

# Neutop®

## Topiramato

### Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Fórmula:

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

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene: Topiramato 50 mg. Núcleo: almidón pregalatinizado; almidón glicalato de sodio; lactosa hidratada; celulosa microcristalina; estearato de magnesio. Cubierta: opadry YS-1-7003®, óxido de hierro anaranjado.

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene: Topiramato 100 mg. Núcleo: almidón pregalatinizado; almidón glicalato de sodio; lactosa hidratada; celulosa microcristalina; estearato de magnesio. Cubierta: opadry YS-1-7003®, óxido de hierro anaranjado.

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene: Topiramato 200 mg. Exipientes: lactosa monohidratada; celulosa microcristalina; almidón glicalato de sodio; almidón pregalatinizado; estearato de magnesio; hidroxipropilmelcelulosa E5; hidroxipropilmelcelulosa E15; dióxido de titanio; polietilenoglicol 400.

\*Composición opadry YS-1-7003: hidroxipropilmelcelulosa 3Cp; hidroxipropilmelcelulosa 6Cp; dióxido de titanio; polietilenoglicol 400; polisorbato 80.

**Acción terapéutica:**  
Antiepiléptico. 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 tonicoclonicas generalizadas primarias.

La efectividad del tratamiento 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 anticonvulsivas 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 tonicoclonicas generalizadas primarias, y en pacientes de 2 años de edad o mayores, con crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.

Migrana: Neutop® (topiramato) está indicado en pacientes adultos para la profilaxis de los ataques de migrana. 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 antiepiléptico clasificado como un monosacárido sustituido por sulfamato. Los estudios electrotiográficos y bioquímicos de neuronas han permitido identificar tres propiedades que pueden contribuir a la actividad antiepiléptica del Topiramato.

El Topiramato bloquee, de modo dependiente del tiempo, las potenciales evocadas repetidamente por una despolarización prolongada de los nerviosos, sugerida por una acción en bloques de canal de sodio dependiente del estímulo. El Topiramato aumenta la frecuencia a las cuales el gaba amonotributato (GABA) activa los receptores GABA y acrecienta la capacidad de GABA para provocar un flujo de iones cloro dentro de las neuronas, por lo que se induce que el Topiramato refuerza la actividad de esos inhibidores neurofisiológicos. La forma de acción antiepiléptica del Topiramato difiere marcadamente de aquella de los benzodiazepínicos, 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 aminocáprato (glutamato) excitativo kainato/AMPA (ácido α-amino-3-hidrox-5-metilisoxazol-4-propionilo), pero no tiene efecto aparente sobre la actividad del N-metyl D-aspartato (NMDA) con respecto a la actividad del subtipo NMDA receptor. Estos efectos del Topiramato dependen de la concentración en el ámbito comprendido entre 1 μM y 200 μM con una actividad mínima observada entre 1 μM y 10 μM. Adicionalmente el Topiramato inhibe algunas isoenzimas de la anhidrasa carbónica. Este efecto farmacológico es mucho más débil que el de la levetiracetam, un conocido inhibidor de la anhidrasa carbónica y no se considera que sea un contribuyente importante a la actividad antiepiléptica del Topiramato.

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

**Farmacodinámica:**

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 toxicológicamente significativos de los alimentos sobre la biodisponibilidad del Topiramato.

Generalmente el 13 al 17% del Topiramato está ligado a los proteínas plasmáticas. El volumen medio apparente 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 antiepiléptica conteniendo conocidos inducidores de las enzimas metabolizantes de fármacos. En humanos se han visto, 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 antiepiléptica, la principal vía de eliminación de Topiramato es 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 permite 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 las dosis para rangos de dosis orales únicas superiores a 100 a 400 mg. En pacientes con función renal normal se pueden necesitar 4 a 8 días hasta alcanzar una concentración plasmática constante. La Crmax promedio tras dosificación múltiple, 25 veces diarias 100 mg en forma oral, en sujetos sanos fue de 6,76 μg/ml. Posteriormente a la administración oral de dosis múltiples de 50-200 mg de Topiramato, dos veces por día, la vida media para la eliminación plasmática fue de aproximadamente 24 horas. El clearance plasmático y renal de Topiramato decrece en pacientes con función renal deficiente (Cl Creat 60 ml/m) y el clearance plasmático disminuye en pacientes con disfunción renal en estadio terminal.

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

**Posología y forma de administración:**

Topiramato ha demostrado su eficacia en adultos y pacientes pediátricos de 2 a 16 años, con crisis focales o crisis tonicoclonicas 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 fenitina puede requerir un ajuste de la dosis de fenitina para conseguir un resultado clínico óptimo. El agregado o la eliminación de fenitina y/o carbamazepina durante el tratamiento complementario con Topiramato puede requerir el ajuste de la dosis de Topiramato. Puedeingerirse con los alimentos o lejos de las 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 Adjunta:**

- 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 tonicoclonicas 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 tonicoclonicas 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 sujetos con trastornos renales (clearance de creatinina menor de 70 ml/min, 73 ml/m²), 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 un 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 dializado.

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

- **Migranas:** La dosis diaria total de Neutop® (Topiramato) recomendada como tratamiento profiláctico de la migraña es de 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:**

- **Migraña aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:** en algunos pacientes, que reciben Topiramato se presenta un síndrome de migraña aguda con glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la apariación aguda de disminución de agudeza visual y/o dolor ocular. Los halazones oftálmicos incluyen migraña, sequedad de la cámara anterior, hipermorfia ocular (rojez) e incremento de la presión intracocular. Con o sin migraña. Este síndrome puede asociarse con el derribo superior, que frecuente como resultado el desplazamiento anterior del cristalino y del iris, con glaucoma secundario de ángulo abierto. Por lo general, los síntomas aparecen dentro del mes desde el momento de iniciar el tratamiento con Topiramato. A diferencia del glaucoma primario de ángulo estrecho, poco frecuente en menores de 40 años, se ha informado la aparición de glaucoma secundario de ángulo cerrado causado 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 intracocular 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 sudación), que rara vez requiere intervención, en asociación con el uso Topiramato. La característica de estos casos fue la disminución de la sudación 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 estrechamente controlados para detectar la presencia de menor sudación y de aumento de temperatura corporal, en especial cuando hace calor.

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

- **Acidosis Metabólica:** La acidosis metabólica, sin breves anárquicas, hipercapnia (o sea equilibrio con disminución de la respiración) se produce por debajo del margen de regresión normal en el rango de bicarbonato sérico. La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos se debe al efecto inhibitorio 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 leve 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). Ocasionadamente, se han observado disminuciones o valores por debajo de 10 mEq/l. Los patologías o tratamientos que predisponen a la acidosis (tales como la enfermedad renal, trastornos respiratorios severos, estado epiléptico, diarrea, cirugía, dieta ceto-génica o ciertas drogas) pueden ser aditivas al bicarbonato disminuyendo los efectos del topiramato. La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir los porcentajes de crecimiento. No se ha investigado cuál es el efecto del Topiramato sobre el crecimiento y las probables secuelas osas.

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 Topiramato.

- **Efectos Neuropsiquiátricos:** En adultos: Los adversos más frecuentes con el uso de Topiramato estuvieron relacionados con el sistema nervioso central. En los adultos, los siguientes fueron los más observados: o) letargo psicomotor, dificultad de concentración, y problemas del habla o del lenguaje, particularmente dificultad para hablar palabras b) somnolencia o fatiga.

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

La letargia psicomotriz, los problemas del habla y el 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. Los incidentes de letargia psicomotriz, dificultad de concentración/dicción, trastornos del habla/problems 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 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.

- **Retiro de la DAEs (drogas antiepilépticas):** Los drags antiepilépticos, incluyendo a Topiramato, deben retirarse de forma gradual para minimizar la posibilidad de aumento en la frecuencia de las crisis.

**Precauciones:**

Generales:

- **Cálculos renales:** un total de 1,5% de los adultos expuestos al topiramato informaron sobre la aparición de cálculos renales, una incidencia de alrededor de 2-4 veces la esperada en una población similar que no recibió tratamiento. Tal como ocurre en la población 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.

El uso concomitante de Topiramato con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica o, posiblemente, en pacientes con diálisis catéteres, 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, parece ser un efecto común de Topiramato.

- **Ajuste de la dosificación en insuficiencia renal:** la ruta de eliminación más importante del Topiramato 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 para este destino es menor.

- **Hiperammonemia:** Encuentro asociado con el uso combinado de diclo valproico: la administración combinada de diclovalpólico y Topiramato se ha asociado con hiperammonemia con o sin encefalopatía. 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 desaparecen con la discontinuación de cualquiera de las drogas. Este evento adverso no se debió a la interacción farmacocinética. No se sabe si la monoterapia con Topiramato está asociada con hiperammonemia. Los pacientes con errores gesticionales de metabolismo o actividad mitocondrial hepática disminuida pueden tener un riesgo incrementado de padecer hiperammonemia con o sin encefalopatía. Aunque no está estudiado, la interacción de Topiramato y diclovalpóico puede poner de manifiesto defectos existentes o desencadenar deficiencias en personas susceptibles. En pacientes que desarrollan letargo inexplicable, vómitos o cambios en el estado mental, deberá descartarse la encefalopatía hiperammonémica y se deberá controlar el nivel de amonio.

**Embarazo y Lactancia:**

Embarazo categoría C: así como otros fármacos antiepilépticos, el Topiramato demostró poseer acción terapéutica en ratas, ratas y conejos. El topiramato atravesó 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 beneficio potencial supera los riesgos potenciales para el feto. Topiramato se excreta con la leche de las ratas lactantes. Es desconocido si el Topiramato se excreta con la leche materna humana. Como muchas drogas se excretan con la leche humana, la decisión de interrumpir la lactancia o bien interrumpir la terapia con el medicamento, debe ser tomada teniendo en cuenta la importancia que tal fármaco represente para la madre.

**Carcinogenesis, mutagenesis, 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 duración 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 carcinogénesis en ratas después de la administración

oral de Topiramato durante dos años, en dosis de hasta 120 mg/kg (aproximadamente 3 veces la RHD sobre una base de mg/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 ajuste de la dosificación; se requiere 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	↓	NE
Fenobarbital	↔	NE
Primidona	↔	NE

↔ = Ningún efecto  
... = Aumento de la concentración plástica en pacientes individuales  
↓ = Disminución de la concentración plasmática  
NE = Ningún estudio  
DAE = Drogas antiepilépticas

#### Interacciones con otras 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 eventos adversos cognitivos y/o neuropsiquiátricos, el Topiramato deberá utilizarse con extrema precaución si se utiliza junto con alcohol y otros depresores del SNC.

- *Anticonceptivos orales:* en un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos, realizado con la administración concomitante de una combinación de un producto anticonceptivo oral que contenía 1 mg de norelindrona (NET) y más 35 mcg de étil 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) a ninguno de los componentes del anticonceptivo oral. En otro estudio, la exposición al EE fue estadísticamente significativa y disminuyó en dosis de 200, 400, y 800 mg/día (18%, 21%, y 30%, respectivamente) cuando se tomó como tratamiento adicional a los que estaban tomando ácido valproico. En estos 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 EE para dosis de entre 200-800 mg/día, no se produjo un cambio significativo dependiente de la dosis en la exposición al EE para dosis de 50-200 mg/día. Se desconoce la importancia clínica de los cambios observados. Se deberá considerar la posibilidad de una disminución de la eficacia anticonceptiva y de un aumento de hemorragia intercurrente en pacientes que toman anticonceptivos orales junto con Topiramato. A los pacientes que toman anticonceptivos con estrogenos se les deberá solicitar que informaran cualquier cambio en sus patrones de hemorragia. La eficacia anticonceptiva puede disminuir aún cuando no se presente hemorragia intercurrente.

- *Metformina:* un estudio de interacción entre las drogas, realizado en voluntarios sanos, evaluó el equilibrio (dinámico) de la farmacocinética de metformina y Topiramato en el plasma, cuando se suministró metformina sola y cuando la metformina y el Topiramato se suministraron juntos. Los resultados del estudio indicaron que la media de la Cmax y el AUC<sub>0-12h</sub> de la metformina aumentaron en un 18% y 25%, respectivamente, mientras que la media de la Cmax y el AUC<sub>0-12h</sub> 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 la claridad 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.

- *Hidrocortisolizada:* Se observó un aumento de la Cmax y la AUC del Topiramato cuando la Hidrocortisolizada se agrega al tratamiento. Se desconoce el significado clínico de este cambio. Se debe tener en cuenta que el agregado de Hidrocortisolizada al tratamiento con topiramato puede requerir un ajuste de la dosis de este último. La farmacocinética de Hidrocortisolizada no estuvo influenciada por la administración concomitante de Topiramato. Los análisis de laboratorio mostraron una reducción en el polímero sérico después de la administración de Topiramato o Hidrocortisolizada, que fueron mayores cuando se administró Hidrocortisolizada y Topiramato en combinación.

- *Piglitazona:* Se observó una disminución en el AUC de piglitazona sin alteración en la Cmax cuando se administraron ambas drogas concomitantemente. Este hallazgo no fue estadísticamente significativo. También, se nota una reducción de la Cmax y el AUC del metibolito hidroxi activo y una disminución en la Cmax y el AUC del celo-metabolito activo. Se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Cuando se agrega Topiramato al tratamiento con piglitazona o se agrega piglitazona al tratamiento con Topiramato, se debe controlar estatísticamente el estudio de la glucemia y del cuadro 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 diclofenacido, pueden crear un entorno fisiológico que incrementa el riesgo de la formación de cálculos renales, y por lo tanto, deberá evitarse.

- *Otros estudios de interacción medicamentosa:* En el cuadro siguiente se detallan los cambios en Cmax 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 las drogas concomitantes cuando ambas se coadministran.

Droga concomitante	Concentración Topiramato	Concentración droga concomitante
Haloperidol	NE	↔ ↑ de la AUC del metabolito
Sumatriptán (oral y subcutáneo)	NE	↔
Amitriptilina	NE	↔ ↑ de la Cmax y AUC del metabolito
Pizotifeno	↔	↔
Dihidroergotamina (oral y subcutánea)	↔	↔
Propanolol	↑ de la Cmax	↔ ↑ de la Cmax y AUC

↑ = Aumento de la Cmax y/AUC  
↔ = Sin cambios significativos en la AUC ni Cmax  
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/u operar maquinaria:* 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 o 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: parestesias, 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.

Las causas más comunes (*incidencia > 2%*) por las 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 Adjuvante:* 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 clínicos controlados en adultos con crisis focales o crisis ionococlínicas 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, parestesias 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. Este índice pareció aumentar cuando se utilizaron dosis de 400 mg/día o aún mayores. Los eventos adversos que se asociaron con la interrupción del tratamiento incluyeron: somnolencia, mareos, ansiedad, dificultades de concentración o atención, fatiga y parestesias, 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 1757 adultos con epilepsia que recibieron Topiramato en dosis de 200 a 1600 mg/día en los estudios clínicos discontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos. Un solo paciente informó más de un efecto adverso.

Estos eventos adversos fueron: letargo psicomotor (4,0%), dificultades con la memoria (3,2%), fatiga (3,2%), confusión (1,9%), 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 mayormente asociados con el uso de Topiramato estuvieron relacionados con el sistema nervioso central. En los adultos, los más importantes se pueden clasificar dentro de dos categorías principales: 1) letargo psicomotor, dificultad de concentración, y problemas del habla o del lenguaje; particularmente dificultad para hallar palabras y, 2) somnolencia o fatiga.

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

Los informes sobre letargo psicomotor, 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 letargo psicomotor 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 parecía estar relacionada con la dosificación, la de la fatiga aumentó con dosis superiores a 400 mg/día.

- *Pacientes pediátricos:* la incidencia de eventos adversos cognitivos/neuropsiquiátricos en pacientes pediátricos fue, por lo general, más baja que la observada con anterioridad en los adultos. Estos eventos incluyeron letargo psicomotor, dificultades con la 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.

#### Muertes Subita Inexplicable en la Epilepsia

Muertes dura el desarrollo de los comprimidos de topiramato, se registraron 10 muertes súbitas e inexplicables entre 1000 pacientes en tratamiento (2796 individuo años de exposición). Esto representa una incidencia de 0,0335 muertes por paciente-año. A pesar de que este índice excede lo esperado en una población solamente comparable en edad y sexo, se encuentra dentro del rango de los estimados para la incidencia de muertes súbitas inexplicables en pacientes epilépticos que no reciben topiramato (0,0005 para la población general de pacientes epilépticos, 0,003 para la población de un estudio clínico, similar a lo observado con topiramato y de 0,005 para pacientes con epilepsia refractaria).

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, tos, fiebre, diarrea, vómitos, debilidad muscular, insomnio, trastornos de la personalidad, dismenorrea, infecciones de las vías aéreas superiores, y dolor ocular.

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

- *Trastornos cardiovaseculares:* general: infrecuente: hipotensión, hipotensión postural.

- *Trastornos del sistema nervioso central y periférico:* infrecuente: hipertonía, infrecuente: neuropatía, apraxia, hipoestesia, disinesia, distonía, escotoma, pálisis, distonía, defectos del campo visual, encefalopatía, lesión de la neurona motora superior, EEG anormal, Raro: síndrome cerebeloso, parálisis de la lengua.

- *Trastornos del aparato gastrointestinal:* infrecuente: diarrea, vómitos, hemorroides. Infrecuente: estomatitis, melena, gastritis, edema de la lengua, esofagitis.

- *Trastornos vestibulares y de la audición:* infrecuente: linitis.

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

- *Trastornos hepáticos y del aparato biliar:* infrecuente: aumento de SGPT, aumento de gamma-GT.

- *Trastornos metabólicos y de nutrición:* frecuente: deshidratación. Infrecuente: hipocalémia, aumento de las fosfatas alcalinas, hipocalcemia, hipertiroidismo, hipocalemia, acidosis, hipercalemia, hipercloremia, xerofilia. Raro: diabetes mellitus, hipernatremia, hiponatremia, hipocalcemia, hipobromismo, hipofosfatemia, creatinuria elevada.

- *Trastornos del aparato musculosquelético:* infrecuente: artralgia, debilidad muscular. Infrecuente: artrosis.

- *Trastornos Mo-, Endo-, Pericardiales & valvulares:* infrecuente: angina de pecho.

- *Neoplasmos:* infrecuente: trombocitopenia. Raro: poliarteritis.

- *Trastornos plaquetarios, hemorragias y coágulos:* infrecuente: hemorragia gingival, hemorragia, embolia pulmonar.

- *Trastornos psiquiátricos:* frecuente: impotencia, alucinaciones, euforia, psicosis, infrecuente: reacción paranoida, delirio (delusión), paranoia, delirium, sueños anormales, neurosis, aumento de la libido, reacción maníaca, intento de suicidio.

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

- *Trastornos de la reproducción-masculinos:* infrecuente: trastornos de la eyaculación, galactorrea.

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

- *Trastornos especiales de los senos:* infrecuente: pérdida del gusto, parosmia.

- *Trastornos del aparato urinario:* infrecuente: disuria, cálculos renales. Infrecuente: retención urinaria, edema facial, dolor renal, aluminuria, poliuria, oliguria.

- *Trastornos vasculares (extracerebrales):* infrecuente: sofoco, trombosis venosa profunda, flebitis.

Raro: vasospasmo.

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

- *Trastornos 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, tremor, disturbios sensoriales, migraña agravada.

Desórdenes del Aparato Gastrointestinal: Constipación, reflejo 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 sobredosificación con Topiramato. Los signos y síntomas incluyen: convulsiones, sopor, trastornos del lenguaje, visión borrosa, diplopia, dolor de la mandíbula, letargo, adicción 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 a 4 días.

En caso 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 hemodiálisis 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 Eleo 0800-333-3532.

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

#### Presentación:

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

#### Conservación:

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 51.301 - Laboratorio Eleo S.A.C.I.F. y A.

Sanabria 2353, CABA - Director Técnico: Fernando G. Toneluzzo, Farmacéutico.

Última revisión: Junio / 2006

503251-00 1-pmg



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

Los eventos adversos más comunes relacionados con una dosificación de 200 a 1.000 mg/día fueron:

fatiga, nerviosismo, dificultades de concentración o 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