

# Neutop®

## Topiramato

### Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 25 mg contiene: Topiramato 25 mg. Núcleo: almidón pregelatinizado; almidón glicolato de sodio; lactosa hidratada; celulosa microcristalina; estearato de magnesio. Cubierta: opady YS-1-7003®.

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene: Topiramato 50 mg. Núcleo: almidón pregelatinizado; almidón glicolato de sodio; lactosa hidratada; celulosa microcristalina; estearato de magnesio. Cubierta: opady YS-1-7003®; óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene: Topiramato 100 mg. Núcleo: almidón pregelatinizado; almidón glicolato de sodio; lactosa hidratada; celulosa microcristalina; estearato de magnesio. Cubierta: opady YS-1-7003®; óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene: Topiramato 200 mg. Excipientes: lactosa monohidrato; celulosa microcristalina; almidón glicolato de sodio; almidón pregelatinizado; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa E5; hidroxipropilmetilcelulosa E15; dióxido de titanio; polietilenglicol 400.

\*Composición opady YS-1-7003: hidroxipropilmetilcelulosa 3cP; hidroxipropilmetilcelulosa 6cP; dióxido de titanio; polietilenglicol 400; polisorbato 80.

#### Acción terapéutica:

Antiepileptico. Clasificación ATC N03A X11.

#### Indicaciones:

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

#### Características farmacológicas:

Acción farmacológica: mecanismo de acción:

El Topiramato es un nuevo agente antiepileptico clasificado como un monosacárido sustituido por sulfamato. Los estudios electrofisiológicos y bioquímicos de cultivos de neuronas han permitido identificar tres propiedades que pueden contribuir a la eficacia antiepileptica del Topiramato. El Topiramato bloquea, de modo dependiente del tiempo, los potenciales evocados rápidamente por una despolarización prolongada de las neuronas, sugestivo de una acción de bloqueo de canal de sodio dependiente del estado. El Topiramato aumenta la frecuencia a la cuales el gaba aminobutírico (GABA) activa los receptores GABA<sub>A</sub> y acrecienta la capacidad de GABA para provocar un flujo de iones cloruro dentro de las neuronas, por lo que se induce que el Topiramato refuerza la actividad de esos inhibidores neurotransmisores. La forma de acción antiepileptica del Topiramato difiere marcadamente de aquella de las benzodiazepinas, porque el primero puede modular un receptor subtipo del GABA<sub>A</sub> insensible a la benzodiazepina. El Topiramato antagoniza la capacidad del kainato de activar el subtipo del receptor aminoácido (glutamato) excitativo kainato/AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico), pero no tiene efecto aparente sobre la actividad del N-metil D aspartato (NMDA) con respecto a la actividad del subtipo NMDA receptor. Estos efectos del Topiramato dependen de la concentración en el ambiente comprendido entre 1  $\mu$ M y 200  $\mu$ M con una actividad mínima observada entre 1  $\mu$ M y 10  $\mu$ M. Adicionalmente el Topiramato inhibe diguanoles insensibles de la anhidrasa carbónica. Este efecto farmacológico es mucho más débil que el de la acetazolamida, un conocido inhibidor de la anhidrasa carbónica y no se considera que sea un contribuyente importante a la actividad antiepileptica del Topiramato.

Ratones, ratos, perros y conejos toleraron bien las administraciones en forma aguda y a largo plazo de Topiramato. Los efectos teratogénicos observados en ratos y conejos fueron similares a los vistos en el caso de otros inhibidores de la anhidrasa carbónica y no deben ser asociados con malformaciones en humanos. Efectos sobre el crecimiento se caracterizaron por bajo peso al nacimiento y durante la lactancia en crías de ratas hembras tratadas con 20 o 100 mg/kg/día durante la gestación y la lactancia. En los ratos, el Topiramato atraviesa la barrera placentaria. En un equipo de ensayos de mutagenicidad in vitro e in vivo, el Topiramato no exhibió potencial genotóxico.

#### farmacocinética:

El Topiramato es bien absorbido en forma rápida. De acuerdo a la recuperación de reactividad en orina, la absorción media de una dosis de 100 mg de Topiramato marcado con C14 resultó min. 81%. No existen efectos clínicamente significativos de los alimentos sobre la biodisponibilidad del Topiramato. Generalmente el 13 al 17% del Topiramato está ligado a las proteínas plasmáticas.

El volumen medio aparente de distribución resultó 0,55-0,81 l/kg para dosis únicas de hasta 1 200 mg. El sexo influye sobre el volumen de distribución. Los valores para mujeres son aproximadamente un 50% de los valores para varones y se atribuye esto al mayor porcentaje de tejido graso en las pacientes femeninas. El Topiramato no se degrada metabólicamente por completo (20%) en individuos sanos. El Topiramato se degrada hasta un 50% en pacientes que reciben simultáneamente terapia antiepileptica conteniendo conocidos inductores de las enzimas metabolizantes de fármacos. En humanos se han aislado, caracterizado e identificado seis metabolitos en plasma, orina y materia fecal. Dos de esos metabolitos, los que conservan mayormente la estructura del Topiramato, fueron analizados exhibiendo ninguna o muy poca actividad antiepileptica, la principal vía de eliminación de Topiramato como tal y de sus metabolitos es a través del riñón.

El clearance plasmático en humanos, posteriormente a su administración, es aproximadamente de 20 a 30 ml/min. La concentración plasmática de topiramato muestra una baja variabilidad interindividual y por lo tanto puede ser farmacocinéticamente predecible. La respuesta farmacocinética del Topiramato es lineal con respecto al clearance plasmático permaneciendo constante y el área bajo la curva de concentración plasmática en sujetos sanos se incrementa de forma proporcional a la dosis para rangos de dosis orales únicos superiores a 100 a 400 mg. En pacientes con función renal normal se pueden necesitar 4 a 8 días hasta ser alcanzada una concentración plasmática constante. La Cmax promedio tras dosificación múltiple, dos veces diarios 100 mg en forma oral, en sujetos sanos fue de 6,76  $\mu$ g/ml. Posteriormente a la administración oral de dosis múltiples de 50 mg y 100 mg de Topiramato, dos veces por día, la vida media para la eliminación plasmática fue de aproximadamente 21 horas. El clearance plasmático y renal de Topiramato decrece en pacientes con función renal deteriorada (Cl Creat 60 ml/min) y el clearance plasmático disminuye en pacientes con distensión renal en estado terminal.

En sujetos ancianos el clearance plasmático de Topiramato permanece inalterado en ausencia de distensión renal subyacente. El clearance plasmático disminuye en pacientes con distensión hepática moderada o grave.

#### Posología y forma de administración:

Topiramato ha demostrado su eficacia en adultos y pacientes pediátricos de 2 a 16 años, con crisis focales o crisis tónicoclónicas generalizadas primarias, y en pacientes de 2 años de edad y mayores, con crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut. Las dosis por encima de 400 mg/día (800, 800, o 1 000 mg/día) no demostraron mejorar la respuesta en los estudios de respuesta a la dosis realizados en adultos con crisis focales.

No es necesario controlar las concentraciones plasmáticas de Topiramato para optimizar el tratamiento con Topiramato. En ocasiones, el agregado de Topiramato a la fenitoína puede requerir un ajuste de la dosis de fenitoína para conseguir un resultado clínico óptimo. El agregado o la eliminación de fenitoína y/o carbamazepina durante el tratamiento complementario con Topiramato puede requerir el ajuste de la dosis de Topiramato. Puede ingerirse con los alimentos o lejos de los comidas.

Monoterapia: La dosis recomendada de Topiramato como monoterapia en adultos y niños mayores de 10 años de edad es de 400mg/día dividida en dos dosis. La dosis debe ser alcanzada de acuerdo con la siguiente titulación:

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

#### Terapia Adiunta

Adultos (17 años o mayores): la dosis diaria total recomendada de Neutop® como tratamiento complementario es de 400 mg/día, divididos en dos tomas. En estudios realizados en adultos con crisis focales, una dosis diaria de 200 mg/día tiene efectos inconstantes y es menos efectiva que 400 mg/día. Se recomienda que el tratamiento comience con 25-50 mg/día y continúe con ajustes hasta lograr una dosis efectiva, con incrementos de 25-50 mg/semana. El ajuste de los incrementos a razón de 25 mg/semana puede demorar el tiempo para alcanzar la dosis efectiva.

Pacientes pediátricos (de 2 a 16 años): con crisis focales, crisis tónicoclónicas generalizadas primarias, o con el síndrome de Lennox-Gastaut.

La dosis diaria total recomendada de Neutop® como tratamiento complementario para pacientes con crisis focales, crisis tónicoclónicas primarias generalizadas, o crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut es de aproximadamente 5 a 9 mg/kg/día, divididos en dos tomas. El ajuste de la dosis debería comenzar con 25 mg (o menos, sobre la base de un rango de 1 a 3 mg/kg/día) antes de acostarse, durante la primera semana. Luego se debería aumentar la dosificación con intervalos de 1 o 2 semanas, con incrementos de 1 a 3 mg/

kg/día (administrados en dos dosis divididas), para obtener una respuesta clínica óptima. El ajuste de la dosis tomará como referencia el resultado clínico.

Pacientes con deterioro renal: en pacientes con trastornos renales (clearance de creatinina menor de 70 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), se recomienda la utilización de la mitad de la dosis común para adultos. Dichos pacientes requerirán un tiempo más prolongado para alcanzar el equilibrio dinámico en cada dosis.

Pacientes en hemodiálisis: la hemodiálisis elimina el Topiramato a una tasa de 4 a 6 veces mayor que un individuo normal. Por consiguiente, un periodo prolongado de diálisis puede hacer que la concentración del Topiramato disminuya por debajo de lo requerido para mantener el efecto anti-crisis. Puede requerirse una dosis suplementaria de Topiramato para evitar bruscos caídas del Topiramato en la concentración plasmática durante la hemodiálisis. El ajuste real debería considerar: 1) la duración del periodo de diálisis, 2) el índice de eliminación del sistema de diálisis utilizado, y 3) la efectiva eliminación renal de Topiramato en el paciente diálizado.

Pacientes con enfermedad hepática: en pacientes con trastornos hepáticos las concentraciones plasmáticas de Topiramato pueden aumentar. El mecanismo no se entiende claramente.

Migrañas: La dosis diaria total de Neutop (Topiramato) recomendada como tratamiento profiláctico de la migraña es 100 mg/día dividida en dos dosis. La titulación recomendada para Topiramato en migraña hasta alcanzar los 100 mg/día es:

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

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

#### Contraindicaciones:

Neutop® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

#### Advertencias:

Miopia aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado: en algunos pacientes que reciben Topiramato se presentó un síndrome de miopia aguda con glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de distorsión de agudeza visual y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos incluyen miopia, sequedad de la cámara anterior, hiperemia ocular (rojo) e incremento de la presión intraocular. Con o sin midriasis. Este síndrome puede asociarse con el dermatis superciliar, que tiene como resultado el desplazamiento anterior del cristalino y del iris, con glaucoma secundario de ángulo abierto. Por lo general, los síntomas aparecen dentro del mes desde el momento de iniciar el tratamiento con topiramato. A diferencia del glaucoma primario de ángulo estrecho, poco frecuentemente en menores de 40 años, se ha informado la aparición de glaucoma secundario de ángulo cerrado con Topiramato, tanto en pacientes pediátricos como en adultos. El tratamiento primario para revertir los síntomas consiste en la interrupción de Topiramato tan pronto como sea posible, según el criterio médico.

Además de la interrupción de Topiramato, otras medidas también pueden resultar útiles. Si la presión intraocular elevada de cualquier etiología permanece sin tratamiento, se pueden producir secuelas graves, que incluyen la pérdida permanente de la visión.

Oligohidrosis e hipertermia: se ha informado la aparición de oligohidrosis (disminución de la sudoración), que rara vez requiere intervención, en asociación con el uso de Topiramato. La característica de estos casos fue la disminución de la sudoración y la elevación de la temperatura corporal. Algunos de estos casos se informaron con posterioridad a la exposición a altas temperaturas ambientales. La mayoría de los casos se produjeron en niños. Los pacientes tratados con Topiramato, y en particular los pacientes pediátricos, deberán ser estrictamente monitoreados para detectar la presencia de menor sudoración y/o aumento de temperatura corporal, en especial cuando haya calor.

Topiramato se deberá utilizar con precaución cuando se lo utiliza con otros drogas que predisponen al paciente a sufrir trastornos relacionados con el calor. Estos drogas incluyen, aunque no se limitan a: otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (carbonato deshidratado) y drogas con actividad anticolinérgica.

Acidosis Metabólica: La acidosis metabólica, sin brecha aniónica, hiperclorémica (o sea aquella con disminución del bicarbonato sérico por debajo del rango de referencia normal en ausencia de alcalosis respiratoria) se puede asociar con el tratamiento con Topiramato. La reducción del bicarbonato sérico se debe al efecto inhibidor del Topiramato sobre la anhidrasa carbónica renal. Es más frecuente que esta disminución del bicarbonato ocurra al principio del tratamiento aunque puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Las disminuciones son, por lo general, de leves a moderadas (disminución promedio de 4 mEq/L con dosis de 400 mg/día en adultos, y aproximadamente 6 mg/kg/día en pacientes pediátricos). Ocasionalmente, se han observado disminuciones a valores por debajo de 10 mEq/L. Los patólogos o tratamientos que predisponen a esta afección como la enfermedad renal, trastornos respiratorios serenos, estado epileptico, diarrea, cirugía, dieta cetogénica o ciertos drogas) pueden ser agravados al bicarbonato disminuyendo los efectos del Topiramato. La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir los porcentajes de crecimiento. No se ha investigado cual es el efecto del Topiramato sobre el crecimiento y las probables secuelas óseas.

Se recomienda una evaluación adecuada incluyendo niveles de bicarbonato sérico durante el tratamiento con Topiramato. Si la acidosis metabólica se instala y persiste, se deberá evaluar la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con el Topiramato.

Efectos Neuropsiquiátricos: En adultos. Los adversos mayormente asociados con el uso de Topiramato estuvieron relacionados con el sistema nervioso central. En los adultos, los siguientes fueron los más observados: a) lentitud psicomotriz, dificultad de concentración, y problemas del habla o del lenguaje; particularmente difícil para hablar palabras b) somnolencia o fatiga.

Ocasionalmente se observaron durante el tratamiento ad-on: mareos o desequilibrios, confusión, problemas de memoria y exacerbación de los alteraciones del humor (por ej.: irritabilidad y depresión).

La lentitud psicomotriz, los problemas del habla y del lenguaje, y la dificultad en la concentración y en la atención fueron efectos comunes entre los adultos. A pesar de que, en algunos casos, estos eventos fueron entre leves y moderados, en ciertas ocasiones condujeron al abandono del tratamiento.

La incidencia de la lentitud psicomotriz se correlaciona con la dosis de manera marginal, pero tanto los pacientes tratados con Topiramato como los dificultades en la concentración y en la atención claramente aumentaron su frecuencia al aumentar la dosificación.

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

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

Muerte Súbita Inexplicable en la Epilepsia: Si bien la incidencia de muertes súbitas e inexplicables excede el porcentaje en la población pediátrica en edad y sexo, se encuentra dentro del rango de los estimados para la incidencia de muertes súbitas inexplicables en pacientes epilépticos que no reciben Topiramato.

Retiro de la DAEs (drogas antiepilepticas): Las drogas antiepilepticas, incluyendo a Topiramato, deben retirarse en forma gradual para minimizar la posibilidad de aumento en la frecuencia de las crisis.

#### Precauciones:

##### Generales:

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

La explicación de la asociación de Topiramato y los cálculos renales puede residir en el hecho de que el Topiramato es un inhibidor débil de la anhidrasa carbónica. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ej.: acetazolamida o diclorfenamida), promueven la formación de cálculos al reducir la excreción del citrato urinario y al aumentar el pH urinario.

Pacientes Pediátricos: La incidencia de eventos adversos cognitivos/neuropsiquiátricos en pacientes pediátricos con dieta cetogénica pueden crear un medio fisiológico que incremente el riesgo de la formación de cálculos renales y, por lo tanto, deberá evitarse. El aumento del consumo de líquidos incrementa la producción de orina y disminuye la concentración de sustancias involucradas en la formación de nuevos cálculos. Se recomienda (una buena) hidratación para reducir la formación de nuevos cálculos.

Parestesia: la parestesia, un efecto asociado con la utilización de otros inhibidores de la anhidrasa carbónica, puede ser un efecto común de Topiramato.

Ajuste de la dosificación en insuficiencia renal: la ruta de eliminación más importante del Topiramato involucrada y de sus metabolitos es a través del riñón. Podría requerirse un ajuste de la dosificación.

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

Hiperamoniemia y Encefalopatía asociada con el uso concomitante de ácido valproico: la administración concomitante de ácido valproico y Topiramato se ha asociado con hiperamoniemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tenido buena tolerancia a ambos fármacos administrados aisladamente. La sintomatología frecuentemente incluye alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognoscitiva con letargo o vómitos. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos desaparecieron con la discontinuación de cualquiera de los drogas. Este evento adverso no es debido a la interacción farmacocinética. No se sabe si la monoterapia con Topiramato está asociada con hiperamoniemia. Los pacientes con errores metabólicos de metabolismo de aminoácidos metabólicos metabólicos hepáticos disminuida pueden tener un riesgo incrementado de padecer hiperamoniemia con o sin encefalopatía. Aunque no está estudiado, la interacción de Topiramato y ácido valproico puede poner de manifiesto defectos existentes o desarrollar deficiencias en personas susceptibles. En pacientes que desarrollan letargo inexplicado, vómitos o cambios en el estado mental, deberá descartarse la encefalopatía hiperamoniémica y se deberá controlar el nivel de amonía.

#### Embarazo y Lactancia:

Embarazo categoría C: Así como otros fármacos antiepilepticos, el Topiramato demostró poseer acción teratogénica en ratones, ratos y conejos. El topiramato atraviesa la barrera placentaria en conejos. No existen estudios de Topiramato en mujeres embarazadas. Sin embargo Topiramato puede ser empleado durante el embarazo sólo en caso en que el potencial beneficio supere los riesgos potenciales para el feto. Topiramato se excreta con el leche de las ratas lactantes. Es desconocido si el Topiramato se excreta con el leche materna humana. Como muchos otros se excretan con el leche humana, la decisión de interrumpir la lactancia o bajar el nivel de Topiramato a la leche con el medicamento, debe ser tomada teniendo en cuenta la importancia que tal fármaco represente para la madre.

#### Carcinógenosis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad:

Se observó un aumento en la aparición de tumores de vejiga urinaria en ratones que recibieron Topiramato (20, 75, y 300 mg/kg) en la dieta durante 21 meses. La elevada incidencia de tumores de vejiga, que fue estadísticamente significativa en machos y hembras que recibieron 300 mg/kg, se debió, en primera instancia, al aumento de la aparición de tumores del músculo liso, considerados únicos para los ratones desde el punto de vista histomorfológico. No se observó evidencia de carcinógenosis en ratos después de la administración

oral de Topiramato durante dos años, en dosis de hasta 120 mg/kg (aproximadamente 3 veces la RHD sobre una base de mg/m<sup>2</sup>).

#### Interacciones:

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

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

Los resultados de las interacciones están resumidos en la siguiente tabla:

| DAE coadministrado  | Concentración de la DAE | Concentración de Topiramato |
|---------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Fenitoína           | ↔                       | ↓                           |
| Carbamazepina (CBC) | ↔                       | ↓                           |
| Ácido valproico     | ↔                       | ↔                           |
| Fenobarbital        | ↔                       | NE                          |
| Primidona           | ↔                       | NE                          |

↔ = Ningún efecto  
↔ = Aumento de la concentración plasmática en pacientes individuales  
↓ = Disminución de la concentración plasmática  
NE = Ningún estudio  
DAE = Droga antiepiléptica

#### Interacciones con otros drogas:

- **Digoxina:** en un estudio de dosis única, el AUC de la digoxina sérica disminuyó un 12% con la administración concomitante de topiramato.  
No se ha establecido la importancia clínica de esta observación.

- **Depresores del SNC:** la administración concomitante de Topiramato y alcohol u otros depresores del SNC no ha sido evaluada en los estudios clínicos. Debido al potencial de Topiramato de provocar depresión del SNC, así como de otros efectos adversos cognitivos y/o neuropsiquiátricos, el Topiramato deberá utilizarse con extrema precaución si se utiliza junto con alcohol y otros depresores del SNC.

- **Anticoagulantes orales:** en un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos, realizado con la administración concomitante de una combinación de un producto anticoagulante oral que contenía 1 mg de norelindano (NET) y unos 35 mg de etilil estradiol (EE), al no haber otros medicamentos, no se asoció a Topiramato, suministrado en dosis de 50 hasta 200 mg/día, con cambios estadísticamente significativos en la exposición media (AUC) o ninguno de los componentes del anticoagulante oral. En otro estudio, la exposición al EE fue estadísticamente significativa y disminuyó en dosis de 200, 400, y 800 mg/día (18%, 21%, y 30%, respectivamente) cuando se lo suministró como tratamiento complementario a pacientes que estaban tomando ácido valproico. En ambos estudios, Topiramato (50 mg/día hasta 800 mg/día) no afectó de modo significativo la exposición a la NET. A pesar de que se produjo una disminución dependiente de la dosis en el AUC para dosis de 200-800 mg/día, no se produjo un cambio significativo dependiente de la dosis en la exposición al EE para dosis de 50-200 mg/día. Se desconoce la importancia clínica de los cambios observados. Se debería considerar la posibilidad de una disminución de la eficacia anticoagulante y de un aumento de hemorragia intercurrente en pacientes que toman anticoagulantes orales junto con Topiramato. A las pacientes que toman anticoagulantes con estrógenos se les debería solicitar que informaran cualquier cambio en sus patrones de hemorragia. La eficacia anticoagulante puede disminuir aún cuando no se presente hemorragia intercurrente.

- **Metformina:** un estudio de interacción entre los drogas, realizado en voluntarios sanos, evaluó el equilibrio (dinámico) de la farmacocinética de metformina y Topiramato en el plasma, cuando se suministró metformina sola y cuando la metformina y el Topiramato se suministraron juntos. Los resultados del estudio indicaron que la media de la C<sub>max</sub> y del AUC<sub>0-12h</sub> de la metformina aumentaron en un 18% y 25%, respectivamente, mientras que la media de C<sub>tr</sub>F disminuyó un 20% cuando la metformina se administró en forma concomitante con Topiramato. El topiramato no afectó la t<sub>1/2</sub> de la metformina. No queda clara la importancia clínica del efecto del Topiramato sobre la farmacocinética de la metformina. El clearance plasmático oral del Topiramato parece reducirse cuando se lo administra con metformina. Se desconoce el alcance del cambio en el clearance. No es clara la importancia clínica del efecto de la metformina sobre la farmacocinética del Topiramato. Cuando se agrega o se retira Topiramato a pacientes que están en tratamiento con metformina, se debe prestar cuidadosa atención a los controles de rutina para obtener un control adecuado del estado de su diabetes.

- **Hidroclorotiazida:** Se observó un aumento de la C<sub>max</sub> y el AUC del Topiramato cuando la Hidroclorotiazida se agregó al tratamiento. Se desconoce el significado clínico de este cambio. Se debe tener en cuenta que el agregado de Hidroclorotiazida al tratamiento con topiramato puede reducir un quince por ciento de la dosis de este último. La farmacocinética de Hidroclorotiazida no estuvo influenciada por la administración concomitante de Topiramato. Los análisis de laboratorio mostraron una reducción en el potasio sérico después de la administración de Topiramato o Hidroclorotiazida, que fueron mayores que cuando se administró Hidroclorotiazida y Topiramato en combinación.

- **Pioglitazona:** Se observó una disminución en el AUC de pioglitazona sin alteración en la C<sub>max</sub> cuando se administraron ambas drogas concomitantemente. Esta hallazgo no fue estadísticamente significativo. También, se notó una reducción de la C<sub>max</sub> y el AUC del metabolito hidroxi activo y una disminución en la C<sub>max</sub> y el AUC del otro metabolito activo. Se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Cuando se agrega Topiramato al tratamiento con pioglitazona o se agrega pioglitazona al tratamiento con Topiramato, se debe controlar estrictamente el estado de la glucemia y del control diabético.

- **Inhibidores de la anhidrasa carbónica:** El uso concomitante de Topiramato, inhibidor débil de la anhidrasa carbónica, con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica, p. ej., acetazolamida o dichlorofenamida, pueden crear un entorno fisiológico que incrementa el riesgo de la formación de cálculos renales, y por lo tanto, evitarse.

- **Otros estudios de interacción medicamentosa:** En el cuadro siguiente se detallan los cambios en C<sub>max</sub> o AUC como resultado de las interacciones de Topiramato con diferentes fármacos se resumen a continuación. En la segunda columna se muestran los cambios en la concentración de Topiramato y en la tercera columna los que ocurren en los fármacos concomitantes cuando ambos se coadministran.

| Droga concomitante                    | Concentración Topiramato | Concentración droga concomitante              |
|---------------------------------------|--------------------------|---|
| Haloperidol                           | NE                       | ↔   |
| Sumatriptan (oral y subcutáneo)       | NE                       | ↔   |
| Amilriptilina                         | NE                       | ↔   |
| Pizolfeno                             | ↔                        | ↑ de la AUC del metabolito                    |
| Dihidroergotamina (oral y subcutánea) | ↔                        | ↑ de la C <sub>max</sub> y AUC del metabolito |
| Propranolol                           | ↑ de la C <sub>max</sub> | ↔   |

↑ = Aumento de la C<sub>max</sub> y/AUC  
↔ = Sin cambios significativos en la AUC ni C<sub>max</sub>  
NE = No estudiado

- **Análisis de laboratorio:** No existen interacciones conocidas entre el Topiramato y los análisis de laboratorio utilizados comúnmente. Se ha observado que Topiramato se ha asociado con una disminución del bicarbonato sérico.

- **Efectos sobre la capacidad de conducir y/o operar maquinarias:** Como con todas las drogas antiepilépticas, Topiramato actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir somnolencia, mareos u otros síntomas relacionados. Estos efectos que serían leves o moderados en otras situaciones, podrían ser potencialmente peligrosos en aquellos pacientes que se encuentren conduciendo un vehículo u operando maquinarias, particularmente hasta que el paciente observe cuál es la respuesta de su organismo con la medicación.

#### Reacciones adversas:

##### Monoterapia

De manera cuantitativa los efectos adversos al utilizar Topiramato como monoterapia fueron similares a los observados en la terapia add-on.  
Los efectos adversos que más comúnmente ocurrieron en adultos fueron: parestesia, cefalea, fatiga, pérdida de peso, somnolencia, náuseas, anorexia, diarrea, mareos y trastornos de memoria.  
Los efectos adversos que más comúnmente ocurrieron en niños fueron: pérdida de peso, infecciones del tracto respiratorio superior, parestesias, anorexia, diarrea y trastornos del humor.

Los casos más comunes (incidencia > 2%) por los cuales los pacientes adultos debieron discontinuar el tratamiento fueron: depresión, insomnio, trastornos de memoria, somnolencia, parestesias, enlentecimiento psicomotor, mareos y náuseas. En los niños, los efectos adversos relacionados con la discontinuación del tratamiento (incidencia > 5%) fueron: dificultades con la concentración/atenCIÓN.

- **Terapia Adjunta:** Los datos que se describen a continuación se obtuvieron a través de la utilización de comprimidos de Topiramato.

Los eventos adversos más comunes asociados con el uso de Topiramato, en dosis de 200 a 400 mg/día, observados en estudios controlados en adultos con crisis focales o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, o con crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut que tuvieron mayor frecuencia en pacientes tratados con Topiramato y que no parecían tener relación con la dosificación, fueron: somnolencia, mareos, ataxia, trastornos del habla y trastornos relacionados, lentitud psicomotriz, visión anormal, dificultades con la memoria, parestesia y diplopía.

Los eventos adversos más comunes relacionados con una dosificación de 200 a 1.000 mg/día fueron: fatiga, nerviosismo, dificultades de concentración/atenCIÓN, confusión, depresión, anorexia, problemas del lenguaje, ansiedad, problemas relacionados con el humor y disminución de peso.

Los eventos adversos asociados con el uso de topiramato en dosis de 5 a 9 mg/kg/día en estudios clínicos

controlados en pacientes pediátricos con crisis focales o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, o con crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Topiramato, fueron: fatiga, somnolencia, anorexia, nerviosismo, dificultades de concentración/atenCIÓN, dificultades con la memoria, reacciones agresivas, y disminución de peso.

En los estudios clínicos controlados realizados en adultos, el 11% de los pacientes que recibieron Topiramato, de 200 a 400 mg/día como tratamiento complementario, abandonaron el estudio debido a los eventos adversos que se asociaron con la interrupción del tratamiento (incluyeron: somnolencia, mareos, ansiedad, dificultades de concentración/atenCIÓN, fatiga y parestesia, y fueron aún mayores cuando la dosificación había sido de 400 mg/día o mayor. Ninguno de los pacientes pediátricos que recibieron Topiramato como tratamiento complementario, en dosis de 5 a 9 mg/kg/día en los estudios clínicos controlados, discontinuó el estudio debido a los eventos adversos.

Aproximadamente el 28% de los 1767 adultos con epilepsia que recibieron Topiramato en dosis de 200 a 1600 mg/día en los estudios clínicos discontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos. Solo un paciente informó más de un efecto adverso.  
Estos eventos adversos fueron: lentitud psicomotriz (4,0%), dificultades con la memoria (3,2%), fatiga (3,2%), confusión (3,1%), somnolencia (3,2%), dificultad con la concentración/atenCIÓN (2,9%), anorexia (2,7%), depresión (2,6%), mareos (2,5%), pérdida de peso (2,5%), nerviosismo (2,3%), ataxia (2,1%), y parestesia (2,0%).

Aproximadamente el 11% de los 310 pacientes pediátricos que recibieron Topiramato en dosis de hasta 30 mg/kg/día discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos.  
Los eventos adversos asociados a la interrupción del tratamiento incluyeron: empeoramiento de las convulsiones (2,3%), dificultades con la concentración/atenCIÓN (1,6%), problemas del lenguaje (1,3%), trastornos de la personalidad (1,3%), y somnolencia (1,3%).

#### Eventos adversos cognitivos / neuropsiquiátricos

Adultos: los eventos adversos asociados con el uso de Topiramato estuvieron relacionados con el sistema nervioso central. En los adultos, los más importantes se pueden clasificar dentro de dos categorías generales: 1) lentitud psicomotriz, dificultad de concentración, y problemas del habla/del lenguaje; particularmente difícil para hallar palabras y 2) somnolencia o fatiga.

Los efectos adicionales sobre el SNC que se observaron ocasionalmente con Topiramato como tratamiento complementario, incluyen: mareos o desequilibrios, confusión, problemas de memoria y excoarboxación de las alteraciones del humor (por ejemplo, depresión).

Los informes sobre lentitud psicomotriz, problemas del habla y del lenguaje, y la dificultad en la concentración y en la atención fueron comunes entre los adultos. A pesar de que, en algunos casos, estos eventos fueron entre leves y moderados, en ciertas ocasiones condujeron al abandono del tratamiento.

La incidencia de la lentitud psicomotriz está relacionada con la dosificación de manera marginal, pero tanto los problemas de lenguaje como las dificultades en la concentración y en la atención claramente aumentaron su frecuencia al aumentar la dosificación, en cinco estudios doble ciego.

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

- **Pacientes pediátricos:** la incidencia de eventos adversos cognitivos/neuropsiquiátricos en pacientes pediátricos con epilepsia fue mayormente moderada o leve.

Los informes sobre lentitud psicomotriz, dificultades de concentración/atenCIÓN, trastornos del habla/problemas relacionados con el habla y problemas con el lenguaje. Los eventos neuropsiquiátricos informados en esta población fueron somnolencia y fatiga. Ningún paciente interrumpió el tratamiento durante los estudios doble ciego debido a los eventos adversos.

#### Muerte Súbita Inexplicable en la Epilepsia

Mientras duró el desarrollo de los comprimidos de topiramato, se registraron 10 muertes súbitas e inexplicables entre de 0.0035 muertes por paciente-año. A pesar de que este índice excede lo esperado en una población saludable equiparable en edad y sexo, se encuentra dentro del rango de los estimados para la incidencia de muertes súbitas inexplicables en pacientes epilépticos que no reciben Topiramato (0,005 para la población general de pacientes epilépticos, 0,003 para la población de un estudio clínico, similar a lo observado con Topiramato y de 0,005 para pacientes con epilepsia refractoria).

#### Observación de otros eventos adversos

Otros eventos adversos que se produjeron en más del 1% de los adultos tratados con 200 a 400 mg de Topiramato en estudios controlados con placebo, pero que ocurrieron con una frecuencia igual o superior en el grupo placebo fueron: cefaleas, lesiones, ansiedad, rash, dolor, empeoramiento de las convulsiones, los, fiebre, diarrea, vómitos, debilidad muscular, insomnio, trastornos de la personalidad, dismorfona, infecciones de las vías aéreas superiores, y dolor ocular.

- **Tasmas del sistema nervioso autónomo:** infrecuente: vasodilatación.  
**Oligismo completo:** frecuente: fiebre, infrecuente: síncope, dilatación abdominal. Raro: intolerancia al alcohol.

- **Tasmas cardiovasculares, general:** infrecuente: hipotensión, hipotensión postural.

- **Tasmas del sistema nervioso central y periférico:** frecuente: neuropatía, apoplejía, apraxia, hipersensibilidad, disinesia, distonía, escotoma, parestia, clonía, defectos del campo visual, encefalopatía, lesión de la neurona motora superior, EEG anormal. Raro: síndrome cerebeloso, parálisis de la lengua.

- **Tasmas del aparato digestivo:** frecuente: diarrea, vómitos, hemorroides. Infrecuente: estomatitis, melena, gastritis, edema de la lengua, esofagitis.

- **Tasmas vestibulares y de la audición:** frecuente: tinitus.

- **Tasmas del ritmo y frecuencia cardíaca:** infrecuente: bloqueo AV, bradicardia.

- **Tasmas hepáticas y del aparato biliar:** infrecuente: aumento de SGPT, aumento de SGOT, aumento de gamma-GT.

- **Tasmas metabólicas y de nutrición:** frecuente: deshidratación. Infrecuente: hipocalcemia, aumento de la fosfatasa alcalina, hipocalcemia, hiperlipidemia, acidosis, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, xerofomatia. Raro: diabetes mellitus, hiponatremia, hiponatremia, hipoproteinemia, hipoproteinemia, hipofosfatemia, creatinina elevada.

- **Tasmas del aparato musculoesquelético:** frecuente: artalgia, debilidad muscular. Infrecuente: artrosis.

- **Tasmas Mio-, Endo-, Pericárdicas & valvulares:** infrecuente: angina de pecho.

- **Neoplasmas:** infrecuente: trombocitopenia. Raro: policitemia.

- **Tasmas vasculares, hemorragias y coagulación:** infrecuente: hemorragia gingival, hemorragia, embolia pulmonar.

- **Tasmas psiquiátricas:** frecuente: delirium, alucinaciones, euforia, psicosis. Infrecuente: reacción paranoide, delirio [delusión], paranoia (peyoración, sueños anormales, neurosis, aumento de la libido, reacción maniaca, infierno de suicidio).

- **Tasmas de los glóbulos rojos:** frecuente: anemia. Raro: depresión de la médula, pancitopenia.

- **Tasmas de la reproducción:** frecuente: trastornos de la eyaculación, ginecología.

- **Tasmas de la piel y anexos:** frecuente: acné, urticaria. Infrecuente: fotosensibilidad, disminución de la sudoración, textura anormal del cabello. Raro: alopecia.

- **Tasmas especiales de los sentidos, otros:** infrecuente: pérdida del gusto, parosmia.

- **Tasmas del aparato urinario:** frecuente: disuria, cálculos renales. Infrecuente: retención urinaria, edema genital, dolor renal, aluminuria, poluria, oliguria.

- **Tasmas vasculares (extracardíacas):** infrecuente: sofoco, trombosis venosa profunda, flebitis.

Raro: vasoespasmo.

- **Tasmas de la visión:** frecuente: conjuntivitis. Infrecuente: acomodación anormal, fotofobia, estrabismo, miopía. Raro: iritis.

- **Tasmas de los leucocitos:** infrecuente: linfadenopatía, eosinofilia, linfocitopenia, granulocitopenia, linfocitosis.

- **Efectos adversos observados durante el tratamiento de la migraña:** Durante el tratamiento profiláctico de la migraña con Topiramato se reportaron los siguientes efectos adversos adicionales, no reportados con la monoterapia y/o terapia add-on de la epilepsia:  
Cuerpo como un todo: Dolor, dolor de pecho, reacción alérgica.  
Desórdenes del Sistema Nervioso Central y Periférico: Dolor de cabeza, vértigo, temblor, trastornos sensoriales, migraña agravada.

Desórdenes del Aparato Gastrointestinal: Constipación, reflujo gastroesofágico, desórdenes dentales.

#### Abuso de drogas y dependencia:

No se ha evaluado en estudios en seres humanos el abuso y la potencial dependencia de Topiramato.

#### Sobredosificación:

Se han informado casos de sobredosis con Topiramato. Los signos y síntomas incluyen: convulsiones, sopor, trastornos del lenguaje, visión borrosa, diplopía, deterioro de la mentación, letargo, acidosis metabólica, coordinación anormal, estupor, hipotensión, dolor abdominal, agitación, mareos y depresión. En la mayoría de los casos, las consecuencias clínicas no fueron graves, pero se han informado casos de muerte después de haber ingerido sobredosis con múltiples drogas, entre las que figura Topiramato.

Un paciente que había ingerido una dosis de entre 96 y 110 g de topiramato ingresó al hospital en coma, que duró entre 20-24 horas, y se recuperó totalmente después de 3 o 4 días.

En casos de sobredosis aguda con Topiramato, si la ingestión fue reciente, se debe vaciar el estómago mediante lavado gástrico o induciendo el vómito. En experiencias in vitro, el carbón activado logró absorber Topiramato.

El tratamiento de apoyo debe ser apropiado. La hemodialisis es un medio eficaz para eliminar el Topiramato del organismo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

- Centro Nac. de Intoxicaciones: 0800-3330160

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

#### Presentación:

Neutap® 25 mg / 50 mg / 100 mg: envases que contienen 28 y 56 comprimidos recubiertos.

#### Conservación:

Guardar entre 15 y 30 °C, proteger de la humedad.

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.301 - Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

Sanabria 2363, CABA - Director Técnico:

Fernando G. Tenequzzo, Farmacéutico.

Última revisión: Junio / 2006

503251-000 1-pm-g

