



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-3896-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 23 de Abril de 2018

Referencia: 1-0047-0000-010292-17-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010292-17-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: TOPAMAC / TOPIRAMATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, TOPIRAMATO 25 mg – 50 mg – 100 mg, CAPSULAS DISPERSABLES, TOPIRAMATO 15 mg – 25 mg, autorizado por el Certificado N° 45.539.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en el documento IF-2018-05781236-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada:

TOPAMAC / TOPIRAMATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, TOPIRAMATO 25 mg – 50 mg – 100 mg, CAPSULAS DISPERSABLES, TOPIRAMATO 15 mg – 25 mg , propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.539 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

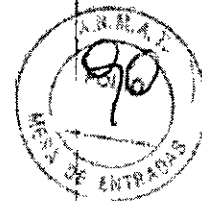
Expediente N° 1-0047-0000-010292-17-6

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.04.23 09:34:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledc
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA-GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.04.23 09:34:14 -0300

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



PROYECTO DE PROSPECTO

TOPAMAC® TOPIRAMATO

25, 50 y 100 mg comprimidos
15 y 25 mg cápsulas dispersables

Industria Suiza
Industria Norteamericana

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALITATIVA-CUANTITATIVA:

Cada comprimido de 25 mg contiene: topiramato 25 mg; Excipientes: Lactosa monohidrato; celulosa microcristalina; almidón glicolato sódico; almidón pregelatinizado; estearato de magnesio; OPADRY® blanco; cera carnauba.

Cada comprimido de 50 mg contiene: topiramato 50 mg; Excipientes: Lactosa monohidrato; celulosa microcristalina; almidón glicolato sódico; almidón pregelatinizado; estearato de magnesio; OPADRY® amarillo claro; cera carnauba.

Cada comprimido de 100 mg contiene topiramato 100 mg; Excipientes: Lactosa monohidrato; celulosa microcristalina; almidón glicolato sódico; almidón pregelatinizado; estearato de magnesio; OPADRY® amarillo; cera carnauba.

Cada cápsula dispersable de TOPAMAC® Sprinkle 15 mg contiene: Topiramato 15 mg, Excipientes: Esferas de azúcar, Povidona, Acetato de Celulosa, Cápsula de gelatina dura.

Cada cápsula dispersable de TOPAMAC® Sprinkle 25 mg contiene: Topiramato 25 mg, Excipientes: Esferas de azúcar, Povidona, Acetato de Celulosa, Cápsula de gelatina dura.

Los recubrimientos OPADRY® contienen hidroxipropil metilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, y polisorbato 80. Los recubrimientos Amarillo, Rosa y Rojo además contienen diversas cantidades de óxidos de hierro sintético.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, preparados antimigrañosos, código ATC: N03AX11

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_PhI_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

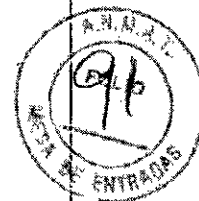
FARM. HUI PINO TSANG
CO-DIRECTOR TECNICA
OPERADA
MAT. RAC. N° 13.168

Página 1 de 31

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson



INDICACIONES

Monoterapia en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años de edad con crisis epilépticas parciales con o sin crisis generalizadas secundarias, y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias.

Tratamiento concomitante en niños de 2 o más años de edad, adolescentes y adultos con crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias y para el tratamiento de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.

Topiramato está indicado en el tratamiento profiláctico de la migraña en adultos después de una cuidadosa evaluación de otras posibles alternativas terapéuticas. Topiramato no está indicado para el tratamiento agudo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

El topiramato bloqueó de forma tiempo dependiente los potenciales de acción provocados repetidamente por una despolarización sostenida de las neuronas lo que sugiere una acción bloqueadora de los canales de sodio estado-dependientes. Topiramato aumenta 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 alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4 propiónico) / kainato, pero no parece tener efecto sobre la actividad del N-metil-D-aspartato (NMDA) en los receptores del subtipo NMDA. Estos efectos del topiramato son dependientes de la concentración en un intervalo entre 1 μ M y 200 μ M, con una actividad mínima observada entre 1 μ M y 10 μ M.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_PhI_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI BING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
N° GDEPDA
MAT. REG. N° 13.168

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



Además, topiramato inhibe algunas isoenzimas de la anhidrasa carbónica. Este efecto farmacológico es mucho más débil que el de la acetazolamida, un conocido inhibidor de la anhidrasa carbónica, y 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 (SER) y crisis tónicas y clónicas inducidas en ratas mediante extirpación de la amígdala o por isquemia global. Topiramato es sólo débilmente efectivo en el bloqueo de crisis clónicas inducidas por el antagonista del receptor GABA_A, pentilenetetrazol.

Estudios en ratones que reciben tratamiento concomitante con topiramato y carbamazepina o fenobarbital, muestran actividad anticonvulsivante sinérgica. mientras que la combinación con fenitoína muestra una actividad anticonvulsivante aditiva. En ensayos adecuadamente 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.

Ausencia de crisis epilépticas:

Se llevaron a cabo dos estudios de un solo brazo de tratamiento con una muestra pequeña de pacientes en niños con edades comprendidas entre 4-11 años (CAPSS-326 y TOPAMAT-ABS-001). Uno incluyó 5 niños y el otro 12 niños antes de que terminara anticipadamente debido a la ausencia de respuesta terapéutica. Las dosis utilizadas en estos estudios fueron hasta 12 mg/kg en el estudio TOPAMAT-ABS-001 y un máximo de la dosis inferior de 9 mg/kg/día o 400 mg/día en el estudio CAPSS-326. Estos estudios no proporcionan una evidencia suficiente para llegar a una conclusión en relación a la eficacia o seguridad en la población pediátrica.

Propiedades Farmacocinéticas

Los comprimidos y las cápsulas dispersables son formulaciones bioequivalentes.

El perfil farmacocinético del topiramato en comparación con otros FAEs muestra una larga semi-vida plasmática, una farmacocinética lineal, con un predominio del aclaramiento renal, ausencia de unión a proteínas significativa y ausencia de metabolitos activos clínicamente relevantes.

Topiramato no es un inductor potente de las enzimas que metabolizan el fármaco, se puede administrar con independencia de las comidas y no es necesario una monitorización rutinaria de las concentraciones plasmáticas de topiramato. Durante los ensayos clínicos, no se observó una relación clara entre las concentraciones plasmáticas y la eficacia o los efectos adversos.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_PhI_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

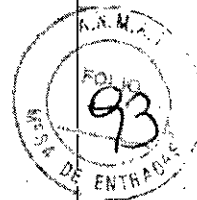
FABR. XUEI PING TRANG
D. DIRECC. ORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



Absorción

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 $\mu\text{g/ml}$ se alcanzó a las 2-3 horas (T_{max}).

En función de los datos de radioactividad recuperada en la orina, la absorción media completa de 100 mg de topiramato C^{14} , fue de al menos un 81%. El efecto de la alimentación sobre la biodisponibilidad de topiramato no es clínicamente significativo.

Distribución

Generalmente el 13-17% del topiramato se une a proteínas plasmáticas. Se ha observado un lugar de unión para topiramato en/sobre los eritrocitos de baja capacidad y que se satura a concentraciones plasmáticas por encima de 4 $\mu\text{g/ml}$. El volumen de distribución varía en relación inversa a la dosis. El volumen medio de distribución aparente es de 0,80 a 0,55 l/kg, para una dosis única en un intervalo de 100 a 1.200 mg. Se detectó un efecto sobre el volumen de distribución relacionado con el sexo, con valores para las mujeres en torno a un 50% del de los varones. Esto se atribuye a un mayor porcentaje de grasa corporal en las mujeres y no tiene consecuencias clínicas.

Biotransformación

Topiramato, en voluntarios sanos, no se metaboliza extensamente, ($\approx 20\%$). Se metabolizó hasta un 50% en pacientes que reciben medicación antiepiléptica concomitante, con inductores conocidos de las 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.

Eliminación

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 cuatro 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.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_PhI_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI PING XIANG
CO. DI. CENTRO TECNICA
APROBADA

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



Linealidad/no-linealidad

Las concentraciones plasmáticas de topiramato muestran muy poca variabilidad interindividual y por tanto se puede predecir su farmacocinética. La farmacocinética de topiramato es lineal con un aclaramiento plasmático que permanece constante y un área bajo la curva de concentración plasmática que aumenta de forma proporcional con las dosis para un intervalo de dosis única oral de 100 a 400 mg, en pacientes sanos. Los pacientes con una función renal normal pueden tardar entre 4 y 8 días en alcanzar la concentración plasmática en estado estacionario. En sujetos sanos, la media de la C_{max} después de la administración de dosis múltiples, dos dosis por vía oral al día de 100 mg, fue de 6,76 $\mu\text{g/ml}$. 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.

Uso con otros FAEs

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

Insuficiencia renal

El aclaramiento renal y plasmático del topiramato disminuyó en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min). 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 estado estacionario que los que tienen una función renal normal. Además, en pacientes con insuficiencia renal se puede necesitar un período de tiempo mayor para alcanzar el estado estacionario para cada dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, se recomienda la mitad de la dosis de inicio y de mantenimiento habitual.

Topiramato se elimina del plasma, eficazmente, mediante hemodiálisis. Un período prolongado con hemodiálisis puede provocar que la concentración de topiramato descienda por debajo de los niveles necesarios para alcanzar un efecto anti-convulsivante. Para evitar estos descensos rápidos de la concentración plasmática de topiramato durante la hemodiálisis, puede ser necesaria una dosis adicional de topiramato. El ajuste real debe tener en cuenta 1) la duración del período de diálisis, 2) la velocidad de aclaramiento del sistema de diálisis que se está utilizando, 3) el aclaramiento renal efectivo de topiramato en el paciente que está en diálisis.

Insuficiencia hepática

El aclaramiento plasmático de topiramato disminuyó una media de un 26% en pacientes con enfermedad hepática de moderada a grave. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar topiramato a pacientes con insuficiencia hepática.

Specialist: SF

MAF revision: SV

QC: BDM

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

HA approval date:

AR_TOPI_FCT-CAP_PhI_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

FARM. HUEI PING TSPNO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APOCERAGA
MAT. NAC. N° 19.168

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson



Población de edad avanzada

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

Población pediátrica (farmacocinética, 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 estado estacionario aumentan de forma proporcional con la dosis. Sin embargo, los niños tienen un aclaramiento mayor y una menor vida media 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. Al igual que en los adultos, la administración de FAEs que inducen las enzimas hepáticas produce un descenso de la concentración plasmática en estado estacionario.

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios no clínicos de fertilidad, a pesar de que la toxicidad materna y paterna era tan baja como 8 mg/kg/día, no se observaron efectos sobre la fertilidad, en ratas machos y hembras con dosis de hasta 100 mg/kg/día.

En estudios no clínicos, topiramato ha mostrado tener efectos teratogénicos en las especies estudiadas (ratones, ratas y conejos). En ratones, se redujo el peso fetal y la osificación esquelética con dosis de 500 mg/kg/día junto con la toxicidad materna. Las cifras generales de malformaciones fetales en ratones fueron aumentando para todos los grupos tratados con el fármaco (20, 100 y 500 mg/kg/día).

En ratas, la toxicidad materna y embriofetal relacionada con la dosis (reducción del peso fetal y/o la osificación esquelética) se observó hasta con dosis de 20 mg/kg/día y los efectos teratogénicos (defectos de las extremidades y de los dedos) con dosis de 400 mg/kg/día y superiores. En conejos, la toxicidad materna relacionada con la dosis fue observada con dosis de hasta 10 mg/kg/día con toxicidad embriofetal (aumento de la letalidad) con dosis de hasta 35 mg/kg/día, y efectos teratogénicos (malformaciones de las costillas y vertebrales) con dosis de 120 mg/kg/día.

Los efectos teratogénicos observados en ratas y conejos fueron similares a los observados con inhibidores de la anhidrasa carbónica, los cuales no han sido asociados con malformaciones en humanos. Los efectos sobre el crecimiento se evidenciaron por bajo peso al nacer y durante la lactancia para crías de ratas hembras tratadas con 20 ó 100 mg/kg/día durante la gestación y la lactancia. En ratas, topiramato atraviesa la barrera placentaria.

En ratas jóvenes, la administración oral de topiramato a dosis de hasta 300 mg/kg/día durante el periodo de desarrollo correspondiente a la infancia, niñez y adolescencia resultó en toxicidades similares a las observadas en los animales adultos (disminución del consumo de alimentos con disminución de la ganancia de peso, hipertrofia hepatocelular centrolobular). No se produjeron efectos relevantes en el crecimiento de los huesos largos (tibia) o en la densidad mineral de los huesos (fémur), en el desarrollo

Specialist: SF

MAF revision: SV

QC: BDM

HA approval date:

AR_TOPI_FCT-CAP_Phi_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

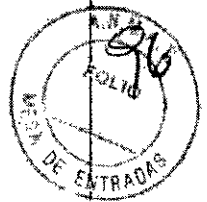
IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

PANG HUO PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MATR. 1258

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



antes del destete y reproductivo, en el desarrollo neurológico (incluyendo evaluaciones de la memoria y el aprendizaje), parámetros de apareamiento y fertilidad o histerotomía.

En una batería de ensayos de mutagenicidad *in vitro* o *in vivo*, topiramato no mostró efectos genotóxicos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Es recomendable comenzar el tratamiento con una dosis baja seguida de un ajuste hasta conseguir una dosis eficaz. La dosis y el ajuste de dosis deben realizarse en función de la respuesta clínica.

No es necesario controlar las concentraciones de topiramato en plasma para optimizar el tratamiento con TOPAMAC®. En raras ocasiones, la adición de topiramato a la fenitoína puede hacer necesario un ajuste de la dosis de fenitoína para conseguir una respuesta clínica óptima. La inclusión o retirada de la fenitoína y carbamazepina en un tratamiento concomitante con TOPAMAC® puede requerir un ajuste de la dosis de TOPAMAC®.

En pacientes con o sin antecedentes de crisis o epilepsia, se debe realizar la retirada de los fármacos antiepilépticos (FAEs), incluido el topiramato, de forma gradual con el fin de minimizar la posibilidad de crisis epilépticas o de un incremento en la frecuencia de las mismas. En ensayos clínicos, la dosis diaria se fue reduciendo en intervalos semanales de 50-100 mg en adultos con epilepsia y de 25-50 mg en adultos que recibían topiramato a dosis de hasta 100 mg/día para la profilaxis de migraña. En ensayos clínicos con pacientes pediátricos, topiramato fue retirado gradualmente en un periodo de 2-8 semanas.

Monoterapia en epilepsia

General

Cuando se retiran los FAE concomitantes para proceder a la administración de topiramato en monoterapia, se deben tener en cuenta los efectos de este cambio en el control de las crisis. A menos que por motivos de seguridad se requiera una retirada brusca de los FAE concomitantes, se recomienda una discontinuación gradual de aproximadamente un tercio de la dosis concomitante de los FAE cada 2 semanas.

Cuando se retiran los medicamentos inductores enzimáticos, se incrementarán los niveles de topiramato. Si está clínicamente indicado, puede ser necesaria una disminución de la dosis de TOPAMAC® (topiramato).

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ASOCIADA
MAT. N.º 13.155

Specialist: SF

MAF revision: SV

HA approval date:

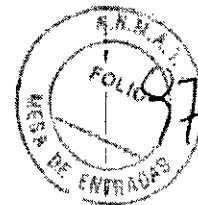
QC: BDM

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT
AR_TOPI_FCT-CAP_PhI_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



Adultos

La dosificación y el ajuste de dosis deben realizarse de acuerdo con la respuesta clínica. El ajuste de dosis debe comenzar con 25 mg todas las noches durante 1 semana. Posteriormente, la dosis se deberá aumentar en intervalos de 1 ó 2 semanas en incrementos de 25 ó 50 mg/día, administrados en dos tomas. Si el paciente no es capaz de tolerar el régimen de ajuste, se pueden realizar incrementos menores o a intervalos mayores.

La dosis objetivo inicial para la monoterapia con topiramato en adultos es de 100 mg/día a 200 mg/día dividida en 2 tomas. La dosis diaria máxima recomendada es de 500 mg/día dividida en 2 tomas. Algunos pacientes con formas refractarias de epilepsia han tolerado monoterapia con topiramato a dosis de 1.000 mg/día. Estas recomendaciones de dosificación se refieren a todos los adultos incluyendo los pacientes de edad avanzada en ausencia de alteración renal grave subyacente.

Población pediátrica (niños mayores de 6 años de edad)

La dosificación y el ajuste de dosis en niños deben realizarse en función de la respuesta clínica. El tratamiento en niños mayores de 6 años de edad se debe comenzar con dosis de 0,5-1 mg/kg administrada todas las noches durante la primera semana. Posteriormente, la dosis se debe aumentar a intervalos de 1 ó 2 semanas en incrementos de 0,5 a 1 mg/kg/día, administrada en dos tomas. Si el niño es incapaz de tolerar el régimen de ajuste se pueden realizar incrementos menores o a intervalos mayores.

El rango de dosis objetivo inicial recomendado de topiramato en monoterapia en niños mayores de 6 años de edad es de 100 mg/día dependiendo de la respuesta clínica (aproximadamente 2,0 mg/kg/día en niños de 6-16 años).

Tratamiento concomitante en epilepsia (crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria, crisis tónico clónicas generalizadas primarias o crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut)

Adultos

El inicio del tratamiento deberá comenzar con 25-50 mg, todas las noches durante una semana. Se ha notificado casos de utilización de una dosis de inicio inferior, pero no ha sido estudiada sistemáticamente. Posteriormente, en intervalos semanales o quincenales, se incrementará la dosis en 25-50 mg/día y dividida en dos tomas. Algunos pacientes pueden obtener resultados eficaces con una sola toma al día.

En ensayos clínicos con topiramato como tratamiento adyuvante, se observó que la dosis mínima eficaz es de 200 mg. La dosis diaria habitual es de 200- 400 mg por día, dividida en dos tomas.

Estas recomendaciones de dosis son aplicables a todos los adultos, incluyendo los pacientes en edad avanzada, en ausencia de alteración renal subyacente (ver sección "Advertencias y Precauciones especiales de empleo").

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_PhI_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



Población pediátrica (niños de 2 o más años de edad)

La dosis diaria total recomendada de TOPAMAC® (topiramato) como tratamiento adyuvante es de aproximadamente 5 a 9 mg/kg/día, dividida en dos tomas. El ajuste de la dosis debe comenzar con una dosis de 25 mg (o menos, en función de un intervalo de 1 a 3 mg/kg/día) administrada todas las noches durante la primera semana. Posteriormente, a intervalos de 1 ó 2 semanas, se incrementará la dosis de 1 a 3 mg/kg/día (se administrará dividida en dos tomas), hasta conseguir una respuesta clínica óptima.

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

Migraña

Adultos

La dosis diaria total de topiramato recomendada en la profilaxis de la migraña en adultos es de 100 mg/día, dividida en dos tomas. El ajuste de la dosis deberá comenzar con 25 mg diarios, administrados por la noche, durante 1 semana. Posteriormente, se aumentará la dosis, a intervalos de 1 semana, en 25 mg/día. Si el paciente no puede tolerar el régimen de ajuste, pueden ampliarse los intervalos de incremento de dosis.

Algunos pacientes pueden experimentar beneficio con una dosis diaria total de 50 mg/día. Hay pacientes que han recibido una dosis diaria total de hasta 200 mg/día. Esta dosis puede ser beneficiosa en algunos pacientes, sin embargo, se recomienda precaución debido a un aumento en la incidencia de reacciones adversas.

Población pediátrica

TOPAMAC® (topiramato) no está recomendado para el tratamiento o la prevención de la migraña en niños debido a que no hay datos suficientes sobre su seguridad y eficacia.

Recomendaciones generales de dosificación para TOPAMAC® en poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia renal

En pacientes con función renal alterada ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min) topiramato debe administrarse con precaución ya que el aclaramiento plasmático y renal del topiramato están reducidos. Los sujetos con insuficiencia renal conocida pueden necesitar un periodo de tiempo mayor para alcanzar el estado estacionario para cada dosis. Se recomienda la mitad de la dosis de inicio y de mantenimiento habitual (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

En pacientes con insuficiencia renal terminal, debido a que topiramato se elimina del plasma durante la sesión de hemodiálisis, durante los días en que ésta tenga lugar se debe administrar una dosis

Specialist: SF

MAF revision: SV

QC: BDM

HA approval date:

AR_TOPI_FCT-CAP_PhI_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2018-05781335-APN-DE-RE-MA-MA-T

Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



suplementaria de TOPAMAC® aproximadamente igual a 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. Esta dosis suplementaria puede variar en función de las características del equipo de hemodiálisis utilizado (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave topiramato debe administrarse con precaución ya que el aclaramiento de topiramato está reducido.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada con la función renal intacta.

Forma de administración

TOPAMAC® está disponible como comprimidos y como cápsulas dispersables, para administración por vía oral. Se recomienda que no se partan los comprimidos. La formulación en cápsulas dispersables es aconsejable para aquellos pacientes que tengan dificultad para tragar los comprimidos, p. ej. pacientes pediátricos y pacientes de edad avanzada.

Las cápsulas dispersables de TOPAMAC® Sprinkle dispersable pueden tragarse enteras o bien pueden abrirse con cuidado y espolvorear su contenido en una pequeña cantidad (una cucharita de café) de comida blanda.

Esta mezcla de comida/medicamento debe de tragarse inmediatamente y sin masticar. La mezcla no debe de almacenarse para usos posteriores.

TOPAMAC® se puede administrar independientemente de las comidas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "Fórmula Cualitativa-Cuantitativa".

En la profilaxis de la migraña durante el embarazo y en las mujeres en edad de riesgo de embarazo que no estén usando un método anticonceptivo altamente eficaz.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

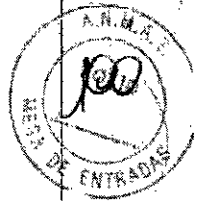
QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Phi_ESP

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI BING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APROBADA
MAT. N.º 13.168

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Se recomienda un control adecuado en situaciones en las que sea necesaria una retirada rápida de topiramato por motivos médicos (ver sección "*Posología y modo de administración*").

Como con otros FAEs, con topiramato algunos pacientes pueden experimentar un aumento en la frecuencia de las crisis epilépticas o la aparición de nuevos tipos de crisis epilépticas. Estos fenómenos pueden ser la consecuencia de una sobredosis, un descenso de las concentraciones plasmáticas de otros FAEs usados concomitantemente, una progresión de la enfermedad, o un efecto paradójico.

Es muy importante una hidratación adecuada durante el tratamiento con topiramato. La hidratación puede reducir el riesgo de nefrolitiasis (ver a continuación). Una hidratación adecuada antes y durante actividades tales como ejercicio o exposición a temperaturas cálidas puede reducir el riesgo de reacciones adversas relacionadas con el calor (ver sección "*Reacciones adversas*").

Oligohidrosis

Se ha notificado oligohidrosis (disminución de la sudoración) en asociación con el uso de topiramato. La disminución de la sudoración e hipertermia (aumento de la temperatura corporal) pueden aparecer especialmente en niños pequeños expuestos a temperatura ambiente elevada.

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/ideación suicida

En pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones se ha notificado ideación y comportamiento suicida. En un meta-análisis de ensayos clínicos con FAEs, aleatorizados y controlados con placebo, se ha observado un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para topiramato.

En ensayos clínicos doble ciego, los acontecimientos relacionados con el suicidio (ARS) (ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio) ocurrieron con una frecuencia de 0,5% en los pacientes tratados con topiramato (46 de entre 8.652 pacientes tratados) y una incidencia casi 3 veces mayor que en aquellos tratados con placebo (0,2%; 8 de entre 4.045 pacientes tratados).

Por lo tanto se debe controlar a los pacientes para detectar los signos de ideación y comportamiento suicida y se deberá considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y sus

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

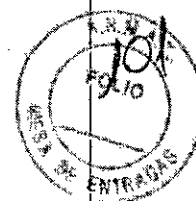
QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Ph_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

IF-2018-05781335-APN-~~DERM~~#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA
MAT. SAC. N° 13.168

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



cuidadores) que deben consultar a su médico cuando aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

Nefrolitiasis

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

Los factores de riesgo para la nefrolitiasis incluyen antecedentes de cálculos, historial familiar de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo puede predecir realmente la formación de cálculos durante el tratamiento con topiramato. Además, los pacientes que estén tomando otros medicamentos relacionados con la aparición de nefrolitiasis pueden tener mayor riesgo.

Disminución de la función renal

Topiramato debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min) ya que el aclaramiento renal y plasmático están disminuidos. Para recomendaciones posológicas específicas en pacientes con disminución de la función renal, ver sección *Posología y modo de administración*.

Disminución de la función hepática

Topiramato se debe de administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática ya que puede verse disminuido el aclaramiento de topiramato.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

En pacientes que estaban siendo tratados con topiramato se ha notificado 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 intraocular. 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 del 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 notificado tanto en pacientes pediátricos como en adultos. El tratamiento de este síndrome incluye la discontinuación del tratamiento con topiramato, tan rápido como sea posible de acuerdo con el juicio del médico y las medidas apropiadas para reducir la presión intraocular. Estas medidas generalmente conducen a un descenso de la presión intraocular.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT
AR_TOPI_FCT-CAP_PhI_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTOR TÉCNICA
REGISTRADA
JAN. 1980, N.º 12.168

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



El aumento de la presión intraocular de cualquier etiología, si se deja sin tratar, puede dar lugar a graves secuelas incluyendo la pérdida permanente de visión.

Se debe determinar si los pacientes con antecedentes de trastornos oculares deben ser tratados con topiramato.

Defectos del campo visual

Se han notificado casos de defectos del campo visual independientes de la presión intraocular elevada en pacientes tratados con topiramato. En los ensayos clínicos, la mayoría de estos casos fueron reversibles después de suspender el tratamiento con topiramato. Si se producen defectos del campo visual en cualquier momento durante el tratamiento con topiramato, debe considerarse la posibilidad de suspender el medicamento.

Acidosis metabólica

La acidosis metabólica hiperclorémica sin hiato aniónico (es decir, disminución del bicarbonato sérico por debajo del intervalo de referencia normal sin alcalosis respiratoria) está asociada 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 de 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 epiléptico, diarrea, cirugías, dieta cetogénica o determinados medicamentos) pueden tener efectos aditivos respecto a la reducción del bicarbonato causada por topiramato.

La acidosis metabólica crónica aumenta el riesgo de formación de cálculos renales y puede potencialmente conducir a una osteopenia.

La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir los índices de crecimiento. Las consecuencias sobre el metabolismo óseo del topiramato 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 aparecen signos y síntomas (por ejemplo, respiración profunda de Kussmaul, disnea, anorexia, náuseas, vómitos, cansancio excesivo, taquicardia o arritmia) indicativos de acidosis metabólica, se recomienda la determinación de bicarbonato sérico. Si aparece y persiste una acidosis metabólica, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con topiramato (disminuyendo la dosis gradualmente).

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

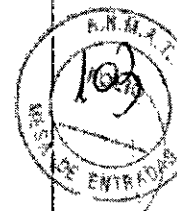
QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Phi_ESP

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PINO TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APN 2017-01-01
MAT. NAC. N. 1000

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



Topiramato debe ser utilizado con precaución en pacientes con trastornos o tratamientos que representen un factor de riesgo para la aparición de acidosis metabólica.

Deterioro de la función cognitiva

El deterioro cognitivo en la epilepsia es multifactorial y se puede deber a la etiología subyacente, debido a la epilepsia o al tratamiento antiepiléptico. Existen informes en la bibliografía acerca del deterioro de la función cognitiva en adultos en tratamiento con topiramato que necesitaron la disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento. Sin embargo, los estudios en relación con la respuesta cognitiva en niños tratados con topiramato son insuficientes y su incidencia en este sentido aún está por determinar.

Hiperamonemia y encefalopatía

Se han notificado casos de hiperamonemia con o sin encefalopatía con el tratamiento de topiramato (ver sección "Reacciones adversas"). El riesgo de hiperamonemia con topiramato parece estar relacionado con la dosis. Se ha notificado hiperamonemia con mayor frecuencia cuando topiramato y ácido valproico son utilizados concomitantemente (ver sección "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones").

En pacientes que desarrollan letargo inexplicable o cambios en su estado mental asociados a topiramato en monoterapia o como tratamiento complementario, se recomienda considerar encefalopatía hiperamonémica y que se controlen los niveles de amoníaco.

Complemento nutricional

Algunos pacientes pueden experimentar pérdida de peso mientras estén en tratamiento con topiramato. Se recomienda controlar la pérdida de peso en los pacientes en tratamiento con topiramato. En pacientes que experimenten una pérdida de peso durante el tratamiento con topiramato se debe considerar la administración de un suplemento dietético o incrementar la ingesta de alimentos.

Intolerancia a la lactosa

TOPAMAC® comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Intolerancia a la sacarosa

TOPAMAC® Sprinkle dispersable contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Specialist: SF


HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Phi_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT


HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODER
MAT. BAC N. 11108

Producto: TOPAMAC®
 Nro de registro: 45.539



INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES

Efectos de TOPAMAC® sobre otros medicamentos antiepilépticos

La adición de TOPAMAC® a otros FAEs (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) no tienen ningún efecto clínico significativo sobre sus concentraciones plasmáticas en el estado estacionario, excepto para algún paciente ocasional, en los cuales la adición de TOPAMAC® a fenitoína puede dar como resultado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Esto es debido, probablemente, a la inhibición de una isoforma de una enzima polimórfica específica (CYP2C19). Por consiguiente, es recomendable que a los pacientes tratados con fenitoína que muestren síntomas o signos clínicos de toxicidad se les monitoricen los niveles plasmáticos de dicho 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 estacionario 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).

Topiramato inhibe la enzima CYP2C19 y puede interferir con otros fármacos metabolizados a través de esta enzima (p. ej. diazepam, imipramina, moclobemida, proguanilo, omeprazol).

Efectos de otros medicamentos antiepilépticos sobre TOPAMAC®

Fenitoína y carbamazepina disminuyen las concentraciones plasmáticas de topiramato. La adición o retirada de fenitoína o carbamazepina al tratamiento con TOPAMAC® puede provocar la necesidad de un ajuste de la dosis de este último. Este ajuste debe realizarse mediante un ajuste de la dosis que lleve a la obtención del efecto clínico. La incorporación o retirada de ácido valproico no produce ningún cambio clínico significativo sobre las concentraciones plasmáticas de TOPAMAC®, y, consecuentemente, no es necesario el ajuste de la dosis de TOPAMAC®. Los resultados de estas interacciones se resumen en la tabla siguiente:

FAE administrado conjuntamente	Concentración de los FAE	Concentración de TOPAMAC®
Fenitoína	↔**	↓
Carbamazepina (CBZ)	↔	↓
Ácido Valproico	↔	↔
Lamotrigina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NE
Primidona	↔	NE

Specialist: SF

MAF revision: SV

FARM. HUIEIPING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

HA approval date:

QC: BDM

IF-2018-05781335-APN+DERM#ANMAT

AR_TOPI_FCT-CAP_PhI_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



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

Otras interacciones con medicamentos

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 TOPAMAC®. No se ha establecido la importancia clínica de esta observación. Se debe de prestar especial atención a la monitorización rutinaria de los niveles plasmáticos de digoxina cuando se administre o se retire TOPAMAC®.

Depresores del Sistema Nervioso Central

No ha sido evaluada en ensayos clínicos la administración concomitante de TOPAMAC® con alcohol y otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC). Se recomienda no administrar TOPAMAC® concomitantemente con alcohol o con otros medicamentos depresores del SNC.

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)

Con la coadministración de topiramato y la Hierba de San Juan, se puede observar un riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas que resulte en una pérdida de eficacia. No se han realizado estudios clínicos que evalúen esta posible interacción.

Anticonceptivos orales

En un estudio de interacción farmacocinético en el que se administró TOPAMAC®, en ausencia de otra medicación, a dosis entre 50 y 200 mg/día a voluntarias sanas que tomaban un anticonceptivo oral combinado que contenía 1 mg de noretindrona (NET) más 35 µg de etinilestradiol (EE) administrado concomitantemente, no produjo cambios estadísticamente significativos en la exposición media (AUC) de ninguno de los componentes del anticonceptivo oral. En otro ensayo, la exposición a EE disminuyó de manera estadísticamente significativa a dosis de 200, 400 y 800 mg/día (18%, 21% y 30%, respectivamente) cuando se administró como terapia adyuvante en epilepsia en pacientes que estaban tomando ácido valproico. En ambos estudios, TOPAMAC® (50-200 mg/día en voluntarios sanos y 200-800 mg/día en pacientes con epilepsia) no modificó significativamente la disponibilidad de NET. Aunque se produjo una disminución dosis dependiente en la exposición de EE a dosis entre 200-800 mg/día (en pacientes con epilepsia), no hubo un cambio significativo dosis dependiente en la exposición a EE para dosis de 50-200 mg/día (en voluntarios sanos). Se desconoce la importancia clínica de los cambios observados. Se debe tener en cuenta la posibilidad de que la eficacia anticonceptiva se vea disminuida y aumente la hemorragia intermenstrual en pacientes que estén tomando anticonceptivos orales.

Specialist: SF

MAF revision: SV

QC: BDM

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

HA approval date:

AR_TOPI_FCT-CAP_Phi_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



combinados junto con TOPAMAC®. Se debe solicitar a los pacientes que estén tomando anticonceptivos que contengan estrógenos que notifiquen cualquier cambio en sus patrones de sangrado. La eficacia anticonceptiva puede verse disminuida aún en ausencia de sangrado intermenstrual.

Litio

En voluntarios sanos, se observó una reducción (18% de la AUC) en los valores sistémicos del litio durante la administración concomitante de 200 mg/día de topiramato. En pacientes con trastorno bipolar, la farmacocinética del litio no se vió afectada durante el tratamiento con topiramato a dosis de 200 mg/día; sin embargo, se observó un aumento de la exposición sistémica (26% de AUC) tras dosis de topiramato de hasta 600 mg/día. Los niveles de litio deben ser controlados cuando se administre conjuntamente con topiramato.

Risperidona

Los estudios de interacción fármaco-fármaco realizados con dosis únicas en voluntarios sanos y con dosis múltiples en pacientes con trastorno bipolar, dieron lugar a resultados similares. Cuando se administró risperidona (a intervalos de dosis de 1 a 6 mg/día) concomitantemente con topiramato en un rango creciente de dosis de 100, 250 y 400 mg/día hubo una reducción de los valores sistémicos de risperidona (16% y 33% de AUC en estado de equilibrio a las dosis de 250 y 400 mg/día de topiramato, respectivamente). Sin embargo, las diferencias en el AUC para la fracción total activa entre el tratamiento con risperidona sola y el tratamiento en combinación con topiramato no fueron estadísticamente significativas. Se observaron mínimas alteraciones en la farmacocinética de la fracción total activa (risperidona más 9-hidroxisperidona) y ninguna alteración en la 9-hidroxisperidona. No se produjeron cambios significativos en los valores sistémicos de la fracción total activa de risperidona o del topiramato. Los efectos adversos se comunicaron más frecuentemente cuando topiramato fue añadido al tratamiento existente con risperidona (1-6 mg/día) que antes de la introducción del topiramato (250-400 mg/día) (90% y 54% respectivamente). Los EAs reportados más frecuentemente con topiramato al ser añadido al tratamiento con risperidona fueron: somnolencia (27% y 12%), parestesias (22% y 0%) y náuseas (18% y 9% respectivamente).

Hidroclorotiazida (HCTZ)

En un estudio sobre interacciones farmacológicas realizado en voluntarios sanos se evaluaron las farmacocinéticas en estado estacionario 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 relevancia 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 estacionario de HCTZ no se vió afectada significativamente por la administración concomitante de topiramato. Los resultados clínicos de laboratorio muestran una disminución de los niveles plasmáticos de potasio tras la administración de topiramato o HCTZ, y que fue mayor al administrar HCTZ y topiramato en combinación.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_PhI_ESP

FARM. HUEI PING TSAO
DR. DIRECTORA TECNICA
APODERADO

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



Metformina

Un estudio de interacción farmacocinética realizado en voluntarios sanos evaluó la farmacocinética en estado de equilibrio de topiramato y metformina en plasma cuando metformina fue administrada sola y simultáneamente con topiramato. Los resultados de este estudio indicaron que la C_{max} y la AUC_{0-12h} media de metformina aumentaron en un 18% y 25% respectivamente, mientras que la media del CL/F disminuyó en un 20%, al administrarse metformina conjuntamente con topiramato. Topiramato no modificó el t_{max} de metformina. La relevancia clínica del efecto de topiramato sobre la farmacocinética de metformina no ha sido establecida. El aclaramiento plasmático de topiramato parece verse reducido cuando se administra con metformina. Se desconoce la magnitud del cambio del aclaramiento. No está clara la relevancia clínica del efecto de la metformina sobre la farmacocinética de topiramato.

Se recomienda una vigilancia estrecha del control de la diabetes cuando se introduzca o suspenda un tratamiento con TOPAMAC® en pacientes tratados con metformina.

Pioglitazona

En un estudio sobre interacciones farmacológicas realizado en voluntarios sanos se evaluaron las farmacocinéticas en estado estacionario 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 relevancia de estos resultados. Al añadir TOPAMAC® al tratamiento con pioglitazona, o al añadir pioglitazona al tratamiento con TOPAMAC®, debe prestarse especial atención a la vigilancia habitual de los pacientes para conseguir un control adecuado de su diabetes.

Gliburida

En un estudio de interacción fármaco-fármaco realizado en pacientes con diabetes tipo 2 se evaluó la farmacocinética en estado estacionario de gliburida (5 mg/día) sola y administrada concomitantemente con topiramato (150 mg/día). Se produjo una reducción del AUC_{24} de gliburida de un 25% durante la administración de topiramato. También se redujeron los valores sistémicos de los metabolitos activos, 4-*trans*-hidroxi-gliburida (M1) y 3-*cis*-hidroxi-gliburida (M2), entre un 13% y un 15%, respectivamente. La farmacocinética en estado estacionario de topiramato no se vio afectada por la administración concomitante de gliburida.

Cuando se añade topiramato al tratamiento con gliburida o se añade gliburida al tratamiento con topiramato, debe prestarse especial atención a los seguimientos periódicos de control de la diabetes en estos pacientes.

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Specialist: SF

MAF revision: SV

QC: BDM

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

HA approval date:

AR_TOPI_FCT-CAP_PhI_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



Otras formas de interacción

Agentes que predisponen a la nefrolitiasis

TOPAMAC®, cuando se utiliza concomitantemente con otros agentes que predispongan a la nefrolitiasis, puede aumentar el riesgo de que ésta se produzca. Durante el tratamiento con TOPAMAC® se debe evitar administrar estos agentes, ya que pueden crear un entorno fisiológico que aumente el riesgo de formación de cálculos.

Ácido Valproico

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico ha sido asociada con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cualquiera de los medicamentos solos. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos disminuyen con la retirada de cualquiera de los dos medicamentos (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas"). Esta reacción adversa no es debido a una interacción farmacocinética. Se ha notificado hipotermia, definida como un descenso involuntario de la temperatura corporal a <35°C, en asociación con el uso concomitante de topiramato y ácido valproico (ACV) ambos junto con hiperamonemia y en ausencia de hiperamonemia. En pacientes que utilizan concomitantemente topiramato y valproato este efecto adverso puede aparecer después de iniciar el tratamiento con topiramato o tras aumentar la dosis diaria de topiramato.

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) 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	↔ aumento del 20% de la C _{max} el AUC del metabolito nortriptilina	NE
Dihidroergotamina (oral y subcutánea)	↔	↔

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

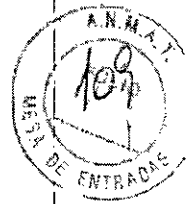
QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_PhI_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S^{es}

FARM. HUIE PINA TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-05781335-APN-^{DERM}#ANMAT

Producto: TOPAMAC®
 Nro de registro: 45.539



Haloperidol	↔ aumento del 31% del AUC del metabolito reducido	NE
Propranolol	↔ aumento del 17% de la C _{max} de 4-OH propranolol (TPM 50 mg cada 12 h)	aumento del 9% y 16% de la C _{max} , aumento del 9 y 17% del AUC (40 y 80 mg propranolol cada 12h, respectivamente)
Sumatriptán (oral y subcutáneo)	↔	NE
Pizotifeno	↔	↔
Diltiazem	25% de disminución del AUC de diltiazem y un 18% de disminución en DDA, y ↔ para NDD*	20% de aumento en el AUC
Venlafaxina	↔	↔
Flunarizina	16% de aumento en AUC (TPM 50 mg cada 12h) ^b	↔

- 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
 *DDA = diltiazem desacetilado, NDD=N-dimetil diltiazem.
 b = El AUC de flunarizina aumentó un 14% en los sujetos que tomaron flunarizina sola. El aumento de la exposición puede ser atribuido a la acumulación sistémica del fármaco hasta que se alcanza el estado estacionario.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgo relacionado con la epilepsia y FAEs en general

Las mujeres en edad fértil, deben ser aconsejadas por un especialista. Se debe revisar la necesidad de tratamiento con FAEs cuando una mujer está planeando quedarse embarazada. En mujeres que están siendo tratadas por epilepsia, se debe evitar la interrupción repentina de la terapia con FAEs debido a que esto puede dar lugar a que aparezcan convulsiones que pueden tener consecuencias graves para la mujer y el feto. Se debe elegir monoterapia cuando sea posible debido a que la terapia con múltiples FAEs puede estar asociada a un riesgo más elevado de malformaciones congénitas, en función de los antiepilépticos asociados.

Riesgo relacionado con topiramato

Topiramato fue teratogénico en ratones, ratas y conejos (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"). En ratas, topiramato atraviesa la barrera placentaria.

Specialist: SF

MAF revision: SV

QC: BDM

HA approval date:

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT
 AR_TOPI_FCT-CAP_Phi_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

FARM. HUEI BING TSANG
 TÉCNICA

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



Los datos clínicos de los registros de embarazo indican que los recién nacidos expuestos a topiramato en monoterapia tienen:

- Un incremento del riesgo de malformaciones congénitas (especialmente labio leporino o hendidura del paladar, hipospadias, y anomalías incluyendo varios sistemas del organismo) tras la exposición durante el primer trimestre. Los datos del registro de embarazos en el North American Antiepileptic Drug con topiramato en monoterapia mostraron una incidencia aproximadamente 3 veces mayor de malformaciones congénitas significativas en comparación con un grupo de referencia que no tomaba FAEs. Además, los datos de otros estudios indican que, comparado con monoterapia, puede haber un aumento del riesgo de efectos teratogénicos asociados con la utilización de FAEs en terapia combinada.
- Una prevalencia más alta de bajo peso al nacer (<2500 gramos) en comparación con el grupo de referencia.
- Un aumento de la prevalencia de ser pequeño para su edad gestacional (PEG, definido como peso al nacer por debajo del percentil 10 corregido para su edad gestacional, estratificado por sexo). No se pueden determinar las consecuencias a largo plazo de los hallazgos de PEG.

Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen medidas anticonceptivas altamente eficaces (ver sección "*Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones*") y consideren opciones terapéuticas alternativas.

Indicación en Epilepsia

En mujeres en edad fértil, se recomienda considerar opciones terapéuticas alternativas. Si se utiliza topiramato en mujeres en edad fértil, se recomienda que utilicen medidas anticonceptivas altamente eficaces (ver sección "*Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones*"), y que la mujer esté completamente informada sobre los riesgos conocidos de la epilepsia no controlada sobre el embarazo y los riesgos potenciales del medicamento para el feto. Si una mujer planea quedarse embarazada, se recomienda una consulta previa al embarazo para reevaluar el tratamiento y para considerar otras alternativas terapéuticas. En caso de administración durante el primer trimestre, se debe realizar una monitorización prenatal exhaustiva (o completa).

Indicación de Profilaxis de Migraña

Topiramato está contraindicado durante el embarazo y en las mujeres en edad de riesgo de embarazo si no están usando un método anticonceptivo altamente eficaz (ver secciones "*Contraindicaciones*" e "*Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones*").

Lactancia

Estudios en animales han mostrado que topiramato se excreta en la leche. La eliminación de topiramato en la leche materna no ha sido evaluada en estudios controlados. Observaciones limitadas en pacientes sugieren que topiramato se elimina de forma importante a través de la leche materna. Debido a que muchos medicamentos son eliminados por la leche materna, se debe decidir si es necesario interrumpir

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_PhI_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

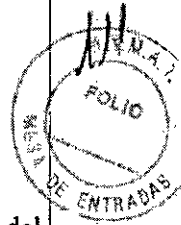
FARM. HUI PING ISANG
CS. DIRECCIÓN TÉCNICA

APODERADA

MAT. NAC. N° 13.168

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con topiramato tras considerar la importancia del medicamento para la madre (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Fertilidad

Los estudios en animales no revelaron alteración de la fertilidad causada por topiramato (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"). No se ha establecido el efecto del topiramato sobre la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias

La influencia de TOPAMAC® sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es pequeña o moderada. Topiramato actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir somnolencia, mareos y otros síntomas relacionados. También puede causar alteraciones visuales y/o visión borrosa. Estas reacciones adversas pueden ser peligrosas a la hora de conducir vehículos o de manejar maquinaria, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de topiramato fue evaluada a partir de una base de datos de ensayos clínicos que incluía a 4.111 pacientes (3.182 con topiramato y 929 con placebo) que participaron en 20 ensayos clínicos doble ciego y 2.847 pacientes que participaron en 34 ensayos clínicos abiertos, respectivamente, para topiramato como terapia adyuvante de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, crisis de inicio parcial, crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, monoterapia en epilepsia diagnosticada recientemente o de novo, o profilaxis de migraña. La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas en cuanto a gravedad. Las reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos, y durante la experiencia post-comercialización (indicada mediante "**") están listadas en la Tabla 1 según su incidencia en ensayos clínicos. Las frecuencias asignadas son las siguientes:

Muy frecuentes	≥ 1/10
Frecuentes	≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1.000 a < 1/100
Raras	≥ 1/10.000 a < 1/1.000
No conocidas	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Las reacciones adversas que se han detectado más frecuentemente (aquellas con una incidencia >5% y superior a la observada en placebo en al menos una indicación en ensayos clínicos con topiramato doble-cego controlados) incluyen: anorexia, disminución del apetito, bradifrenia, depresión, trastorno en la expresión del lenguaje, insomnio, coordinación anormal, alteración en la atención, mareos, disartria.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_PhI_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUIEIPING HSANG
CO. QUES. ORA TECNICA
BATERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: TOPAMAC®
 Nro de registro: 45.539



disgeusia, hipoestesia, letargia, deterioro de la memoria, nistagmo, parestesia, somnolencia, temblor, diplopía, visión borrosa, diarrea, náusea, fatiga, irritabilidad y disminución del peso.

Tabla 1: Reacciones Adversas con topiramato

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	No conocidas
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis*				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía, eosinofilia	Neutropenia*	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad			Edema alérgico*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia, pérdida del apetito	Acidosis metabólica, hipopotasemia, aumento del apetito, polidipsia	Acidosis hiperclorémica, hiperamonemia*, encefalopatía hiperamonémica*	
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Bradifrenia, insomnio, trastorno en la expresión del lenguaje, ansiedad, estado confusional, desorientación, agresividad, alteraciones del ánimo, agitación, cambios bruscos del humor, humor depresivo, cólera,	Ideación suicida, intentos de suicidio, alucinación, trastornos psicóticos, alucinación auditiva, alucinación visual, apatía, ausencia de diálogo/conversación espontánea, trastornos del sueño, labilidad	Manía, trastornos de pánico, sentimientos de desesperación*, hipomanía	

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Phi_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

FARM. HUEI SHING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2018-05781335-ARN-DERM-HANMAT

Producto: TOPAMAC®
 Nro de registro: 45.539



Tabla 1: Reacciones Adversas con topiramato

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	No conocidas
		comportamiento anormal	emocional, disminución de la libido, inquietud, llanto, disfemia, euforia, paranoia, perseverancia, ataques de pánico, lagrimeo, trastornos en la lectura, insomnio de inicio, afectividad plana, pensamientos anormales, pérdida de la libido, decaimiento, insomnio medio, perturbación, despertar temprano por la mañana, reacción con pánico, exaltación del estado de ánimo		
Trastornos del sistema nervioso	Parestesias, somnolencia, mareo	Alteración en la atención, deterioro de la memoria, amnesia, trastorno cognitivo, deterioro mental, deterioro de las habilidades psicomotoras, convulsión,	Nivel de consciencia reducido, convulsiones de gran mal, alteración del campo visual, convulsiones parciales complejas, trastorno del lenguaje,	Apraxia, trastorno del ritmo circadiano del sueño, hiperestesia, hiposmia, anosmia, temblor esencial, acinesia, falta de	

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_PhI_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

Producto: TOPAMAC®
 Nro de registro: 45.539



Tabla 1: Reacciones Adversas con topiramato

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	No conocidas
		coordinación anormal, temblores, letargia, hipoestesia, nistagmo, disgeusia, trastorno del equilibrio, disartria, temblor de acción, sedación	hiperactividad psicomotora, síncope, trastorno sensorial, babear, hipersomnio, afasia, lenguaje repetitivo, hipocinesia, discinesia, mareo postural, baja calidad del sueño, sensación de quemazón, pérdida sensorial, parosmia, síndrome cerebeloso, disestesia, hipogeusia, estupor, aturdimiento, aura, ageusia, disgrafia, disfasia, neuropatía periférica, presíncope, distonía, formicación	respuesta a estímulos	
Trastornos oculares		Visión borrosa, diplopía, alteración visual	Reducción de la agudeza visual, escotoma, miopía*, sensación anormal en el ojo*, ojo seco, fotofobia,	Ceguera unilateral, ceguera transitoria, glaucoma, trastornos de la acomodación,	Glaucoma de ángulo estrecho*, maculopatía*, trastorno del movimiento,

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Phi_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_és

FARM. HUELVA TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

Producto: TOPAMAC®
 Nro de registro: 45.539



Tabla 1: Reacciones Adversas con topiramato

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	No conocidas
			blefarospasmo, aumento del lagrimeo, fotopsia, midriasis, presbicia	alteración visual de la percepción de la profundidad, escotoma centelleante, edema palpebral*, ceguera nocturna, ambliopía	o ocular*, edema conjuntival*
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo, tinitus, dolor en el oído	Sordera, sordera unilateral, sordera neurosensorial, desacomodo auditivo, deterioro auditivo		
Trastornos cardíacos			Bradycardia, bradicardia sinusal, palpitaciones		
Trastornos vasculares			Hipotensión, hipotensión ortostática, rubor, sofoco	Fenómeno de Raynaud	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, epistaxis, congestión nasal, rinorrea, tos*	Disnea de esfuerzo, hipersecreción del seno paranasal, disfonía		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea	Vómitos, estreñimiento, dolor en la parte superior del	Pancreatitis, flatulencia, enfermedad por reflujo		

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_PHI_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S'es

FARM. HUNG TING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-05781335-APN-DEMAANMAT

MAT. NAC. N° 13.168

Producto: TOPAMAC®
 Nro de registro: 45.539

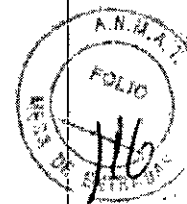


Tabla 1: Reacciones Adversas con topiramato

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	No conocidas
		abdomen, dispepsia, dolor abdominal, boca seca, malestar del estómago, parestesia oral, gastritis, malestar abdominal	gastroesofágico, dolor en la parte inferior del abdomen, hipoestesia oral, sangrado gingival, distensión abdominal, malestar epigástrico, dolor a la palpación abdominal, hipersecreción salivar, dolor oral, mal aliento, glosodinia		
Trastornos hepatobiliares				Hepatitis Insuficiencia hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, exantema, prurito	Anhidrosis, hipoestesia facial, urticaria, eritema, prurito generalizado, exantema macular, decoloración de la piel, dermatitis alérgica, hinchazón de la cara	Síndrome de Stevens-Johnson*, eritema multiforme*, olor anormal de la piel, edema periorbital*, urticaria localizada	Necrólisis tóxica epidérmica*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, espasmos musculares, mialgia, calambres	Inflamación de las articulaciones*, rigidez musculoesquelética, dolor	Molestia en los miembros*	

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Phi_ESP

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

ARM. HUIJING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

Producto: TOPAMAC®
 Nro de registro: 45.539

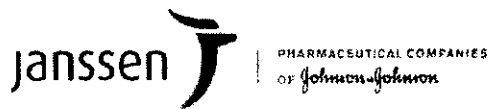


Tabla 1: Reacciones Adversas con topiramato

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	No conocidas
		musculares, debilidad muscular, dolor en el pecho músculo-esquelético	en el flanco, fatiga muscular		
Trastornos renales y urinarios		Nefrolitiasis, polaquiuria, disuria	Cálculos urinarios, incontinencia urinaria, hematuria, incontinencia, urgencia en la micción, cólicos renales, dolor renal	Cálculos en la uretra, acidosis tubular renal*	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción eréctil, disfunción sexual		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Pirexia, astenia, irritabilidad, alteración en el modo de andar, malestar general, malestar	Hipertermia, sed, síndrome gripal*, lentitud, sensación de frío en extremidades periféricas, sensación de borrachera, nerviosismo	Edema facial, calcinosis	
Exploraciones complementarias	Disminución del peso	Aumento de peso*	Presencia de cristales en orina, resultado anómalo de la prueba de la marcha, disminución del recuento de	Disminución del bicarbonato en sangre	

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Phi_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



Tabla 1: Reacciones Adversas con topiramato

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	No conocidas
			leucócitos, aumento de las enzimas hepáticas		
Circunstancias sociales			Dificultad de aprendizaje		

* identificadas como reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas a partir de la experiencia post-comercialización. Sus frecuencias han sido calculadas basadas en la incidencia en ensayos clínicos, o han sido calculadas en caso de que no ocurriesen en los ensayos clínicos.

Población pediátrica

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (≥ 2 veces) en niños que en adultos en ensayos clínicos doble ciego controlados incluyen:

- Disminución del apetito
- Aumento del apetito
- Acidosis hiperclorémica
- Hipopotasemia
- Comportamiento anormal
- Agresividad
- Apatía
- Insomnio de inicio
- Ideación suicida
- Trastornos en la atención
- Letargia
- Trastornos del ritmo circadiano del sueño
- Mala calidad del sueño
- Aumento del lagrimeo
- Bradicardia sinusal
- Sensación anómala
- Alteración en la forma de andar

Las reacciones adversas que fueron notificadas en niños pero no en adultos en ensayos clínicos doble ciego controlados incluyen:

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Phi_ESP

FARM. HUI CHING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT
Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



- Eosinofilia
- Hiperactividad psicomotora
- Vértigo
- Vómitos
- Hipertermia
- Pirexia
- Dificultad de aprendizaje

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

SOBREDOSIS

Signos y síntomas

Han sido notificados casos de 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 medicamentos incluyendo topiramato.

La sobredosis por topiramato puede dar lugar a acidosis metabólica grave (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

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 y el paciente debe mantenerse bien hidratado. La hemodiálisis se presenta como una medida eficaz para eliminar topiramato del organismo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

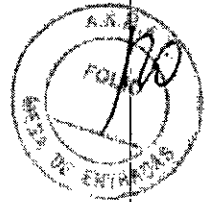
QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Phi_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

FARM. HUI-PING TSANG
COORDINADORA TÉCNICA
"PODERAM"
MAT. NAC. N° 13.168

IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



PRESENTACIONES

Comprimidos

TOPAMAC® 25 mg se presenta en estuches conteniendo 14, 20, 28, 50, 56, 60 y 100 comprimidos.
TOPAMAC® 50 mg se presenta en estuches conteniendo 14, 20, 28, 50, 56, 60 y 100 comprimidos.
TOPAMAC® 100 mg se presenta en estuches conteniendo 14, 20, 28, 50, 56, 60 y 100 comprimidos.

Cápsulas dispersables

TOPAMAC® Sprinkle, cápsulas dispersables 15 mg se presenta en estuches conteniendo 60, 500 y 1000 cápsulas, siendo las dos últimas para uso exclusivo de hospitales.
TOPAMAC® Sprinkle, cápsulas dispersables 25 mg se presenta en estuches conteniendo 60, 500 y 1000 cápsulas, siendo las dos últimas para uso exclusivo de hospitales.

CONSERVACIÓN

Mantener en lugar seco a una temperatura igual o inferior a 25° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Por cualquier problema consulte al médico.

TOPAMAC® Comprimidos: Elaborado en CILAG AG, Suiza.

TOPAMAC® Sprinkle: Elaborado en Janssen Ortho LLC, Gurabo, Puerto Rico.

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires. ARGENTINA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.539

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica.

Centro de Atención al Cliente:

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

TOPAMAC® es la marca registrada de topiramato, medicamento original.

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Phi_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

FARM. HUI SHING TSANG
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-05781335-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 5 de Febrero de 2018

Referencia: 10292-17-6 PROSPECTO TOPAMAC CERT 45539

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.05 11:52:43 -03'00'

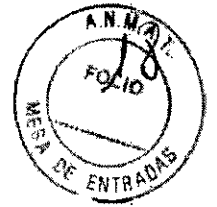
Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.05 11:52:48 -03'00'

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TOPAMAC®
TOPIRAMATO
25, 50 y 100 mg comprimidos
15 y 25 mg cápsulas dispersables

Industria Suiza
Industria Norteamericana

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es TOPAMAC® y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar TOPAMAC®?
3. ¿Cómo tomar TOPAMAC®?
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de TOPAMAC®.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿QUÉ ES TOPAMAC® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

TOPAMAC® pertenece al grupo de medicamentos llamados "medicamentos antiepilépticos". Se utiliza para:

- tratar las crisis en adultos y niños mayores de 6 años administrado solo
- tratar las crisis en adultos y niños de 2 o más años de edad administrado junto con otros medicamentos
- para prevenir la migraña en adultos

Specialist: SF

MAF revision: SV

QC: BDM

HA approval date:

AR_TOPI_FCT-CAP_Pal_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

IF-2018-05781236-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUIE PING TANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MODERADA
MAC. N° 13.168

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR TOPAMAC®?

No tome TOPAMAC®

- si es alérgico al topiramato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- en la prevención de la migraña si está embarazada o puede quedar embarazada y no está usando un anticonceptivo eficaz (para más información ver sección “embarazo y lactancia”).

Si no está seguro si algo de lo anterior le aplica, consulte con su médico antes de utilizar TOPAMAC®.

Advertencias y precauciones

Antes de iniciar el tratamiento con TOPAMAC®, consulte a su médico si:

- tiene problemas de riñón, especialmente cálculos en el riñón, o está recibiendo diálisis
- tiene antecedentes de alteraciones de la sangre o de los fluidos del organismo (acidosis metabólica)
- tiene problemas de hígado
- tiene problemas en los ojos, especialmente glaucoma
- tiene problemas de crecimiento
- sigue una dieta con alto contenido en grasa (dieta cetogénica)
- está embarazada o pudiera estarlo (para más información ver sección “embarazo y lactancia”)

Si no está seguro si algo de lo anterior le aplica, consulte con su médico antes de utilizar TOPAMAC®.

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

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

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

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

Specialist: SF

HA approval date: *2/6*

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Pal_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

FARM. HUEI RING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APROBADA
MAT-NAC. N° 13.168

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



TOPAMAC® puede causar en raras ocasiones altos niveles de amoníaco en la sangre (visto en análisis de sangre) lo cual puede causar un cambio en la función cerebral, especialmente si usted también está tomando un medicamento llamado ácido valproico o valproato de sodio. Dado que esto puede ser una enfermedad grave, hable inmediatamente con su médico si le ocurre alguno de los siguientes síntomas (ver también sección 4 “Posibles efectos adversos”):

- dificultad para pensar, recordar información o resolver problemas
- disminución del estado de alerta o consciencia
- sensación de adormecimiento con baja energía

Puede aumentar el riesgo de desarrollar estos síntomas a dosis de TOPAMAC® más altas.

Uso de TOPAMAC® con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. TOPAMAC® y ciertos medicamentos pueden afectarse entre ellos. Algunas veces habrá que ajustar la dosis de alguno de los otros medicamentos o de TOPAMAC®.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

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

Informe a su médico si su sangrado menstrual cambia mientras está tomando píldoras anticonceptivas y TOPAMAC®.

Guarde una lista con todos los medicamentos que usted toma. Muestre esta lista a su médico antes de empezar a tomar un nuevo medicamento.

Otros medicamentos sobre los que debe consultar a su médico incluyen otros medicamentos antiepilépticos, risperidona, litio, hidroclorotiazida, metformina, pioglitazona, gliburida, amitriptilina, propranolol, diltiazem, venlafaxina, flunarizina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (un preparado a base de hierbas que se utiliza para tratar la depresión).

Si no está seguro si algo de lo anterior le aplica, consulte a su médico antes de tomar TOPAMAC®.

Specialist: SF

HA approval date: 

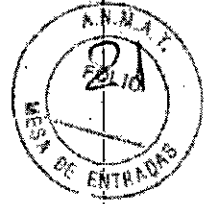
MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Pal_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROBADO
MAT NAC N° 13.168

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



Uso de TOPAMAC® con alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Su médico analizará con usted la utilización de métodos anticonceptivos, además de analizar si TOPAMAC® es adecuado para usted. Como cualquier otro medicamento antiepiléptico, hay un riesgo de que se produzcan daños al feto si se utiliza TOPAMAC® durante el embarazo. Asegúrese de tener muy claros los riesgos y los beneficios de utilizar TOPAMAC® para la epilepsia durante el embarazo.

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

TOPAMAC® comprimidos contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

TOPAMAC® Sprinkle cápsulas dispersables contiene sacarosa

Este medicamento contiene sacarosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Pal_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTOR TÉCNICA
APOYO
MANTENIMIENTO 10.168

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



3. ¿CÓMO TOMAR TOPAMAC®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

- Su médico generalmente comenzará con una dosis baja de TOPAMAC® y lentamente aumentará su dosis hasta encontrar la mejor para usted.
- Los comprimidos de TOPAMAC® se tragan enteros. Evite masticar los comprimidos ya que pueden dejarle un sabor amargo.
- Las cápsulas dispersables de TOPAMAC® Sprinkle pueden ser tragadas enteras o pueden abrirse y espolvorear su contenido sobre una cucharita con cualquier tipo de comida blanda. Algunos ejemplos son compota de manzana, postres, helado, polenta, bizcochos o yogurt. Beba líquidos justo después para asegurarse que traga toda la mezcla de comida y medicamento.
- Sujete la cápsula dispersable recta de forma que pueda leer la palabra "TOP".
- Gire suavemente la parte transparente de la cápsula. Puede que encuentre más sencillo hacerlo sobre una pequeña porción de comida en la que va a verter las esferas.
- Espolvoree todo el contenido de la cápsula en una cucharada de comida blanda, teniendo cuidado de ver que toda la dosis prescrita es espolvoreada en la comida.
- Asegúrese de tragar toda la mezcla de comida/esferas de la cuchara inmediatamente. Evite masticar. Tome inmediatamente líquidos para asegurar que traga toda la mezcla.
- Nunca guarde ninguna mezcla de comida y medicamento para usar más tarde.
- Puede tomar TOPAMAC® antes, durante o después de una comida. Beba muchos líquidos durante el día para evitar la formación de cálculos en el riñón mientras toma TOPAMAC®.

Si toma más TOPAMAC® del que debe:

- Consulte inmediatamente con su médico. Lleve el medicamento con usted.
- Puede sentirse somnoliento, cansado o menos atento; falta de coordinación; tener dificultad para hablar o para concentrarse; tener visión doble o borrosa; sentirse mareado debido a una bajada de la presión sanguínea, sentirse deprimido o inquieto; o tener dolor abdominal, o crisis (ataques).

Le puede ocurrir una sobredosis si usted está tomando otro medicamento junto con TOPAMAC®.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666/2247
Hospital Nacional Prof. A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Pai_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

IF-2018-05781236-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUIEI BING TSANG
CO. S. GRATONICA
MAT. N. 13.168

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



Si olvidó tomar TOPAMAC®

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

Si interrumpe el tratamiento con TOPAMAC®

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

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Consulte a su médico o busque atención médica inmediatamente si tiene los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Depresión (nueva o empeorada)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Crisis (ataques)
- Ansiedad, irritabilidad, cambios del estado de ánimo, confusión, desorientación
- Problemas de concentración, lentitud de pensamiento, pérdida de memoria, problemas con la memoria (inicial, cambio repentino o aumento de la gravedad)
- Piedras en el riñón, micción frecuente o dolorosa

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Aumento del nivel de ácido en la sangre (que puede provocar problemas de la respiración incluyendo respiración entrecortada, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, cansancio excesivo, y latidos del corazón rápidos o arrítmicos)
- Disminución o pérdida de la sudoración (especialmente en niños pequeños que están expuestos a elevadas temperaturas)
- Tener pensamientos de autolesión, intentando provocarse lesiones graves

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Pal_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

IF-2018-05781236-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MODERADA
MGT. NAC. N° 13.168

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



- Pérdida de una parte del campo visual

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Glaucoma – bloqueo de líquido en el ojo que provoca aumento de la presión en el ojo, dolor o disminución de la visión
- Dificultad para pensar, recordar información o resolver problemas, disminución del estado de alerta o consciencia, sensación de adormecimiento con baja energía – estos síntomas pueden ser una señal de altos niveles de amoníaco en la sangre (hiperamonemia), lo cual puede producir un cambio en la función del cerebro (encefalopatía hiperamonémica).

Otros efectos adversos incluyen lo siguiente, si son graves, por favor consulte a su médico:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Congestión, moqueo o dolor de garganta
- Hormigueo, dolor y/o entumecimiento de varias partes del cuerpo
- Somnolencia, cansancio
- Mareos
- Náuseas, diarrea
- Pérdida de peso

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Anemia (bajo recuento sanguíneo)
- Reacción alérgica (tal como erupción en la piel, enrojecimiento, picor, hinchazón de la cara, urticaria)
- Pérdida del apetito, disminución del apetito
- Agresión, agitación, cólera, comportamiento anormal
- Dificultad para quedarse o permanecer dormido
- Problemas con el habla o trastornos del habla, mala pronunciación al hablar
- Torpeza o falta de coordinación, sensación de inestabilidad al caminar
- Disminución de la habilidad para completar tareas rutinarias
- Disminución, pérdida o ausencia del gusto
- Temblores o agitaciones involuntarias; movimientos rápidos, incontrolables de los ojos
- Alteración de la visión, tal como visión doble, visión borrosa, disminución de la visión, dificultad al enfocar
- Sensación de giro (vértigo), zumbido en los oídos, dolor de oídos
- Respiración entrecortada
- Tos
- Sangrados de la nariz
- Fiebre, malestar general, debilidad

Specialist: SF

HA approval date:

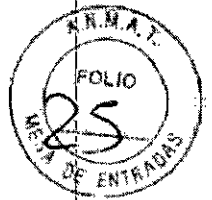
MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Pal_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
13.166

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



- Vómitos, estreñimiento, dolor o malestar abdominal, indigestión, infección del estómago o del intestino
- Boca seca
- Pérdida de pelo
- Picor
- Dolor o inflamación de las articulaciones, espasmos o tirones musculares, dolor o debilidad muscular, dolor en el pecho
- Aumento de peso

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Disminución de plaquetas (células de la sangre que ayudan a evitar hemorragias), disminución de las células blancas de la sangre que ayudan a proteger frente a las infecciones, disminución del nivel de potasio en sangre
- Aumento de las enzimas del hígado, aumento de eosinófilos (un tipo de célula blanca de la sangre) en sangre
- Hinchazón de los ganglios del cuello, axila o ingle
- Aumento del apetito
- Estado de ánimo exaltado
- Oír, ver o sentir cosas que no están ahí, trastorno mental grave (psicosis)
- No mostrar y/o sentir emoción, desconfianza inusual, ataque de pánico
- Problemas al leer, trastorno del habla, problemas al escribir a mano
- Inquietud, hiperactividad
- Pensamiento lento, disminución del estado de vigilia o de alerta
- Movimientos lentos o reducidos del cuerpo, movimientos musculares involuntarios anómalos o repetitivos
- Desmayo
- Sentido anómalo del tacto; alteración del tacto
- Alteración, distorsión o ausencia de olfato
- Sentimiento o sensación inusual que puede preceder a una migraña o a cierto tipo de crisis
- Ojo seco, sensibilidad de los ojos a la luz, temblor del párpado, ojos llorosos
- Disminución o pérdida auditiva, pérdida auditiva en un oído
- Latido lento o irregular del corazón, sentir el corazón latiendo en el pecho
- Disminución de la presión arterial, disminución de la presión arterial al ponerse de pie (consecuentemente, algunas personas cuando toman TOPAMAC® pueden desmayarse, marearse o perder el conocimiento cuando se levantan o se sientan repentinamente)
- Rubor o sentir calor
- Pancreatitis (inflamación del páncreas)
- Exceso de gases o ventosidades, acidez de estómago, sensación de estar lleno o hinchazón
- Sangrado de encías, aumento de saliva, babear, mal aliento
- Ingesta excesiva de líquidos, sed

Specialist: SF

MAF revision: SV

QC: BDM

HA approval date:

IF-2018-05781236-APN-DERM#ANMAT
AR_TOPI_FCT-CAP_Pal_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

FARM. HUEI BING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson



- Decoloración de la piel
- Rigidez muscular, dolor en el costado
- Sangre en la orina, incontinencia (falta de control) al orinar, urgencia para orinar, dolor en el costado o en el riñón
- Dificultad para conseguir o mantener una erección, disfunción sexual
- Síntomas gripales
- Dedos de las manos y pies fríos
- Sensación de borrachera
- Dificultad de aprendizaje

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Estado de ánimo anormalmente exaltado
- Pérdida de consciencia
- Ceguera en un ojo, ceguera temporal, ceguera nocturna
- Ojo vago
- Hinchazón de los ojos y alrededor de los ojos
- Entumecimiento, hormigueo y cambio de color (blanco, azul después rojo) de los dedos de las manos y de los pies cuando se exponen al frío
- Inflamación del hígado, insuficiencia hepática
- Síndrome de Stevens-Johnson, una enfermedad con posible peligro para la vida que se puede presentar con úlceras en varias zonas de la mucosa (tales como boca, nariz y ojos), una erupción de la piel y ampollas
- Olor anómalo de la piel
- Malestar en los brazos y piernas
- Alteración del riñón

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Maculopatía es una enfermedad de la mácula, una pequeña zona en la retina donde la visión es más aguda. Consulte a su médico si nota un cambio o una disminución de su visión
- Necrosis tóxica epidérmica, una enfermedad con peligro para la vida, todavía más grave que el síndrome de Stevens-Johnson, caracterizada por una amplia formación de ampollas y desprendimiento de las capas externas de la piel (ver efectos adversos raros).

Otros efectos adversos en niños

Generalmente, los efectos adversos observados en niños son similares a los observados en adultos, pero los siguientes efectos adversos pueden ser más frecuentes en niños que en adultos.

- Problemas de concentración
- Aumento del nivel de ácido en la sangre
- Tener pensamientos de autolesión

Specialist: SF

HA approval date:

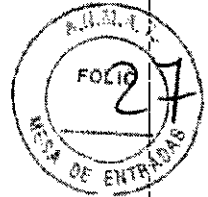
MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Pal_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



- Cansancio
- Disminución o aumento del apetito
- Agresión, comportamiento anormal
- Dificultad para quedarse o permanecer dormido
- Sensación de inestabilidad al caminar
- Malestar general
- Disminución del nivel de potasio en sangre
- No mostrar y/o sentir emoción
- Ojos llorosos
- Latido lento o irregular del corazón

Otros efectos adversos que pueden aparecer en niños son:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Sensación de giro (vértigo)
- Vómitos
- Fiebre

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Aumento de eosinófilos (un tipo de célula blanca de la sangre) en sangre
- Hiperactividad
- Sentir calor
- Dificultad de aprendizaje

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Nacional de notificación. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. CONSERVACIÓN DE TOPAMAC®

Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar en lugar seco a una temperatura igual o inferior a 25° C.

No utilice TOPAMAC® después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Specialist: SF

HA approval date: 

MAF revision: SV

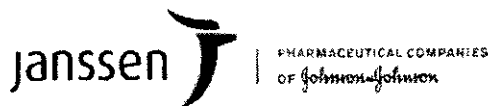
QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Pai_ESP

FARM. HUEI PING FRANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

IF-2018-05781236-APN-DERM#ANMAT
Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de TOPAMAC®

El principio activo es topiramato.

- Cada comprimido de TOPAMAC® contiene 25, 50 ó 100 mg de topiramato.

Los demás componentes de TOPAMAC® están listados a continuación:

- núcleo del comprimido: lactosa monohidratada, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón sódico
 - recubrimiento: cera carnaúba, OPADRY® blanco, amarillo claro, amarillo que contienen: hipromelosa, polietilenglicol, polisorbato, dióxido de titanio, y óxidos de hierro sintéticos (sólo en los comprimidos amarillos)
- Cada cápsula dispersable de TOPAMAC® Sprinkle contiene 15 ó 25 mg de topiramato.

Los demás componentes de TOPAMAC® Sprinkle están listados a continuación:

- en las cuentas dispersables: acetato de celulosa, povidona, esferas de azúcar;
- en las cápsulas de gelatina: gelatina, lauril sulfato de sodio, monolaurato de sorbitán, dióxido de titanio (para el cuerpo blanco opaco).

Aspecto de TOPAMAC® y presentaciones

Comprimidos

- Comprimidos 25 mg: Comprimido redondo, blanco, impreso con "TOP" por un lado y "25" por el otro. Cada comprimido contiene 25 mg de topiramato.
- Comprimidos 50 mg: Comprimido redondo, amarillo claro, impreso con "TOP" por un lado y "50" por el otro. Cada comprimido contiene 50 mg de topiramato.
- Comprimidos 100 mg: Comprimido redondo, amarillo, impreso con "TOP" por un lado y "100" por el otro. Cada comprimido contiene 100 mg de topiramato.

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APOTICARADA
MAT. NAD. N° 12136

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: SV

QC: BDM

AR_TOPI_FCT-CAP_Pal_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

IF-2018-05781236-APN-DERM#ANMAT

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539



Cápsulas para espolvorear

- Cápsulas 15 mg: Cápsula de gelatina con pequeñas esferas blancas a blanquecinas consistente en un cuerpo blanco con tapa clara o color natural, impresa con "TOP" en tinta negra en la tapa y "15 mg" en el cuerpo. Cada cápsula contiene 15 mg de topiramato.
- Cápsulas 25 mg: Cápsula de gelatina con pequeñas esferas blancas a blanquecinas consistente en un cuerpo blanco con tapa clara o color natural, impresa con "TOP" en tinta negra en la tapa y "25 mg" en el cuerpo. Cada cápsula contiene 25 mg de topiramato.

Presentaciones

TOPAMAC® 25 mg se presenta en estuches conteniendo 14, 20, 28, 50, 56, 60 y 100 comprimidos.

TOPAMAC® 50 mg se presenta en estuches conteniendo 14, 20, 28, 50, 56, 60 y 100 comprimidos.

TOPAMAC® 100 mg se presenta en estuches conteniendo 14, 20, 28, 50, 56, 60 y 100 comprimidos.

TOPAMAC® Sprinkle, cápsulas dispersables 15 mg se presenta en estuches conteniendo 60, 500 y 1000 cápsulas, siendo las dos últimas para uso exclusivo de hospitales.

TOPAMAC® Sprinkle, cápsulas dispersables 25 mg se presenta en estuches conteniendo 60, 500 y 1000 cápsulas, siendo las dos últimas para uso exclusivo de hospitales.

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

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

TOPAMAC® Comprimidos: Elaborado en CILAG AG, Suiza.

TOPAMAC® Sprinkle: Elaborado en Janssen Ortho LLC, Gurabo, Puerto Rico.

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ARGENTINA

Specialist: SF

MAF revision: SV

HA approval date:

QC: BDM

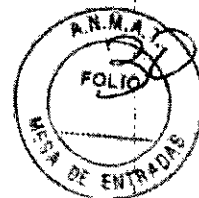
IF-2018-05781236-APN-DERM#ANMAT

AR_TOPI_FCT-CAP_Pal_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es

ANMAT
COM. HUELPINOSTE
CO-DIRECTORA TEC.
APODERADA
MAY. MAR. N° 13.168

Producto: TOPAMAC®
Nro de registro: 45.539

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson




Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 45.539
Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica.

Centro de Atención al Cliente:

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 0800 122 0238

TOPAMAC® es la marca registrada de topiramato, medicamento original.
® Marca Registrada

Fecha de última revisión:


FARM. HUEI DING TSANG
CO. DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Specialist: SF

HA approval date: 

MAF revision: SV

QC: BDM

IF-2018-05781236-APN-DERM#ANMAT
AR_TOPI_FCT-CAP_Pal_ESP Apr-17_V.3+D-2017-264_S_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-05781236-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 5 de Febrero de 2018

Referencia: 10292-17-6 PACIENTE TOPAMAC CERT 45539

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.05 11:52:28 -0300'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.05 11:52:30 -0300'