



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **8 4 8 3**

BUENOS AIRES, 16 DIC 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022797-07-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TROGIL 25 / TOPIRAMATO; TROGIL 50 / TOPIRAMATO; TROGIL 100 / TOPIRAMATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 25 mg; 50 mg; 100 mg, respectivamente; aprobada por Certificado N° 54.133.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

9

1/11



DISPOSICIÓN N° 8 4 8 3

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 211 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TROGIL 25 / TOPIRAMATO; TROGIL 50 / TOPIRAMATO; TROGIL 100 / TOPIRAMATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 25 mg; 50 mg; 100 mg, respectivamente, aprobada por Certificado N° 54.133 y Disposición N° 6172/07, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., cuyos textos constan de fojas 124 a 148, 155 a 179 y 186 a 210, para los prospectos y de fojas 118 a 123, 149 a 154 y 180 a 185, para los rótulos.

14

14



DISPOSICIÓN N° **8 4 8 3**

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6172/07 los prospectos autorizados por las fojas 124 a 148 y los rótulos autorizados por las fojas 118 a 123, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.133 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-022797-07-3

DISPOSICIÓN N° **8 4 8 3**

js

*Willing*  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**8483**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.133 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TROGIL 25 / TOPIRAMATO; TROGIL 50 / TOPIRAMATO; TROGIL 100 / TOPIRAMATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 25 mg; 50 mg; 100 mg, respectivamente.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6172/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004293-06-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Disposición N° 6172/07.-	Rótulos de fs. 118 a 123, 149 a 154 y 180 a 185, corresponde desglosar de fs. 118 a 123. Prospectos de fs. 124 a 148, 155 a 179 y 186 a 210, corresponde desglosar de fs. 124 a 148.-

①

4



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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


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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO LKM S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.133 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días .....16.DIC.2011....., del mes de .....

Expediente N° 1-0047-0000-022797-07-3

DISPOSICIÓN N° **8 4 8 3**

js

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



Absolutamente Confiable

**PROYECTO DE ROTULO**

**TROGIL 25**

**TOPIRAMATO 25 mg**

**Comprimidos recubiertos**

*Industria Argentina*

*Venta bajo receta archivada*

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

TOPIRAMATO.....	25,00 mg
Lactosa monohidrato.....	15,00 mg
Lactosa supertab.....	9,50 mg
Celulosa microcristalina.....	70,00 mg
Croscarmelosa sódica.....	3,625 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	0,625 mg
Estearato de magnesio.....	1,250 mg
Opadry.....	3,75 mg
Óxido de hierro amarillo.....	0,011 mg

**CONSERVACION**

Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C. Mantener los comprimidos en el envase original.

**CONTENIDO**

\*2 comprimidos recubiertos

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas”**

**MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 54.133

LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico

Absolutamente Confiable

**LABORATORIO LKM S.A.**  
Artilleros 2436/38 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Dirección Técnica: Mario Malaspina – Farmacéutico  
Elaborado en: Santa Rosa 3676- San Fernando  
Av. Monroe 1378 – Capital Federal  
Virgilio 844/56- Capital Federal

Lote N°:

Vencimiento:

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

\*Nota: mismo texto para envases conteniendo 4, 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las tres últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

Fecha última revisión: octubre 2011

4)

  
LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

  
LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico



Absolutamente Confiable

**PROYECTO DE ROTULO**

**TROGIL 50**

**TOPIRAMATO 50 mg**

**Comprimidos recubiertos**

*Industria Argentina*

*Venta bajo receta archivada*

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

TOPIRAMATO.....	50,00 mg
Lactosa monohidrato.....	30,00 mg
Lactosa supertab.....	19,00 mg
Celulosa microcristalina.....	140,00 mg
Croscarmelosa sódica.....	7, 25 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	1,25 mg
Estearato de magnesio.....	2,50 mg
Opadry.....	7,5 mg
Óxido de hierro amarillo.....	0,059 mg

**CONSERVACION**

Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C. Mantener los comprimidos en el envase original.


**CONTENIDO**

\*2 comprimidos recubiertos

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas”**

**MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 54.133

  
LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

  
LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico





Absolutamente Confiable

**LABORATORIO LKM S.A.**  
Artilleros 2436/38 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Dirección Técnica: Mario Malaspina – Farmacéutico  
Elaborado en: Santa Rosa 3676- San Fernando  
Av. Monroe 1378 – Capital Federal  
Virgilio 844/56- Capital Federal

Lote Nº:

Vencimiento:

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

\*Nota: mismo texto para envases conteniendo 4, 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las tres últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

Fecha última revisión: octubre 2011

0

  
LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

  
LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico

6



Absolutamente Confiable

**PROYECTO DE ROTULO**

**TROGIL 100**

**TOPIRAMATO 100 mg**

**Comprimidos recubiertos**

*Industria Argentina*

*Venta bajo receta archivada*

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

TOPIRAMATO.....	100,00 mg
Lactosa monohidrato.....	60,00 mg
Lactosa supertab.....	38,00 mg
Celulosa microcristalina.....	280,00 mg
Croscarmelosa sódica.....	14,50 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	2,50 mg
Estearato de magnesio.....	5,00 mg
Opadry.....	15,00 mg
Óxido de hierro amarillo.....	0,325 mg

**CONSERVACION**

Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C. Mantener los comprimidos en el envase original.

**CONTENIDO**

\*2 comprimidos recubiertos

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas”**

**MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.133

LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico



8 4 8 3



Absolutamente Confiable

**LABORATORIO LKM S.A.**  
Artilleros 2436/38 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Dirección Técnica: Mario Malaspina – Farmacéutico  
Elaborado en: Santa Rosa 3676- San Fernando  
Av. Monroe 1378 – Capital Federal  
Virgilio 844/56- Capital Federal

Lote Nº:

Vencimiento:

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

\*Nota: mismo texto para envases conteniendo 4, 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las tres últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

Fecha última revisión: octubre 2011

4

LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico



Absolutamente Confiable

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**TROGIL 25  
TROGIL 50  
TROGIL 100  
TOPIRAMATO 25, 50 Y 100 mg  
Comprimidos recubiertos**

*Industria Argentina*

*Venta bajo receta archivada*

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**TROGIL 25**


Cada comprimido recubierto contiene:

- TOPIRAMATO.....25,00 mg
- Lactosa monohidrato.....15,00 mg
- Lactosa supertab.....9,50 mg
- Celulosa microcristalina.....70,00 mg
- Croscarmelosa sódica.....3,625 mg
- Dióxido de silicio coloidal.....0,625 mg
- Estearato de magnesio.....1,25 mg
- Opadry.....3,75 mg
- Óxido de hierro amarillo.....0,011 mg

**TROGIL 50**

Cada comprimido recubierto contiene:

- TOPIRAMATO.....50,00 mg
- Lactosa monohidrato.....30,00 mg
- Lactosa supertab.....19,00 mg
- Celulosa microcristalina.....140,00 mg
- Croscarmelosa sódica.....7,25 mg
- Dióxido de silicio coloidal.....1,25 mg
- Estearato de magnesio.....2,50 mg
- Opadry.....7,50 mg
- Oxido de hierro amarillo.....0,059 mg

  
LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

  
LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico

**TROGIL 100**

Cada comprimido recubierto contiene:

TOPIRAMATO.....	100,00 mg
Lactosa monohidrato.....	60,00 mg
Lactosa supertab.....	38,00 mg
Celulosa microcristalina.....	280,00 mg
Croscarmelosa sódica.....	14,50 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	2,50 mg
Opadry.....	15,00 mg
Oxido de hierro amarillo.....	0,325 mg

**CODIGO ATC**

N03AX11

**ACCION TERAPEUTICA**

Anticonvulsivante

**INDICACIONES TERAPEUTICAS**

**Monoterapia en epilepsia:** En pacientes de 10 años o mayores con crisis parciales o convulsiones tónico-clónicas.

La efectividad fue demostrada en estudios controlados en pacientes con epilepsia, que tenían 2 convulsiones en un período de 3 meses. La seguridad y efectividad en pacientes a los cuales se lo utilizó como monoterapia, que ya habían sido tratados con otros anticonvulsivantes no fueron establecidas en estudios controlados.

**Terapia adyuvante en epilepsia:** TROGIL está indicado como terapia adyuvante en pacientes adultos y pediátricos de edades entre 2 a 16 años con crisis parciales o crisis primarias tónico-clónicas, y en pacientes mayores de 2 años con convulsiones asociadas con síndrome de Lennox-Gastaut.

**Migraña:** Está indicado en adultos para la profilaxis de migraña. No se ha establecido su uso en migraña aguda.

**ACCIÓN FARMACOLOGICA**Mecanismo de acción

El topiramato es un agente antiepiléptico clasificado como un monosacárido sulfamato sustituido.

En estudios electrofisiológicos y bioquímicos realizados en neuronas cultivadas, han identificado 3 propiedades que pueden contribuir a la eficacia

LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico

*Absolutamente Confiable*

antiepiléptica del topiramato. Los potenciales de acción producidos repetitivamente por una despolarización sostenida de las neuronas, fueron bloqueados por el topiramato en forma dependiente del tiempo, lo cual sugiere una acción de bloqueo dependiente del estado del canal de sodio. El topiramato incrementó la frecuencia con la cual el  $\gamma$ -aminobutirato (GABA) activó a los GABA-receptores, y aumentó la habilidad del GABA para inducir un flujo de iones cloruro hacia las neuronas, sugiriendo que el topiramato intensifica la actividad de este neurotransmisor inhibitor.

Debido a que el perfil antiepiléptico del topiramato difiere marcadamente de las benzodiazepinas, puede entonces modular un subtipo de receptores GABA insensible a la benzodiazepina.

El topiramato antagonizó la capacidad del cainato para activar el subtipo de receptor para aminoácidos excitatorios (glutamato), Cainato/AMPA (ácido-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico).

Adicionalmente, el 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 no se cree que sea un elemento importante de la actividad antiepiléptica del topiramato. No se ha demostrado evidencia de tolerancia en humanos.

### Farmacocinética

*Absorción:* El topiramato se absorbe de manera rápida y casi completa con una biodisponibilidad del 80% que no se ve afectada por la comida. La Cmax ocurre a las 2 horas luego de la administración de una dosis de 400 mg por vía oral.

*Distribución:* La farmacocinética del topiramato es lineal con la depuración del plasma permaneciendo constante, y el área bajo la curva de concentración de plasma aumenta de manera proporcional a la dosis en un rango de 100 a 400 mg de dosis individuales en sujetos sanos. En el rango de las concentraciones sanguíneas que va de 0.5 a 250  $\mu\text{g/ml}$ , el topiramato se encuentra ligado entre 15 y 41% a las proteínas plasmáticas, porcentaje que disminuye a medida que la concentración plasmática aumenta. La unión a proteínas plasmáticas no se ve afectada por la carbamazepina y la fenitoína mientras que el valproato sódico en concentraciones plasmáticas de 500  $\mu\text{g/ml}$  (5 a 10 veces mayor a sus concentraciones terapéuticas) la disminuyó de 23% a 13%. Sin embargo, el topiramato no afecta la unión a proteínas del valproato sódico.

El volumen aparente medio de distribución ha sido determinado en 0.55-0.8 l/kg para dosis sencillas desde 100 a 1200 mg.

LABORATORIO LKM S.A.  
 Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
 Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
 Farmacéutico Zigmud Vegierski  
 Co-Director Técnico



Absolutamente Confiable

**Metabolismo y excreción:** El topiramato no se metaboliza extensamente (20%) en voluntarios sanos. El topiramato es metabolizado hasta 50% en pacientes que reciben terapia antiepiléptica paralela con inductores conocidos de enzimas metabolizantes de drogas. Seis metabolitos formados a partir de hidroxilación, hidrólisis y glucoronidación han sido aislados, caracterizados e identificados a partir del plasma, orina y heces en seres humanos. Dos metabolitos, que retuvieron la mayor parte de la estructura del topiramato fueron probados, encontrándose poca o ninguna actividad anticonvulsivante.

En seres humanos, la más importante vía de eliminación del topiramato intacto y sus metabolitos, es el riñón (80%). Existen evidencias de que el topiramato puede padecer reabsorción tubular renal debido a que en ratas la administración de probenecid (inhibidor de reabsorción tubular renal) produjo un aumento significativo en la eliminación renal de topiramato.

En forma general, la capacidad de depuración del plasma es de aproximadamente 20 a 30 ml/min en humanos después de una administración oral. Pacientes con función renal normal pueden tardar 4 a 8 días en alcanzar concentraciones en plasma de estado estacionario. La Cmax promedio, suministrando dosis orales múltiples, dos veces al día de 100 mg a sujetos sanos fue de 6.76 mcg/ml. Después de una administración de dosis múltiples de 50 a 100 mg de topiramato dos veces al día, la vida media de eliminación del plasma fue de aproximadamente 21 horas.

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

**Insuficiencia renal:** La depuración renal y del plasma del topiramato disminuye en pacientes con función renal deteriorada ( $Clcr \leq 60$  ml/min) y la depuración del plasma disminuye en pacientes con padecimiento renal en etapa terminal. En pacientes con insuficiencia renal moderada ( $Clcr$  de 30 a 69 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) la eliminación renal de topiramato se redujo en un 42% mientras que en pacientes con insuficiencia renal grave ( $Clcr < 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>), se redujo un 54%, ambos comparandolos con los individuos cuya función renal es normal ( $Clcr > 70$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>). debido a la reabsorción tubular significativa que posee el topiramato, no está claro si las disminuciones pueden generalizarse para todas las personas con insuficiencia renal. Algunas formas de enfermedad renal pueden afectar de manera distinta el índice de filtración glomerular y la reabsorción tubular renal trayendo como consecuencia un clearance de topiramato no precedido por el clearance de creatinina. Se recomienda por lo tanto que se administre la mitad de la dosis habitual al inicio y de

LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico

mantenimiento en pacientes que padecen insuficiencia renal moderada o grave.

*Hemodiálisis:* El topiramato se elimina efectivamente del plasma con hemodiálisis. Mediante la utilización de un procedimiento de alta eficiencia de diálisis, la depuración de topiramato fue alrededor de 120 ml/min con un flujo sanguíneo de 400 ml/min.

*Insuficiencia hepática:* La depuración plasmática de topiramato disminuye en pacientes con deterioro hepático moderado a severo.

*Pacientes de edad avanzada:* Debido a que los ancianos presentan una mayor frecuencia de deterioro de la función renal en comparación con las personas jóvenes (Clcr 20%), el clearance renal y plasmático de topiramato disminuyen un 21 y 19% respectivamente. De la misma manera, la vida media del topiramato aumenta alrededor de un 13% en comparación con los adultos jóvenes. La Cmax se alcanza entre 1 a 2 horas después de la administración tanto para ancianos como para jóvenes. La reducción del clearance de topiramato en pacientes de edad avanzada da como resultado un aumento de la concentración plasmática máxima (23%) y del AUC (25%). El ajuste de dosis se puede indicar en caso de que la insuficiencia renal sea evidente siendo necesaria la vigilancia de la función renal en pacientes ancianos.

*Género:* Existe un efecto del sexo sobre el volumen de distribución. Los valores para sujetos del género femenino son casi 50% de los correspondientes al sexo masculino lo cual se atribuye a un porcentaje más alto de grasa corporal en los pacientes y no tiene trascendencia clínica.

*Pacientes pediátricos (mas de 12 años de edad):* La farmacocinética del topiramato en niños, al igual que en los adultos que reciben terapia adyuvante es lineal con una depuración independiente de la dosis y de las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio incrementando en proporción a la dosis. Los niños, sin embargo, tienen una depuración más alta y vida media de eliminación más corta. Consecuentemente la concentración plasmática del topiramato para la misma dosis mg/kg puede ser más baja en niños comparada con los adultos. Al igual que en los adultos las enzimas hepáticas inducen la disminución de la concentración plasmática en estado de equilibrio de fármacos antiepilépticos.



LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada



LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico





Absolutamente Confiable

## DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

Para un control óptimo de las crisis, tanto en adultos como en niños, se recomienda iniciar la terapia con dosis bajas seguidas de una titulación para lograr una dosis efectiva. Se recomienda no partir los comprimidos. La vía de administración de TROGIL es oral. No es necesario monitorear las concentraciones plasmáticas del topiramato para optimizar la terapia con TROGIL. TROGIL puede tomarse sin considerar alimentos.

En algunas ocasiones la adición de TROGIL a fenitoína puede requerir de un ajuste de la dosis de fenitoína para alcanzar el óptimo resultado clínico. Puede requerirse ajustar la dosis de TROGIL a la adición o retiro de fenitoína y carbamazepina a terapia adjunta con topiramato.

### **Uso en monoterapia**

General: cuando se retiran otros medicamentos antiepilépticos concomitantes para alcanzar la monoterapia con TROGIL, se debe tener consideraciones para los efectos que esto puede tener en el control de la crisis. Se recomienda, por razones de seguridad, retirar gradualmente en una proporción aproximada de una tercera parte de la dosis del antiepiléptico concomitante cada 2 semanas. Cuando se retiran fármacos que inducen enzimas, los niveles de topiramato se incrementan. Se puede requerir disminuir la dosis de TROGIL si se indica clínicamente.

Adultos: se recomienda iniciar con una dosis de 25 mg cada noche por una semana. Después la dosis puede ser incrementada en intervalos de 1-2 semanas con incrementos de 25 ó 50 mg/día, en dos dosis divididas.

Si el paciente está indispuerto a tolerar el régimen de valoración, se pueden usar incrementos menores o intervalos más largos. El incremento de la dosis debe guiarse por los efectos clínicos. El rango de dosis inicial recomendada para monoterapia con TROGIL es 100 mg/día y la dosis diaria máxima recomendada es 500 mg. Algunos pacientes con formas refractarias de epilepsia han tolerado la monoterapia con topiramato a dosis de 1000 mg/día. Estas dosis recomendadas aplican a todos los adultos incluyendo pacientes de edad avanzada, sin antecedentes de enfermedad renal.

Niños: el tratamiento para niños de 2 años en adelante, se debe iniciar con 0.5 a 1 mg/kg por las noches durante la primera semana. Después la dosis se puede incrementar en intervalos de 1 o 2 semanas con incrementos de 0.5 a 1 mg/kg/día, administrados en 2 dosis divididas. Si el niño está indispuerto para tolerar el régimen de titulación, se pueden usar incrementos menores o intervalos más largos. Se debe guiar la dosis y la titulación de la dosis por

LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico



Absolutamente Confiable

evaluación clínica. El rango de dosis recomendada para iniciar la monoterapia con topiramato en niños de 2 años o más es 3 a 6 mg/kg/día. Niños en los que recientemente se diagnosticó crisis de inicio parcial recibieron dosis de hasta 500 mg/día.

Para la prevención de la cefalea migrañosa en adultos la dosis es de 100 mg/día administrada en dos dosis divididas. Esta dosis debe alcanzarse mediante el siguiente esquema de titulación:

	Dosis matinal	Dosis vespertina
Semana 1	-	25 mg
Semana 2	25 mg	25 mg
Semana 3	25 mg	50 mg
Semana 4	50 mg	50 mg

El esquema debe guiarse de acuerdo a la respuesta clínica del paciente por lo que cuando sea necesario, los intervalos entre ajustes de dosis podrán ser más prolongados.

### **Terapia adjunta**

Adultos: Se debe iniciar la terapia con TROGIL con 25-50 mg por la noche por una semana, subsecuentemente, a intervalos de una o dos semanas, la dosis debe ser incrementada en 25-50 mg/día y tomarse en dos dosis divididas. La valoración de la dosis se debe guiar por la evaluación clínica. Algunos pacientes pueden alcanzar la eficacia con una sola dosis al día. En estudios clínicos de terapia adjunta, 200 mg fueron efectivos siendo la dosis más baja estudiada. Por lo tanto, se considera la dosis mínima efectiva. La dosis usual diaria es 200-400 mg en dos dosis divididas. No se han estudiado las dosis diarias por encima de 1600 mg. Estas recomendaciones de dosificación aplican a todos los adultos incluyendo ancianos sin antecedentes de enfermedad renal.

Niños de 2 años en adelante: la dosis total recomendada de TROGIL como terapia adjunta es 5 a 9 mg/kg/día en dos dosis divididas. Se recomienda iniciar la terapia con 25 mg (o menos, basados en el rango de 1 a 3 mg/kg/día) cada noche durante la primera semana. Después la dosis será incrementada en intervalos de 1 a 2 semanas con incrementos de 1 a 3 mg/kg/día (en dos dosis divididas), para alcanzar la respuesta clínica óptima. El incremento de la dosificación debe guiarse por los efectos clínicos.

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

LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico

### **Uso en poblaciones especiales**

*Insuficiencia renal:* se recomienda reducir la dosis habitual para adultos a la mitad. Podrá necesitarse un mayor tiempo para alcanzar la dosis de estado estacionario.

*Paciente de edad avanzada (mayores de 65 años):* cuando sea evidente la insuficiencia renal podrá requerirse un ajuste de la dosis.

*Pacientes bajo hemodiálisis:* en una persona bajo hemodiálisis el topiramato se elimina a un flujo de 4 a 6 veces mayor. Por lo que en el caso de que los períodos de hemodiálisis sean prolongados, la concentración de topiramato en sangre puede caer por debajo de la requerida para mantener su efecto anticonvulsivante. Podrá ser necesario una dosis suplemento de topiramato en base a la duración de la diálisis, el índice de clearance del sistema de diálisis y el clearance renal efectivo del topiramato en el paciente que está siendo dializado.

*Insuficiencia hepática:* las concentraciones de topiramato pueden aumentar por un mecanismo aún no conocido.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, embarazo, lactancia, administración concomitante de alcohol y depresores del sistema nervioso central.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Acidosis metabólica:** Acidosis metabólica, hiperclorémica, sin anión gap (disminución en el bicarbonato sérico entre los rangos normales de referencias en ausencia de alcalosis respiratoria) está asociado al uso de topiramato. Esta acidosis está asociada con una pérdida de bicarbonato a nivel renal causada por inhibición de la anhidrasa carbónica. Este desbalance hidroelectrolítico fue observado con el uso de topiramato en estudios controlados con placebo. Generalmente, el topiramato genera acidosis metabólica tempranamente en el tratamiento, pero puede ser causado en cualquier parte del tratamiento. El descenso de bicarbonato generalmente es medio-moderado (en promedio 4 mEq/L en dosis de 400 mg diarios en adultos y aproximadamente 6 mg/kg/día en pacientes pediátricos); raramente, algunos pacientes han disminuido 10 mEq/L. Condiciones o terapias que predisponen a la acidosis (como enfermedad renal, desórdenes respiratorios severos, estatus epiléptico, diarrea,

LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico



Absolutamente Confiable

cirugía, dieta cetogénica o drogas). Quizás adicionar bicarbonato disminuya el efecto del topiramato.

En adultos, la incidencia de emergencia en el descenso de bicarbonato (<20 mEq/L) en estudios controlados para adyuvancia en epilepsia fue de 32% para 400 mg/diarios, y 1% para placebo. Acidosis metabólica fue observada con dosis menores a 50 mg/día. La incidencia de tratamiento de emergencia para reposición de bicarbonato en adultos con epilepsia fue de 15% para la monoterapia con 50 mg/día y 25% para 400 mg/día. La incidencia de marcada anormalidad en el bicarbonato sérico <17 mEq/L y >5 mEq/L en la terapia adyuvante fue de 3% par 400 mg/día y 0% para placebo y en los trabajos de monoterapia fue de 1% para 50 mg/día y 7% para 400 mg/día. Los niveles de bicarbonato no fueron sistemáticamente evaluados para dosis superiores a 400 mg/día.

En pacientes pediátricos (<16 años), la incidencia de emergencias por descenso de bicarbonato sérico en estudios controlados con placebo para tratamiento adyuvante en el síndrome de Lennox-Gastaut o crisis parciales fue de 67% para topiramato, y 10% para placebo. La incidencia de marcada anormalidad en el descenso de bicarbonato sérico (<17 mEq/L y > 5 mEq/L) fue de 11% para topiramato y 0% para placebo. Fueron reportados casos de severa acidosis en pacientes menores de 5 meses de edad, especialmente a dosis de 5 mg/kg/día.

Si bien su uso no se encuentra aprobado en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad que padecen crisis epilépticas de inicio parcial, se realizó un ensayo controlado que arrojó como resultado una mayor acidosis metabólica de mayor magnitud que la observada para pacientes pediátricos mayores y adultos. La diferencia promedio del tratamiento (25 mg/kg/día topiramato-placebo) fue de -5.9 mEq/L para bicarbonato. La incidencia de acidosis metabólica fue de 0% para placebo, 30% para 5 mg/kg/día y 50% para 15 mg/kg/día y 45% para 25 mg/kg/día.

En pacientes pediátricos (10 a 16 años) la incidencia de disminuciones persistentes que surgen con el tratamiento de bicarbonato sérico en ensayos clínicos controlados por placebo para los casos de monoterapia que utiliza el topiramato para epilepsia fue de 7% para 50 mg/día y 20% para 400 mg/día. La incidencia de una marcada anormalidad en el descenso de bicarbonato fue (descenso valor absoluto entre <17 mEq/L y > 5 mEq/L con respecto al pre tratamiento) en este trabajo fue de 4% para 50 mg/día y 4% para 400 mg/día.

  
LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

  
LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico



*Absolutamente Confiable*

La incidencia de descenso en el bicarbonato en profilaxis de migraña, en adultos, en estudios controlados con placebo fue de 44% para dosis de 200 mg/día, 39% para 10 mg/día, 23% para 50 mg/día y 7% para placebo. La incidencia de marcada anormalidad en los valores de bicarbonato sérico en este trabajo fue de 11% para 200 mg/día, 9% para 10 mg/día, 2% para 50 mg/día y >1% para placebo.

Algunas manifestaciones de acidosis metabólica aguda y crónica pueden ser: hiperventilación, síntomas no específicos como fatiga y anorexia, hasta arritmia o estupor. La acidosis metabólica crónica aumenta el riesgo de nefrolitiasis como así también osteomalacia y osteoporosis con aumento del riesgo de fracturas. En pacientes pediátricos la acidosis crónica puede disminuir el crecimiento. El efecto del topiramato en el crecimiento óseo no fue investigado. Determinaciones de bicarbonato sérico son recomendadas con el uso de topiramato. Si aparece acidosis metabólica se debe tener presente discontinuar el tratamiento con topiramato. Si se decide continuar el tratamiento se debe evaluar una reposición de sustancias alcalinas.

**Miopía aguda y glaucoma de ángulo estrecho:** Un síndrome de miopía aguda y glaucoma de ángulo estrecho fue observado con el uso de topiramato. El síndrome consiste en reducción del campo visual y dolor ocular. Los hallazgos oftálmicos incluyen miopía, derrame de cámara anterior, hipertermia ocular, e incremento en la presión ocular. Midriasis ocular puede estar o no presente. Este síndrome puede ser asociado con derrame supraciliar y desplazamiento de los lentes y el iris, con glaucoma de ángulo estrecho. Los síntomas comienzan típicamente luego de 1 mes de tratamiento. Esto se da en personas mayores de 40 años, aunque se han reportado algunos casos en niños. La elevación de la presión ocular puede ocasionar daños irreversibles incluyendo ceguera permanente.

Para revertir los síntomas el tratamiento debe discontinuarse lo antes posible de acuerdo al criterio del médico tratante y utilizando medidas para reducir la presión ocular.

**Hipertermia y oligohidrosis:** Oligohidrosis, que infrecuentemente resulta en hospitalización, fueron reportadas con el uso de topiramato. Descenso de la transpiración y elevación de la temperatura corporal caracterizaban estos casos. Algunos de estos casos coincidían con exposición ambiental a temperaturas elevadas. La mayoría de los pacientes fueron pacientes pediátricos tratados con topiramato. Estos pacientes deben ser monitoreados

LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico

en lo que se refiere a descenso de la transpiración o aumento de la temperatura corporal, especialmente en climas calientes. Deberá utilizarse TROGIL con precaución en combinación con drogas que puedan predisponer a los pacientes a trastornos relacionados con el calor dentro de las cuales se incluye a otros inhibidores de la anhidrasa carbónica y medicamentos con actividad colinérgica.

**Discontinuación:** Los tratamientos con antiepilépticos, incluyendo topiramato deben ser discontinuados gradualmente, para minimizar el riesgo de convulsiones

**Ideación y comportamiento suicida:** El uso de fármacos antiepilépticos como el topiramato aumentan el riesgo de ideas o comportamientos suicidas por lo que los pacientes que se encuentren bajo tratamiento con dichas drogas deberán ser vigilados ante un empeoramiento de la depresión, ideas o comportamientos suicidas así como ante cualquier cambio inusual en el humor o comportamiento.

Los resultados de ensayos clínicos de aproximadamente 12 semanas de duración realizados con 11 medicamentos antiepilépticos diferentes demostraron que los pacientes que recibieron una de estas drogas tuvieron aproximadamente el doble de riesgo de ideación o comportamiento suicida en comparación con los pacientes que recibieron placebo. El índice de incidencia estimado de ideación o comportamiento suicida para los pacientes tratados con antiepilépticos fue de 0.43% a diferencia de los tratados con placebo cuya incidencia fue del 0.24%. Se registraron cuatro suicidios en los pacientes tratados con la droga en estudio mientras que no se observó ningún suicidio entre los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, debido a que el número es demasiado bajo no se puede sacar una conclusión acerca del efecto del fármaco sobre el suicidio. El aumento del riesgo de ideación o comportamiento suicida se observó en la primera semana de tratamiento con el fármaco antiepiléptico y se mantuvo durante todo el tratamiento. Debido a que los ensayos no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se puede concluir que dicho aumento del riesgo prevalezca más allá de las 24 semanas. El aumento del riesgo no varió mucho en base a la edad.

Al momento de prescribir TROGIL deberá equilibrarse el riesgo de ideas o comportamiento suicida con el riesgo que trae la enfermedad sin tratamiento. Tanto la epilepsia como otras enfermedades para las cuales se prescribe antiepilépticos se encuentran asociadas con morbilidad y

LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico



Absolutamente Confiable



mortalidad y aumento del riesgo de comportamiento o ideas suicidas. El médico tratante deberá considerar si la aparición de estos síntomas pueden deberse a la enfermedad que se está tratando. Tanto los pacientes como sus médicos y familiares deberán estar alertas ante la aparición o empeoramiento de ideas o comportamiento suicidas así como ante síntomas de depresión, cambios inusuales en el humor o comportamiento y reportarlo de inmediato a su médico.


**Eventos adversos cognitivos/psiquiátricos:** Eventos adversos asociados con el uso de topiramato en sistema nervioso central fueron observados en los dos estudios clínicos tanto en epilepsia como en migraña. En adultos, los de mayor frecuencia fueron clasificados en tres categorías: 1) disfunción cognitiva (confusión, enlentecimiento psicomotor, dificultad en la cognitiva/atención, dificultad con la memoria, dificultad en el diálogo), 2) conducta inapropiada, problemas de humor, 3) somnolencia y fatiga.

#### Pacientes adultos

**Disfunción cognitiva:** La mayoría de los eventos adversos reportados relacionados con los cognitivo fueron de leves a moderadas en gravedad observándose generalmente como casos aislados. Mayores frecuencias de estos eventos se relacionan con un índice de titulación rápida y dosis iniciales altas. Muchas de estas reacciones contribuyeron a la interrupción del tratamiento.

En dosis de 100-200 mg/día usadas para el tratamiento de epilepsia, la proporción de pacientes que experimentaron eventos adversos cognitivos fue 42% para 200 mg/día, 41% para 400 mg/día, 52% para 600 mg/día, 56% para 800 mg/día y 1000 mg/día, y 14% para placebo. Estas reacciones adversas relacionadas con la dosis comenzaron con una frecuencia similar tanto durante la titulación como en la fase de mantenimiento, si bien en algunos pacientes, estos eventos se iniciaron durante la fase de titulación y continuaron en la etapa de mantenimiento. Algunos pacientes que experimentaron una o más reacciones adversas en la etapa de titulación tuvieron una recurrencia de éstas relacionada con la dosis durante la etapa de mantenimiento.

En el estudio clínico controlado como monoterapia en epilepsia, la proporción de pacientes que experimentaron uno o más defectos cognitivos fue de 19% para topiramato en dosis de 50 mg/día y del 26% para dosis de 400 mg/día.



LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
ApoDERADA



LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico



Absolutamente Confiable



En el estudio clínico controlado en profilaxis de migraña por 6 meses, utilizando un régimen de titulación mas lento (aumentos de 25 mg/día por semana), la proporción de pacientes que manifestó defectos cognitivos fue de 19% para 50 mg/día, 22% para 100 mg/día, 28% para 200 mg/día y 10% para placebo. Estas reacciones adversas relacionadas con la dosis comenzaron desde la titulación de la droga y persistieron en el tratamiento de mantenimiento. Una porción relativamente pequeña de pacientes experimentaron más de un evento adverso en la esfera cognitiva. Las reacciones adversas cognitivas mas frecuentes que se observaron juntas fueron dificultad para memorizar junto con dificultades con la concentración/atención junto con problemas de lenguaje.

**Psiquiatría/disturbio de conducta:** Psiquiatría/disturbio de conducta (depresión o problemas de humor) fueron eventos relacionados con la dosis en estudios de epilepsia y migraña. Se registró un caso de suicidio en un paciente bipolar.

**Somnolencia y fatiga:** La somnolencia y la fatiga fueron los eventos adversos mas frecuentes registrados en los estudios clínicos controlados con topiramato. En el tratamiento adyuvante de epilepsia no hubo diferencias significativas en la incidencia de somnolencia entre las dosis de 200 mg/día y 1000 mg/día. Pero la incidencia de fatiga fue dosis dependiente y aumentaba en incidencia por encima de 400 mg/día.

En el caso de monoterapia con topiramato para la epilepsia, la frecuencia de somnolencia no fue dosis dependiente para la dosis de 50 mg/día y de 400 mg/día y la frecuencia de cuadros de fatiga fue similar para ambas dosis. Para pacientes con migraña, tanto los casos de fatiga como de somnolencia estaban relacionados con la dosis siendo mas comunes en la fase de titulación. Eventos no específicos del SNC que se observaron con frecuencia para el topiramato en epilepsia fueron mareos y ataxia.

#### Pacientes pediátricos

En estudios clínicos doble ciego en terapia adyuvante y monoterapia en epilepsia, la incidencia de eventos adversos cognitivos/neuropsiquiátricos fue generalmente menor que la observada en adultos. Estos eventos incluyeron: enlentecimiento psicomotor, dificultad de concentración/atención, trastornos del habla/problemas relacionados con el habla y problemas de lenguaje. El evento adverso más frecuente observado en el estudio doble ciego fue somnolencia y fatiga.

LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico



Los eventos adversos mas frecuentemente observados en pacientes pediátricos a dosis de 50 mg/día y 400 mg/día fueron cefalea, vértigo, anorexia y somnolencia.


Ningún paciente discontinuó el tratamiento a raíz de algún evento adverso en los ensayos de doble ciego en terapia adyuvante de epilepsia. El evento adverso mas comúnmente asociado con discontinuación de terapia fue dificultad con la concentración/atención, ocurrido con dosis de 400 mg/día.

**Hiperamonemia y encefalopatía (con o sin uso concomitante de ácido valproico):** Se registró hiperamonemia en estudios clínicos realizados con adolescentes de 12 a 16 años de edad los cuales recibieron en monoterapia topiramato para la profilaxis de la migraña (22% placebo, 26% dosis de 50 mg/día y 41% para 100 mg/día) así como en estudios con pacientes pediátricos de 1 a 24 meses que recibieron topiramato en terapia adyuvante para la epilepsia de inicio parcial (8% placebo, 10% para 5 mg/kg/día, 0% para 15 mg/kg/día, 9% para 25 mg/kg/día). El topiramato no se encuentra aprobado para su uso en monoterapia en la profilaxis de migraña en pacientes adolescentes y en el tratamiento adyuvante de las crisis epilépticas de inicio parcial en pacientes pediátricos menores de 2 años.

La hiperamonemia asociada al uso de topiramato se observó con o sin encefalopatía en ensayos controlados con placebo así como en un ensayo de extensión a carátula abierta. Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica incluyen alteraciones agudas en el nivel de consciencia y/o función cognitiva con letargo o vómitos. Se observó también hiperamonemia con o sin encefalopatía en informes post-marketing en pacientes que están tomando topiramato sin administración concomitante de ácido valproico.

Se ha asociado hiperamonemia con o sin encefalopatía con la administración concomitante de topiramato y ácido valproico. Los síntomas de la hiperamonemia disminuyen con la interrupción de la administración de cualquier fármaco que pueda causarla.

Aquellos pacientes con defectos innatos del metabolismo o actividad hepática mitocondrial reducida corren mayor riesgo de hiperamonemia con o sin encefalopatía. El tratamiento con topiramato solo o de manera concomitante con ácido valproico puede exacerbar los defectos existentes o descubrir deficiencias en personas susceptibles.



LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada



LABORATORIO LKM S.A.  
Farmaceutico Zigmud Vegierski  
Co. Director Técnico

Deberá medirse el nivel de amoníaco y considerarse la encefalopatía hiperamonémica en los pacientes que desarrollen letargo inexplicable, vómitos o cambios en el estado mental asociado con cualquier tratamiento con topiramato.

**Nefrolitiasis:** Algunos pacientes, especialmente aquellos con predisposición a la nefrolitiasis, pueden estar en riesgo de formación de cálculos renales. La frecuencia de formación de cálculos renales entre pacientes tratados con topiramato es mayor para los hombres.

La formación de cálculos renales durante el tratamiento con topiramato puede deberse a que éste es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que al reducir la excreción del citrato urinario y aumentar el pH urinario puede promover la formación de cálculos. El uso concomitante de TROGIL con otro fármaco capaz de causar acidosis metabólica o el consumo de una dieta cetogénica puede crear un ambiente fisiológico que aumente el riesgo de formación de cálculos renales, por lo tanto, debe evitarse.

Los factores de riesgo para nefrolitiasis incluyen principalmente formación de cálculos, historia familiar de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos riesgos puede realmente predecir la formación de cálculos durante el tratamiento con topiramato. Se recomienda tener una hidratación adecuada para reducir el riesgo.

**Suplementos alimenticios:** Se deben considerar suplementos dietéticos o incrementar la ingesta de alimentos si el paciente está perdiendo peso durante este tratamiento.

**Efectos sobre la habilidad para usar o manejar maquinarias:** Al igual que otros medicamentos antiepilépticos, TROGIL actúa sobre el SNC y puede producir somnolencia, mareo u otro síntoma relacionado. Estos eventos adversos de intensidad leve o moderada pueden ser potencialmente peligrosos si el paciente maneja un vehículo u opera maquinarias, particularmente hasta que el paciente se acostumbre a los efectos del medicamento.

**Parestesia:** Un efecto frecuente asociado al uso de topiramato es la parestesia caracterizada por una sensación de hormigueo en las extremidades debido al efecto inhibitor del topiramato sobre la anhidrasa carbónica. Este efecto se observó en monoterapia en la epilepsia y en la profilaxis de la migraña; y en la terapia adyuvante de epilepsia. La parestesia no derivó en la interrupción del tratamiento.

LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico

Absolutamente Confiable

**Control: test de laboratorio:** Se asoció la administración de topiramato con cambios en varios analitos de laboratorio clínico en estudios aleatorios, a doble ciego y controlados por placebo. Uno de los efectos observados es la acidosis metabólica hiperclorémica sin hiato aniónico debido a una reducción del bicarbonato sérico y un aumento del cloruro sérico por lo que se recomienda medir el bicarbonato sérico en línea basal y de manera periódica durante el tratamiento con topiramato. A su vez se observó una reducción de fósforo sérico, aumento de la fosfatasa alcalina y reducción del potasio sérico. La relevancia clínica de estas anomalías aun no se ha establecido.

En un estudio clínico con pacientes pediátricos menores de 2 años de edad que recibieron topiramato como terapia adyuvante para crisis epilépticas de inicio parcial se observaron cambios en varios resultados de laboratorios clínicos tales como: aumento de creatinina, BUN, fosfatasa alcalina, proteína total, recuento total de eosinófilos y disminución del potasio.

### Uso en poblaciones especiales

#### Embarazo

*Efectos teratogénicos. Categoría D:* Los niños expuestos a topiramato *in utero* corren mayor riesgo de desarrollar labio leporino y/o paladar hendido. En estudios en los que se les administró topiramato en dosis relevantes clínicamente a animales preñadas se registraron malformaciones estructurales dentro de las cuales se incluyen defectos craneofaciales y pesos fetales reducidos en las crías. TROGIL podrá ser utilizado en el embarazo sólo si los beneficios superan al riesgo potencial para el feto. Si la mujer utilizara topiramato durante el embarazo o quedara embarazada durante el tratamiento deberá advertírsele sobre el potencial riesgo que representa la administración del fármaco para el feto.

El tratamiento con topiramato puede producir acidosis metabólica, la cual no se ha estudiado durante el embarazo. No obstante se sabe que en el embarazo la acidosis metabólica puede producir una disminución del crecimiento fetal, en la oxigenación fetal y muerte del feto; puede llegar a afectar la habilidad del feto de tolerar el trabajo de parto. Las embarazadas deberán ser vigiladas en caso de acidosis metabólica y recibir tratamiento como si no estuvieran embarazadas. Debe vigilarse también a los recién nacidos de madres que recibieron topiramato en caso de observarse acidosis metabólica dada la transferencia de topiramato al feto y el posible caso de acidosis metabólica transitoria luego del nacimiento.



LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada



LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico



Absolutamente Confiable



### Trabajo de parto

El efecto de TROGIL sobre el trabajo de parto y alumbramiento en humanos no se ha establecido. No obstante, el topiramato puede provocar una acidosis metabólica en la madre y/o en el feto que puede afectar la habilidad del feto de resistir el trabajo de parto.

### Lactancia

Datos obtenidos a partir de 5 niños en etapa de lactancia que estuvieron expuestos a topiramato mostraron niveles plasmáticos del 10-20% del nivel plasmático de la madre. Se desconoce el efecto de esta exposición por lo que debe tenerse precaución cuando se administre topiramato a mujeres que se encuentren amamantando.

### Pacientes con falla renal

El topiramato deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal ya que el clearance del mismo puede reducirse.

### Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con falla hepática se debe administrar topiramato con precaución al igual que cuando la depuración de topiramato pueda estar disminuida.

### **Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**

La exposición extensa y prolongada de ratones, ratas, perros y conejos a topiramato fue bien tolerada. Los efectos teratogénicos observados en ratas y conejos fueron similares a los observados con los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los cuales no se han asociado con malformaciones en seres humanos. Al igual que otras drogas antiepilépticas, topiramato fue teratogénico en ratones, ratas y conejos. En una batería de ensayos mutagénicos *in vitro* e *in vivo*, el topiramato no mostró potencial genotóxico.

Se administró dosis de 20, 75 y 300 mg/kg en la dieta durante 21 meses a ratones y se observó un aumento de tumores de vejiga. En los ratones que recibieron 300 mg/kg de topiramato, la incidencia fue estadísticamente significativa y se relacionó con la aparición de un tumor en el músculo liso considerado único desde el punto de vista histomorfológico. La dosis de 300 mg/kg representó aproximadamente de 0.5 a 1 veces la exposición en estado estacionario medida en pacientes a los que se les administró topiramato en monoterapia en dosis de 400 mg y de 1.5 a 2 veces la exposición a topiramato

LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico

Absolutamente Confiable

en estado estacionario en pacientes a los que se les administró dosis de 400 mg de topiramato concomitantemente con fenitoína. Sin embargo, este hallazgo posee una importancia incierta debido a que no se observó en ratas evidencia de carcinogenicidad luego de una administración oral durante 2 años de topiramato 120 mg/kg (3 veces la dosis recomendada en humanos sobre una base de  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

Cuando el topiramato fue evaluado mediante una batería de ensayos tanto *in vivo* como *in vitro*, no mostró genotoxicidad. Tanto en el test de Ames como en el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón, el topiramato no resultó mutagénico; tampoco produjo un aumento en la síntesis no programa de ADN *in vitro* en hepatocitos de ratas ni en las aberraciones cromosomales *in vitro* en linfocitos humanos o en la médula ósea de ratas *in vivo*.

Tanto la fertilidad de ratas hembras como machos no se vio afectada con dosis de topiramato de hasta 100 mg/kg equivalente a 2.5 veces la dosis recomendada en humanos sobre una base de  $\text{mg}/\text{m}^2$ .

#### Interacciones medicamentosas

Estudios realizados *in vitro* no mostró una inhibición por parte del topiramato de las siguientes isoenzimas del citocromo P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1. Sí mostró un efecto débilmente inhibitor sobre CYP2C19 y débilmente inductor de CYP3A4.

Otros fármacos antiepilépticos: La adición de topiramato a otros medicamentos antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital y primidona) no tiene efecto en sus concentraciones plasmáticas en estado estable, excepto en el paciente ocasional, donde la adición de topiramato a la fenitoína puede conducir a un aumento en las concentraciones en plasma de la fenitoína. Esto es posiblemente debido a la inhibición de una isoforma polimórfica de la enzima específica (CYP2CMEPh). En consecuencia, en los pacientes bajo tratamiento con dicha droga que muestren signos de toxicidad, deben monitorearse los niveles de fenitoína. La fenitoína y la carbamazepina disminuyen las concentraciones de topiramato en plasma. La adición o el retiro de fenitoína o carbamazepina a la terapia con topiramato, puede requerir un ajuste en la dosis de este último, lo cual debe realizarse mediante seguimiento del efecto clínico. La adición o el retiro de ácido valproico no producen cambios clínicamente significativos en las concentraciones de topiramato en plasma, y por lo tanto, no requiere de un ajuste en la dosificación del topiramato. La administración concomitante de topiramato y ácido valproico puede producir hiperamonemia con o sin encefalopatía.

LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Ratowicz  
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico

Absolutamente Confiable

Digoxina: En un estudio con dosis sencillas, el área bajo la curva de concentración en plasma de digoxina (AUC) decreció en un 12% debido a la administración paralela con topiramato. La relevancia clínica a esta observación aún no ha sido establecida. Cuando se adiciona o retira el topiramato en pacientes bajo terapia con digoxina debe prestarse particular atención al monitoreo de rutina de digoxina en suero.

Depresores del SNC: La administración simultánea de topiramato y alcohol u otros medicamentos depresores del SNC no ha sido evaluado en estudios clínicos. Se recomienda no emplear TROGIL paralelamente con alcohol y otras drogas depresoras del SNC dado que el topiramato puede producir depresión del SNC así como eventos adversos cognitivos y/o neuropsiquiátricos.


Anticonceptivos orales: En estudios de interacción con anticonceptivos orales utilizando un producto combinado de noretindona y etinilestradiol, topiramato no afectó significativamente la depuración oral a la noretindona ni al etinilestradiol; sin embargo, la depuración plasmática del componente estrogénico aumentó significativamente. En consecuencia, la eficacia de anticonceptivos orales de baja dosis (ej 20 mcg) puede verse reducida en esta situación. Debe solicitarse a las pacientes bajo administración de anticonceptivos orales que reporten cualquier alteración en sus patrones de sangrado.

Metformina: Debido a que durante el uso de topiramato puede presentarse acidosis metabólica, el uso de metformina está contraindicado.

Litio: En los tratamientos con dosis de 200 mg/día de topiramato, los niveles plasmáticos de litio no se vieron afectados mientras que sí se observó un aumento de la exposición sistémica al litio (27% para C<sub>max</sub> y 26% para el AUC) cuando se administró una dosis de 600 mg/día. Deberán monitorearse los niveles plasmáticos de litio cuando se lo coadministra con dosis elevadas de topiramato.

Haloperidol: No se han observado alteraciones en los niveles séricos de haloperidol al utilizarlo conjuntamente con topiramato.

Otros inhibidores de la anhidrasa carbónica: Cuando se administra topiramato (inhibidor de la anhidrasa carbónica) con otro inhibidor de la anhidrasa carbónica como ser la zonisamida, la acetazolamida o diclorfenamida, puede ocurrir que aumenta la gravedad de la acidosis metabólica así como el riesgo de formación de cálculos renales. Deberá vigilarse al paciente en caso de que se presente o empeore la acidosis metabólica.



LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada



LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico

Absolutamente Confiable

Hidroclorotiazida: Cuando a la administración de topiramato (96 mg cada 12 horas) se adiciona hidroclorotiazida (25 mg cada 24 horas) se observa un aumento en la C<sub>max</sub> y AUC del topiramato de un 27% y 29% respectivamente. La relevancia clínica de este cambio no se conoce. La adición de hidroclorotiazida al tratamiento con topiramato puede llegar a requerir un ajuste de la dosis del topiramato. Cuando se coadministró topiramato e hidroclorotiazida, se observó una mayor disminución en el potasio sérico en comparación con la administración de ambos fármacos por separado.

Amitriptilina: Algunos pacientes pueden llegar a experimentar un aumento significativo en los niveles plasmáticos de amitriptilina cuando se la coadministra con topiramato. El ajuste en la dosificación de la amitriptilina deberá realizarse en base a la respuesta clínica y no en base a los niveles plasmáticos.

Diltiazem: Cuando se coadministró diltiazem en dosis de 240 mg con topiramato 150 mg/día se observaron reducciones del 10% en la C<sub>max</sub> y del 25% del AUC del diltiazem, del 27% en la C<sub>max</sub> y 18% del AUC del desacetil diltiazem y ningún efecto sobre el N-desmetil diltiazem. La coadministración también dio como resultado un aumento del 16% en la C<sub>max</sub> y del 19% en el AUC del topiramato.

## REACCIONES ADVERSAS

Debido a que el topiramato ha sido más frecuentemente co-administrado con otros agentes antiepilépticos, no es posible determinar cuáles agentes, de haberlos, están asociados con los efectos adversos.

**En monoterapia para epilepsia**: Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en ensayos controlados en adultos para el grupo de dosis de 400 mg/día de topiramato y con un índice mayor que el del grupo de dosis de 50 mg/día fueron: parestesia, pérdida de peso, somnolencia, anorexia, mareos y problemas de memoria.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en ensayos controlados con niños de 10 a 16 años para el grupo que recibió 400 mg/día de topiramato y con un índice mayor que el del grupo que recibió 50 mg/día fueron: pérdida de peso, infección del tracto respiratorio superior, parestesia, anorexia, diarrea y problemas de humor.



LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada



LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico



*Absolutamente Confiable*

Alrededor del 21% de los pacientes adultos del grupo de 400 mg/día de topiramato discontinuaron la terapia debido a las reacciones adversas, en especial depresión, insomnio, problemas de memoria, somnolencia, parestesia, lentitud psicomotora, mareos y náuseas. En el caso de los pacientes pediátricos el 12% de los que recibieron 400 mg/día de topiramato interrumpió la terapia debido principalmente a la dificultad para concentrarse y prestar atención.

**Terapia adyuvante en epilepsia:** En ensayos controlados en adultos con crisis convulsivas de inicio parcial, crisis primarias tónico-clónicas generalizadas, o síndrome epiléptico Lennox-Gastaut que recibieron dosis de 200 a 400 mg/día de topiramato, las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia y que no estaban relacionadas con la dosis fueron mareos, somnolencia, ataxia, trastornos del habla y problemas relacionados con el habla, lentitud psicomotora, visión anormal, problemas de memoria, parestesia y diplopía. Las reacciones adversas mas frecuentes relacionadas con la dosis que se observaron a 200-1000 mg/día fueron: fatiga, nerviosismo, dificultades con la concentración/atención, confusión, depresión, anorexia, problemas del lenguaje, ansiedad, problemas de humor y pérdida de peso.

En ensayos controlados en pacientes pediátricos con crisis convulsivas de inicio parcial, crisis primarias tónico-clónicas generalizadas o síndrome epiléptico Lennox-Gastaut que recibieron dosis de 5 a 9 mg/kg/día topiramato, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron: fatiga, somnolencia, anorexia, nerviosismo, dificultades con la concentración/atención, problemas de memoria, agresividad y pérdida de peso.

Aproximadamente el 11% de los pacientes adultos que recibieron entre 200 a 400 mg/día de topiramato como tratamiento adyuvante interrumpieron la administración debido a las reacciones adversas principalmente somnolencia, mareos, ansiedad, dificultad en la concentración/atención, fatiga y parestesia. El porcentaje aumentó con las dosis de 400 mg/día.

Ningún paciente pediátrico interrumpió el tratamiento adyuvante con topiramato de 5 a 9 mg/kg/día debido a las reacciones adversas.

En un estudio realizado con 1757 pacientes adultos con epilepsia, el 28% de los que recibieron topiramato en dosis de 200 a 1600 mg/día discontinuaron el tratamiento debido a las siguientes reacciones adversas: lentitud psicomotora, problemas de memoria, fatiga, confusión, somnolencia, dificultad en la concentración/atención, anorexia, depresión, mareos, pérdida de peso, nerviosismo, ataxia y parestesia. En otro estudio realizado con 310

LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico



Absolutamente Confiable

pacientes pediátricos que recibieron topiramato en dosis de hasta 30 mg/kg/día, el 11% discontinuó el tratamiento debido a las siguientes reacciones adversas: convulsiones agravadas, dificultad en la concentración/atención, problemas de lenguaje, trastorno de la personalidad y somnolencia.

**Otras reacciones adversas observadas en ensayos a doble ciego en terapia adyuvante para casos de epilepsia:** En ensayos controlados con placebo realizados con pacientes adultos con epilepsia que recibieron de 200 a 400 mg/día de topiramato se observaron las siguientes reacciones adversas en más de 1% de los pacientes con una frecuencia igual o mayor en comparación con el grupo placebo: cefaleas, heridas, ansiedad, rash, dolor, aumento de la gravedad de las crisis epilépticas, tos, fiebre, diarrea, vómitos, debilidad muscular, insomnio, trastorno de la personalidad, dismenorrea, infección del tracto respiratorio superior y dolor ocular.

#### **Otras reacciones adversas**

##### Trastornos del sistema nervioso autónomo

*Poco frecuente:* vasodilatación

##### Cuerpo en su totalidad

*Frecuente:* síncope

*Poco frecuente:* agrandamiento de abdomen

*Raro:* intolerancia al alcohol

##### Trastornos cardiovasculares generales

*Poco frecuentes:* hipotensión, hipotensión postural, angina pectoris.

##### Trastornos del sistema nervioso central y periférico:

*Poco frecuentes:* neuropatía, apraxia, hiperestesia, disquinesia, disfonía, escotoma, ptosis, distonía, defecto del campo visual, encefalopatía, EEG anormal.

*Raras:* lesión neuronal motora superior, síndrome cerebelar, tongue.

##### Trastornos del sistema gastrointestinal

*Poco frecuentes:* hemorroides, estomatitis, melena, gastritis, esofagitis.

*Raras:* edema de lengua.

##### Trastornos del ritmo cardíaco

*Poco frecuentes:* bloqueo auriculoventricular.

##### Trastornos del sistema hepático y biliar

*Poco frecuentes:* aumento de SGPT, aumento de SGOT.

LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico

Trastornos metabólicos y nutricionales

*Poco frecuentes:* deshidratación, hipocalcemia, hiperlipemia, hiperglucemia, xeroftalmia, diabetes mellitus.

*Raras:* hipematremia, hiponatremia, hipocolesterolemia, aumento de creatinina.

Trastornos del sistema musculoesquelético

*Frecuente:* artralgia.

*Poco frecuentes:* artrosis.

Neoplasmas

*Poco frecuentes:* trombocitemia.

*Raras:* policitemia.

Trastornos plaquetarios, de hemorragia y de coagulación

*Poco frecuentes:* sangrado de las encías, embolismo pulmonar.

Trastornos psiquiátricos

*Frecuentes:* impotencia, alucinaciones, psicosis, intento de suicidio.

*Poco frecuentes:* euforia, reacción paranoica, ideas delirantes, paranoia, delirio, sueños anormales.

*Raras:* aumento de la libido, reacción maníaca.

Trastornos de los glóbulos rojos

*Frecuentes:* anemia.

*Raras:* depresión de la médula ósea, pancitopenia.

Trastornos reproductivos en hombres

*Poco frecuentes:* problemas de eyaculación, secreción del seno.

Trastornos de la piel y faneras

*Poco frecuentes:* urticaria, reacción a la fotosensibilidad, textura anormal del cabello.

*Raras:* cloasma.

Trastornos de otros sentidos especiales

*Poco frecuentes:* pérdida del sabor, parosmia.

Trastornos del sistema urinario

*Poco frecuentes:* retención urinaria, edema facial, dolor renal, albuminuria, poliuria, oliguria.

Trastornos vasculares (Extracardíacos):

*Poco frecuentes:* enrojecimiento, trombosis de vena profunda, flebitis.

*Raras:* vasoespasmo.



LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada



LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico



Absolutamente Confiable

### Problemas de la visión

*Frecuentes:* conjuntivitis.

*Poco frecuentes:* acomodación anormal, fotofobia, estrabismo.

*Raras:* midriasis, iritis.

### Trastornos de los glóbulos blancos y del Sistema Reticuloendotelial

*Poco frecuentes:* linfadenopatía, eosinofilia, linfopenia, granulocitopenia.

*Raras:* linfocitosis.

### **Post marketing**

En la etapa postmarketing se observaron reacciones dermatológicas bullosas incluyendo eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, insuficiencia hepática con casos fatales, hepatitis, maculopatía, pancreatitis y pénfigo. Los datos son insuficientes para establecer una causalidad.

### **SOBREDOSIS**

#### **Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental.**

Se han informado casos de sobredosis donde los signos y síntomas incluyeron convulsiones, trastornos del habla, somnolencia, visión borrosa, diplopía, alteraciones en la actividad mental, letargo, coordinación anormal, estupor, hipotensión, agitación, dolor abdominal, mareo y depresión. Las consecuencias clínicas no fueron graves en la mayoría de los casos. Sin embargo, se notificaron muertes por sobredosis a causa de la ingestión de múltiples fármacos entre los que se encontraba el topiramato. Una sobredosis con topiramato puede traer como consecuencia una acidosis metabólica grave.

En sobredosis agudas de topiramato, si la ingestión es reciente, el estómago se debe vaciar inmediatamente por medio de lavado o por inducción de tmesis. *In vivo*, el carbón activado ha demostrado absorber el topiramato. Los tratamientos de apoyo deben aplicarse de manera apropiada. La hemodiálisis es un método efectivo para remover el topiramato del cuerpo. Sin embargo, en casos de sobredosificación aguda, incluyendo dosis de más de 20 gramos en un individuo, no ha sido necesaria la hemodiálisis.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital mas cercano o comunicarse con los centros de toxicología:*

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico



Absolutamente Confiable



## CONSERVACION

Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C. Mantener los comprimidos en el envase original.

## PRESENTACIONES

**TROGIL 25** en envases conteniendo 2, 4, 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los tres últimos de uso hospitalario exclusivo.

**TROGIL 50** en envases conteniendo 2, 4, 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los tres últimos de uso hospitalario exclusivo.

**TROGIL 100** en envases conteniendo 2, 4, 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los tres últimos de uso hospitalario exclusivo.

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas”**

**“Este medicamento debe expendirse bajo receta médica, y no puede repetirse sin nueva receta”**

## MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.133

### LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2436/2438 (C1428AUN) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dirección Técnica: Mario Malaspina - Farmacéutico

Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Pcia. de Buenos Aires

Av. Monroe 1378, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Virgilio 844/56 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

LoteN°:

Vencimiento:

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

Fecha última revisión: agosto 2011

LABORATORIO LKM S.A.  
Dra. Patricia Elsa Rutowicz  
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
Farmacéutico Zigmud Vegierski  
Co-Director Técnico

sg