz para eliminar topiramato del organismo. El paciente debe mantenerse bien hidratado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Otros Antiepilépticos, código ATC: N03AX

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

Los potenciales de acción provocados repetidamente por una despolarización sostenida de las neuronas se bloquearon mediante el topiramato de una forma tiempo-dependiente lo que sugiere una acción bloqueadora de los canales de sodio estado-dependientes.

Topiramato reduce la frecuencia a la que se generan los potenciales de acción cuando las neuronas están sujetas a despolarización sostenida indicativa de un bloqueo estado-dependiente de los canales de sodio voltaje-sensitivos. Topiramato aumenta de forma considerable la actividad del γ -aminobutirato (GABA) en los receptores GABA_A, e intensifica la capacidad del GABA de inducir un flujo de iones cloruro en las neuronas, de lo que se deduce que el topiramato potencia la actividad inhibitoria de este neurotransmisor. Este efecto no es contrarrestado por el flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas, tampoco el topiramato aumenta la duración del tiempo que permanece abierto el canal, lo que diferencia al topiramato de los barbitúricos que modulan los receptores GABA_A.

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

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

En estudios en animales, topiramato presenta una actividad anticonvulsivante en ratas y ratones sometidos al Test Crisis por Electrochoque (MES) y es efectivo en modelos de epilepsia de roedores, que incluyen crisis tónicas y ausencias en ratas con epilepsia espontánea y crisis tónicas y clónicas inducidas en ratas mediante extirpación de la amígdala o por isquemia global.



Topiramato es solo débilmente efectivo en el bloqueo de crisis clónicas inducidas por el antagonista del receptor GABA_A, pentilnetetrazol.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Topiramato comprimidos recubiertos y Topiramato Dispersable cápsulas son formulaciones bioequivalentes.

El perfil farmacocinético del topiramato en comparación con otros fármacos antiepilépticos muestra una larga semi-vida plasmática, una farmacocinética lineal, predomina el aclaramiento renal, no se produce una unión a proteínas significativa y carece de metabolitos activos clínicamente relevantes.

Topiramato no es un potente inductor de los enzimas que metabolizan el fármaco, se puede administrar fuera de las comidas y no es necesario una monitorización rutinaria de las concentraciones del topiramato en plasma. En ensayos clínicos, no hay una relación clara entre las concentraciones plasmáticas y la eficacia o los efectos adversos.

Topiramato se absorbe bien y rápidamente. Después de la administración oral de 100 mg de topiramato a sujetos sanos, el pico medio de la concentración plasmática (C_{max}) de 1,5 mcg/ml se alcanzó a las 2-3 horas (T_{max}). En base a la radioactividad recuperada en la orina, la absorción media completa de 100 mg de topiramato C^{14} , fue de al menos de 81%. El efecto de la alimentación sobre la biodisponibilidad de topiramato no es clínicamente significativo. Generalmente el 13-17% del topiramato se une a proteínas plasmáticas. Se ha observado que los lugares de unión para el topiramato en/sobre los eritrocitos presentan una baja capacidad, ya que se saturan a concentraciones plasmáticas por encima de 4 mcg/ml. El volumen de distribución varía en relación inversa a la dosis. El volumen medio de distribución aparente es de un 0,8-0,55 l/kg, para una dosis única en un intervalo de 100 a 1200 mg. Hay un efecto sobre el volumen de distribución relacionado con el sexo. Los valores para las mujeres son cerca del 50% del de los varones. Esto se atribuye a un mayor porcentaje de grasa corporal en las mujeres y no tiene consecuencias clínicas.

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

En humanos la principal vía de eliminación del topiramato inalterado y sus metabolitos es la renal (por lo menos el 81 % de la dosis). Aproximadamente el 66 % de la dosis de ^{14}C -topiramato se excreta inalterada en la orina en los 4 primeros días. Después de una administración de 50 mg y 100 mg dos veces al día, la media del aclaramiento renal fue, aproximadamente, de 18 ml/min y 17 ml/min respectivamente. Está demostrado que se produce una reabsorción tubular renal de



topiramato. Está avalado por estudios realizados en ratas, en donde el topiramato se administró concomitantemente con probenecid y se observó un aumento significativo del aclaramiento renal del topiramato. En general, el aclaramiento plasmático, en humanos es de aproximadamente 20 a 30 ml/min después de la administración oral.

Topiramato muestra muy poca variabilidad interindividual en sus concentraciones en plasma y por tanto se puede predecir su farmacocinética. La farmacocinética es lineal con un aclaramiento plasmático que permanece constante y un área bajo la curva de concentración plasmática que aumenta proporcional con las dosis sobre un intervalo de dosis única oral de 100 a 400 mg, en pacientes sanos. Los pacientes con una función renal normal pueden tardar 4 u 8 días en alcanzar la concentración plasmática estable. En sujetos sanos, la media de la C_{max} después de dosis múltiples, dos dosis por vía oral al día de 100 mg, fue de 6,76 mcg/ml. Después de la administración de dosis múltiples de 50 y 100 mg de topiramato dos veces al día, la media de la vida media de eliminación plasmática fue de aproximadamente 21 horas.

Se produce un incremento proporcional a la dosis en las concentraciones plasmáticas de topiramato cuando se procede a la administración concomitante de dosis múltiples de topiramato, entre 100 y 400 mg dos veces al día, con fenitoína y carbamazepina.

El aclaramiento renal y plasmático del topiramato disminuyó en los pacientes con insuficiencia renal ($CL_{CR} \leq 60$ ml/min), y el aclaramiento plasmático disminuye en los pacientes con insuficiencia renal en estado terminal. Como consecuencia, en aquellos pacientes a los que se les administra una dosis y padecen insuficiencia renal, se espera que alcancen mayores concentraciones plasmáticas de topiramato en el punto de equilibrio que los que tienen una función renal normal. Topiramato se elimina del plasma, eficazmente, mediante hemodiálisis.

El aclaramiento plasmático de topiramato disminuye en pacientes con enfermedad hepática de moderada a grave.

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

Farmacocinética en pediatría hasta los 12 años:

Igual que sucede en adultos que reciben terapia adyuvante, la farmacocinética de topiramato en niños es lineal, con un aclaramiento independiente de la dosis y las concentraciones plasmáticas en el punto de equilibrio aumentan en proporción a la dosis. Sin embargo, los niños tienen un aclaramiento mayor y una menor semi-vida de eliminación. Por tanto, las concentraciones plasmáticas de topiramato para la misma dosis en mg/Kg pueden ser inferiores en los niños en comparación con los adultos. Ya que en adultos disminuyen las concentraciones plasmáticas en el punto de equilibrio debido a que los fármacos antiepilépticos inducen los enzimas hepáticos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La exposición aguda y a largo plazo a topiramato en ratones, ratas, perros y conejos es bien tolerada. Se observó hiperplasia de las células del epitelio gástrico sólo en roedores, y en ratas fue reversible después de 9 semanas sin tratamiento.

Los tumores de músculo liso originados en la vejiga urinaria solo se observaron en ratones (con dosis orales de hasta 300 mg/Kg durante 21 meses) y parecen estar únicamente relacionados con las especies. Esto no se consideró clínicamente relevante ya que no existe equivalencia alguna en humanos. En estudios de carcinogénesis en ratas no ha habido ningún hallazgo (en dosis orales de hasta 120 mg/Kg/día durante 24 meses). Otros efectos patológicos y toxicológicos de topiramato que se han observado en estos estudios, pueden estar relacionados con la débil



inducción de los enzimas hepáticos que metabolizan el fármaco o con la débil inhibición de la anhidrasa carbónica.

A pesar de la toxicidad materna y paterna con dosis tan bajas como de 8 mg/Kg/día, no se observan efectos sobre la fertilidad hasta dosis de 100 mg/Kg/día en ratas hembras y machos.

Topiramato ha mostrado efectos teratogénicos en las especies estudiadas (ratones, ratas y conejos). Se produjo una disminución del peso del feto así como de la osificación esquelética en ratones con dosis de 500 mg/Kg/día conjuntamente con toxicidad materna. En conjunto el número de malformaciones fetales en ratones fue mayor para todos los grupos tratados con el fármaco (20, 100 y 500 mg/Kg/día), pero no se observaron diferencias significativas o relacionadas con el parámetro dosis-respuesta en el conjunto de malformaciones ni en ninguna malformación específica, lo que puede hacer suponer que otros factores, como la toxicidad materna, pueden estar implicados.

Se observó toxicidad materna dosis dependiente y embrio/fetal (con disminución del peso fetal y/o de la osificación esquelética) en ratas con dosis inferiores a 20 mg/Kg/día, y se observaron efectos teratogénicos (defectos en las extremidades y en los dedos) con dosis de 400 mg/Kg/día y superiores. En conejos, se observó toxicidad materna dosis relacionada con dosis inferiores a 10 mg/Kg/día; con dosis inferiores a 35 mg/Kg/día se vio toxicidad embrio/fetal (aumento de la letalidad) y efectos teratogénicos (malformaciones de las costillas y de las vértebras) con dosis de 120 mg/Kg/día.

Los efectos teratogénicos vistos en ratas y en conejos fueron similares a los vistos con los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los cuales no se han asociado con malformaciones en humanos. Las crías de ratas hembras tratadas con 20 ó 100 mg/Kg/día durante el embarazo y la lactancia sufrieron alteraciones en el crecimiento que se manifestaron con un menor peso al nacer y durante la lactancia. El topiramato atraviesa la barrera placentaria en las ratas.

En una batería de ensayos sobre mutagenicidad, tanto in vivo como in vitro, topiramato no mostró potencial genotóxico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

Núcleo del comprimido: Manitol
Almidón de maiz pregelatinizado,
Celulosa microcristalina,
Croscarmelosa sódico
Sílice coloidal anhidra
Estearato magnésico.

Capa de recubrimiento: Polyvinyl alcohol
dióxido de titanio
macrogol 3350
talco



Topiramato 50 mg y 100 mg comprimidos también contiene lecitina y óxido de hierro amarillo
Topiramato 200 mg comprimidos también contiene lecitina y óxido de hierro rojo

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Período de validez

36 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente.

Envase blister de aluminio-aluminio y Frasco de HDPE con cierre inviolable
Topibrain se presenta en envases de 60 y 500 comprimidos

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación de los productos no utilizados y de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRAINPHARMA, S.L.
Avenida Diagonal, 549
08029 BARCELONA

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TOPIBRAIN 25 mg comprimidos recubiertos con película,
TOPIBRAIN 50 mg comprimidos recubiertos con película,
TOPIBRAIN 100 mg comprimidos recubiertos con película,
TOPIBRAIN 200 mg comprimidos recubiertos con película,

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN Abril 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO