



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-110210032-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-110210032-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TOPICTAL / TOPIRAMATO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TOPIRAMATO 25 mg, 50 mg y 100 mg; aprobada por Certificado N° 50.489.

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 y Circular N° 4/13.

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° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TOPICTAL / TOPIRAMATO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TOPIRAMATO 25 mg, 50 mg y 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-01405823-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-01405567-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.489, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-110210032-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.01.30 17:54:20 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.30 17:54:25 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

TOPICTAL®
TOPIRAMATO
25 mg – 50 mg – 100 mg
Comprimidos recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

- 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 a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es TOPICTAL y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar TOPICTAL.
- 3- ¿Cómo tomar TOPICTAL?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1- ¿QUÉ ES TOPICTAL Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

TOPICTAL contiene topiramato. Topiramato pertenece al grupo de medicamentos llamados “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.

2- ANTES DE TOMAR TOPICTAL:

No tome TOPICTAL:

TOPI 25-50-100_CR_PCTE_SUST AEMPS_ABR 2021_DB_V01_ARG

- Si es alérgico al topiramato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- En la prevención de la migraña si está embarazada o si es una mujer en edad fértil a no ser que esté usando un anticonceptivo eficaz. Debe hablar con su médico acerca del mejor tipo de anticonceptivo a usar mientras esté tomando TOPICTAL.

Si no está seguro si algo de lo anterior le aplica, consulte con su médico o farmacéutico antes de utilizar TOPICTAL.

Tenga especial cuidado:

Antes de iniciar el tratamiento con TOPICTAL, consulte a su médico o farmacéutico 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).
- Si está tomando TOPICTAL para tratar la epilepsia y está embarazada o es una mujer en edad fértil.

Si no está seguro si algo de lo anterior le aplica, consulte con su médico o farmacéutico antes de utilizar TOPICTAL.

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 TOPICTAL.

Puede perder peso si toma TOPICTAL 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.

TOPI 25-50-100_CR_PCETE_SUST AEMPS_ABR 2021_DB_V01_ARG

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

TOPICTAL puede causar reacciones cutáneas graves, contacte inmediatamente con su médico si usted desarrolla una erupción cutánea y/o ampollas (ver “Posibles efectos adversos”).

TOPICTAL puede causar en raras ocasiones altos niveles de amoníaco en la sangre (observables 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 nota alguno de los siguientes síntomas (ver también “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 con las dosis más altas de TOPICTAL.

Tenga en cuenta que:

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

Especialmente informe a su médico o farmacéutico 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).
- Anticonceptivos orales. TOPICTAL puede hacer que disminuya la eficacia del anticonceptivo que esté tomando. Debe hablar con su médico sobre el mejor tipo de anticonceptivo a usar mientras esté tomando

TOPI 25-50-100_CR_PCTE_SUST AEMPS_ABR 2021_DB_V01_ARG

TOPICTAL. Informe a su médico si su sangrado menstrual cambia mientras está tomando anticonceptivos orales y TOPICTAL.

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

Otros medicamentos sobre los que debe consultar a su médico o farmacéutico incluyen:

- Otros medicamentos antiepilépticos, risperidona, litio, hidroclorotiazida, metformina, pioglitazona, glibenclamida, amitriptilina, propranolol, diltiazem, venlafaxina, flunarizina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) y warfarina.

Si no está seguro si algo de lo anterior le aplica, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar TOPICTAL.

Puede tomar TOPICTAL con o sin comida. Beba mucho líquido durante el día para prevenir la formación de piedras en el riñón mientras toma TOPICTAL.

Debe evitar beber alcohol cuando esté tomando TOPICTAL.

TOPICTAL puede dañar al feto. No debe usar TOPICTAL si está embarazada para la prevención de la migraña. No debe usar TOPICTAL para la prevención de la migraña si es una mujer en edad fértil, a no ser que esté usando un anticonceptivo eficaz. Hable con su médico sobre el mejor tipo de anticonceptivo y si TOPICTAL es adecuado para usted. Antes del inicio del tratamiento con TOPICTAL se debe realizar una prueba de embarazo.

Si usted es una mujer en edad fértil, debe hablar con su médico acerca de otros posibles tratamientos de la epilepsia en lugar de TOPICTAL. Si se decide usar TOPICTAL, debe usar un método anticonceptivo eficaz. Hable con su médico sobre el mejor tipo de anticonceptivo a usar mientras esté tomando TOPICTAL.

Antes del inicio del tratamiento con TOPICTAL, se debe realizar una prueba de embarazo.

Hable con su médico si desea quedar embarazada. Como cualquier otro medicamento antiepiléptico, hay un riesgo de que se produzcan daños al feto si se utiliza TOPICTAL durante el embarazo. Asegúrese de tener muy claros los

TOPI 25-50-100_CR_PCTE_SUST AEMPS_ABR 2021_DB_V01_ARG

riesgos y los beneficios de utilizar TOPICTAL para la epilepsia durante el embarazo.

Si usted toma TOPICTAL durante el embarazo, su bebé tiene un mayor riesgo de sufrir daños al nacer, en particular, labio leporino (fisura en el labio superior) y paladar leporino (fisura en el techo de la boca). Los recién nacidos con sexo masculino también pueden tener una malformación en el pene (hipospadia).

Estos defectos se pueden desarrollar al inicio del embarazo, incluso antes de saber que está embarazada.

Si usted toma TOPICTAL durante el embarazo, su bebé puede ser más pequeño de lo esperado al nacer. Hable con su médico si tiene preguntas sobre este riesgo durante el embarazo.

Puede haber otros medicamentos para tratar su enfermedad que tienen un menor riesgo de defectos al nacer.

Informe de inmediato a su médico si quedara embarazada mientras toma TOPICTAL. Usted y su médico deben decidir si continúa tomando TOPICTAL durante el embarazo.

El principio activo de TOPICTAL (topiramato) pasa a la leche humana. Se han observado efectos en bebés lactantes de madres tratadas, incluyendo diarrea, sensación de sueño, sensación de irritabilidad y bajo aumento de peso. Por lo tanto, su médico discutirá con usted si interrumpe la lactancia o si debe interrumpir el tratamiento con TOPICTAL. Su médico tendrá en cuenta la importancia de los beneficios para la madre y el riesgo para el bebé.

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

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

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

TOPI 25-50-100_CR_PCETE_SUST AEMPS_ABR 2021_DB_V01_ARG

3- ¿CÓMO TOMAR TOPICTAL?

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

Su médico generalmente comenzará con una dosis baja de TOPICTAL y lentamente aumentará su dosis hasta encontrar la mejor para usted.

Los comprimidos de TOPICTAL se tragan enteros. Evite masticar los comprimidos ya que pueden dejarle un sabor amargo.

Puede tomar TOPICTAL antes, durante o después de una comida. Beba muchos líquidos durante el día para evitar la formación de cálculos en el riñón mientras toma TOPICTAL.

Si olvidó tomar TOPICTAL:

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 TOPICTAL:

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 tomó más TOPICTAL del que debe:

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO.**

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

TOPI 25-50-100_CR_PCTE_SUST AEMPS_ABR 2021_DB_V01_ARG

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 epilépticas (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.
- 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 un 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

TOPI 25-50-100_CR_PCTE_SUST AEMPS_ABR 2021_DB_V01_ARG

hiperamonémica).

- Reacciones cutáneas graves, tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica pueden aparecer como erupciones cutáneas con o sin ampollas. Irritación cutánea, úlceras o inflamación en la boca, garganta, nariz, ojos o alrededor de los genitales. Las erupciones cutáneas se pueden convertir en daño generalizado en la piel (desprendimiento de la epidermis y membranas mucosas superficiales) con consecuencias peligrosas para la vida.

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

- Inflamación de los ojos (uveítis) con síntomas como enrojecimiento y dolor oculares, sensibilidad a la luz, lagrimeo, visión de pequeños puntos o visión borrosa.

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

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, picazón, 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.

TOPI 25-50-100_CR_PCTE_SUST AEMPS_ABR 2021_DB_V01_ARG

- 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.
- Vómitos, estreñimiento, dolor o malestar abdominal, indigestión, infección del estómago o del intestino.
- Boca seca.
- Pérdida de pelo.
- Picazón.
- 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.

TOPI 25-50-100_CR_PCTE_SUST AEMPS_ABR 2021_DB_V01_ARG

- 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 Topiramato 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.
- 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.
- 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.

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.
- 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.
-

TOPI 25-50-100_CR_PCTE_SUST AEMPS_ABR 2021_DB_V01_ARG

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

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 llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 30° C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL:

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 25 mg, contiene:

Topiramato	25,00 mg
Lactosa Monohidrato	
Lactosa de Compresión Directa	
Celulosa Microcristalina PH 102	
Croscarmelosa Sódica	
Dióxido de Silicio Coloidal	
Estearato de Magnesio	
Opadry Blanco	
Óxido de Hierro Amarillo	

Cada comprimido recubierto de 50 mg, contiene:

Topiramato	50,00 mg
Lactosa Monohidrato	
Lactosa de Compresión Directa	
Celulosa Microcristalina PH 102	
Croscarmelosa Sódica	
Dióxido de Silicio Coloidal	

TOPI 25-50-100_CR_PCTE_SUST AEMPS_ABR 2021_DB_V01_ARG

Estearato de Magnesio
Opadry Blanco
Óxido de Hierro Amarillo

Cada comprimido recubierto de 100 mg, contiene:

Topiramato	100,00 mg
Lactosa Monohidrato	
Lactosa de Compresión Directa	
Celulosa Microcristalina PH 102	
Croscarmelosa Sódica	
Dióxido de Silicio Coloidal	
Estearato de Magnesio	
Opadry Blanco	
Óxido de Hierro Amarillo	

Presentaciones:

Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 50.489

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: ___ / ___ / ___

TOPI 25-50-100_CR_PCTE_SUST AEMPS_ABR 2021_DB_V01_ARG



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-110210032 INF PTE

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.04 13:11:41 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.04 13:11:42 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

TOPICTAL®
TOPIRAMATO
25 mg – 50 mg – 100 mg
Comprimidos recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 25 mg, contiene:

Topiramato	25,00 mg
Lactosa Monohidrato	6,25 mg
Lactosa de Compresión Directa	44,25 mg
Celulosa Microcristalina PH 102	44 mg
Croscarmelosa Sódica	3,625 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,625 mg
Estearato de Magnesio	1,25 mg
Opadry Blanco	1,396 mg
Óxido de Hierro Amarillo	0,004 mg

Cada comprimido recubierto de 50 mg, contiene:

Topiramato	50,00 mg
Lactosa Monohidrato	12,5 mg
Lactosa de Compresión Directa	88,5 mg
Celulosa Microcristalina PH 102	88 mg
Croscarmelosa Sódica	7,25 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,25 mg
Estearato de Magnesio	2,5 mg
Opadry Blanco	2,97 mg
Óxido de Hierro Amarillo	0,030 mg

Cada comprimido recubierto de 100 mg, contiene:

Topiramato	100,00 mg
Lactosa Monohidrato	25 mg
Lactosa de Compresión Directa	177 mg
Celulosa Microcristalina PH 102	176 mg

TOPI 25-50-100_CR_PROSP_SUST AEMPS_ABR 2021_DB_V01_ARG

Croscarmelosa Sódica	14,5 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	2,5 mg
Estearato de Magnesio	5 mg
Opadry Blanco	5,87 mg
Óxido de Hierro Amarillo	0,13 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Antiepilépticos.

Código ATC: N03AX11

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 FARMACOLOGICAS:

Mecanismo de acción:

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.

Topiramato bloqueó de forma tiempo dependiente los potenciales de acción provocados repetidamente por una despolarización sostenida de las

TOPI 25-50-100_CR_PROSP_SUST AEMPS_ABR 2021_DB_V01_ARG

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 topiramato potencia la actividad inhibitoria de este neurotransmisor.

Este efecto no es contrarrestado por el flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas, tampoco topiramato aumenta la duración del tiempo que permanece abierto el canal, lo que diferencia a topiramato de los barbitúricos que modulan los receptores GABA_A.

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

Además, topiramato inhibe algunos isoenzimas de la anhidrasa carbónica.

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

Farmacodinamia:

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 de topiramato y su eficacia clínica. No se ha demostrado evidencia de tolerancia en el hombre.

Farmacocinética:

El perfil farmacocinético de topiramato en comparación con otros FAEs muestra una larga vida media 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 los enzimas que metabolizan el fármaco, se puede administrar con independencia de las comidas y no es necesaria 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.

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% de 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

TOPI 25-50-100_CR_PROSP_SUST AEMPS_ABR 2021_DB_V01_ARG

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, (~ 20%).

Se metabolizó hasta un 50% en pacientes que reciben medicación antiepiléptica concomitante, con inductores conocidos de los enzimas que metabolizan el fármaco. Se han aislado, caracterizado, e identificado en plasma, orina y heces de humanos, seis metabolitos, formados mediante procesos de hidroxilación, hidrólisis y glucuronidación. Cada metabolito representa menos del 3% del total de la radioactividad excretada después de la administración de topiramato-C¹⁴. Dos metabolitos que mantenían la estructura principal de topiramato fueron ensayados y se vio que tenían poca o ninguna actividad anticonvulsivante.

Eliminación:

En humanos la principal vía de eliminación de topiramato inalterado y sus metabolitos es la renal (por lo menos el 81% de la dosis).

Aproximadamente el 66% de la dosis de topiramato-C¹⁴ 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 topiramato se administró concomitantemente con probenecid y se observó un aumento significativo del aclaramiento renal de topiramato. En general, el aclaramiento plasmático, en humanos es de aproximadamente 20 a 30 ml/min después de la administración oral.

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 µg/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.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

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 de topiramato disminuyó en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave ($ClCr < 70$ 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 anticonvulsivante. 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.

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 preclínicos 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 preclínicos, 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 o 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 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* e *in vivo*, topiramato no mostró efectos genotóxicos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

Es recomendable comenzar el tratamiento por 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. En raras ocasiones, la adición de topiramato a

fenitoína puede hacer necesario un ajuste de la dosis de fenitoína para conseguir una respuesta clínica óptima. La inclusión o retirada de fenitoína y carbamazepina en un tratamiento concomitante puede requerir un ajuste de la dosis de topiramato.

En pacientes con o sin antecedentes de crisis o epilepsia, se debe realizar la retirada de los fármacos antiepilépticos (FAEs), incluyendo 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 Topiramato.

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 o 2 semanas en incrementos de 25 o 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 o 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 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.

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

La dosis diaria total recomendada de 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 o 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:

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.

Posología en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

En pacientes con función renal alterada ($\text{ClCr} \leq 70 \text{ ml/min}$) topiramato debe administrarse con precaución ya que el aclaramiento plasmático y renal de 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.

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 suplementaria de topiramato 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.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave topiramato debe administrarse con precaución ya que su aclaramiento 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:

Por vía oral.

Se recomienda no partir los comprimidos recubiertos.

Topiramato se puede administrar independientemente de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.

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 eficaz.

ADVERTENCIAS:

Se recomienda un control adecuado en situaciones en las que sea necesaria una retirada rápida de Topiramato por motivos médicos.

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. 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.

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

Reacciones cutáneas graves:

Se han notificado reacciones cutáneas graves (Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Tóxica Epidérmica (NTE)) en pacientes que estaban siendo tratados con topiramato. Se recomienda informar a los pacientes sobre los signos de reacciones cutáneas graves. Se debe finalizar el tratamiento con topiramato si se sospecha de SSJ o NTE.

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 flanco.

Los factores de riesgo para la nefrolitiasis incluyen antecedentes de cálculos, historia familiar de nefrolitiasis e hipercalciuria (ver Acidosis metabólica y secuelas). 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.

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.

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 y secuelas:

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 no tratada aumenta el riesgo de nefrolitiasis y nefrocalcinosis y puede potencialmente conducir a una osteopenia (ver Nefrolitiasis).

La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir los índices de crecimiento. Las consecuencias sobre el metabolismo óseo de topiramato no han sido sistemáticamente investigadas en poblaciones adultas. Se realizó un estudio abierto de un año de duración en pacientes pediátricos de 6 a 15 años de edad, para evaluar los efectos de topiramato frente al levetiracetam en el crecimiento, desarrollo y mineralización ósea.

Se observó un crecimiento continuo en ambos grupos de tratamiento, pero el grupo de topiramato mostró reducciones estadísticamente significativas en el cambio medio anual con respecto a la situación basal en el peso corporal y densidad mineral ósea en comparación con el grupo de levetiracetam. Una tendencia similar se observó también en la altura y la velocidad de crecimiento, pero no fue estadísticamente significativa. Los cambios relacionados con el desarrollo no fueron clínicamente significativos ni limitaron el tratamiento. No se pueden excluir otros factores de confusión

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).

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. 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.

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 hiperamoniémica 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.

PRECAUCIONES:

Disminución de la función renal:

Topiramato debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal ($ClCr \leq 70$ ml/min) ya que el aclaramiento renal y plasmático están disminuidos.

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.

Mujeres en edad fértil:

topiramato puede causar daño fetal y restricción en el crecimiento fetal (pequeño para la edad gestacional y bajo peso al nacer) cuando se administra a una mujer embarazada. Los datos del registro de embarazos en el North American Antiepileptic Drug con topiramato en monoterapia mostraron una prevalencia aproximadamente 3 veces superior de malformaciones congénitas significativas (4,3%), en comparación con un grupo de referencia que no tomaba FAEs (1,4%). Además, los datos de otros estudios indican que, en comparación con la monoterapia, existe un mayor riesgo de efectos teratogénicos asociados con el uso de FAEs en terapia combinada.

Antes de iniciar el tratamiento con topiramato en mujeres en edad fértil, se deben realizar pruebas de embarazo y se recomienda que utilicen medidas anticonceptivas altamente eficaces. El paciente debe estar plenamente informado de los riesgos asociados con el uso de topiramato durante el embarazo.

Intolerancia a la lactosa:

Topiramato comprimidos recubiertos 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.

Interacciones:

Efectos de topiramato sobre otros medicamentos antiepilépticos:

La adición de topiramato 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 topiramato 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.

La adición de topiramato a lamotrigina en el tratamiento antiepiléptico no tiene efecto sobre la concentración plasmática en estado estacionario de lamotrigina y viceversa.

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 topiramato:

Fenitoína y carbamazepina disminuyen las concentraciones plasmáticas de topiramato. La adición o retirada de fenitoína o carbamazepina al tratamiento con topiramato puede provocar la necesidad de un ajuste de la dosis de este último. Este ajuste 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 topiramato y, consecuentemente, no es necesario el ajuste de la dosis de topiramato. Los resultados de estas interacciones se resumen en la tabla siguiente:

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

↔ = No tiene efecto sobre la concentración plasmática (cambio ≤ 15%)

** = Las concentraciones plasmáticas aumentan ocasionalmente en algunos pacientes

↓ = Disminuye la concentración plasmática

NE = No estudiado

FAE = Fármaco antiepiléptico

Digoxina:

El área bajo la curva de digoxina en plasma (AUC) disminuye con la administración concomitante de topiramato. No se ha establecido la importancia clínica de esta observación. Se debe de prestar especial atención a la monitorización rutinaria de los niveles plasmáticos de digoxina cuando se administre o se retire topiramato.

Depresores del Sistema Nervioso Central:

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

La administración de topiramato, en ausencia de otra medicación, en dosis habituales 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.

La exposición a etinil estradiol disminuye cuando topiramato se administra como terapia adyuvante en epilepsia en pacientes que toman ácido valproico. 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 combinados junto con topiramato. 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:

Debido a posibles cambios en el AUC del litio, deben controlarse sus niveles plasmáticos cuando se administre conjuntamente con topiramato.

Risperidona:

Los estudios de interacción fármaco-fármaco no mostraron cambios significativos en los valores sistémicos de la fracción total activa de risperidona o de topiramato, pero aumentó la frecuencia de algunos reportes de efectos adversos con topiramato al ser añadido al tratamiento con risperidona. Dichos efectos adversos fueron: somnolencia, parestesias y náuseas.

Hidroclorotiazida (HCTZ):

La C_{max} y el AUC aumentan 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 vio 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.

Metformina:

La C_{max} y el AUC_{0-12h} media de metformina aumentan y la media del CL/F disminuye al administrarse metformina conjuntamente con Topiramato. 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 topiramato en pacientes tratados con metformina.

Pioglitazona:

El $AUC_{\tau,ee}$ de pioglitazona disminuye. El $AUC_{\tau,ee}$ y la $C_{max,ee}$ de su hidroximetabolito activo también disminuyen cuando son administrados con topiramato. No se conoce la relevancia de estos resultados. Al añadir topiramato al tratamiento con pioglitazona, o al añadir pioglitazona al tratamiento con topiramato, debe prestarse especial atención a la vigilancia habitual de los pacientes para conseguir un control adecuado de su diabetes.

Glibenclamida:

En un estudio de interacción fármaco-fármaco realizado en pacientes con diabetes tipo 2 se produjo una reducción del AUC_{24} de glibenclamida 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 glibenclamida.

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

Agentes que predisponen a la nefrolitiasis:

Topiramato, 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 topiramato 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. Esta reacción adversa no es debido a una interacción farmacocinética. No ha sido establecida la asociación de la hiperamonemia con la monoterapia con topiramato o con el tratamiento concomitante con otros FAEs. Se ha notificado hipotermia, definida como un descenso involuntario de la temperatura corporal a $< 35^{\circ} \text{C}$, 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.

Warfarina:

Se ha notificado una disminución del tiempo de protrombina/razón internacional normalizada (TP/INR) en pacientes tratados con topiramato en combinación con warfarina. Por tanto, se debe vigilar estrechamente el INR en los pacientes tratados concomitantemente con topiramato y warfarina.

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)	↔	↔
Haloperidol	↔ aumento del 31% del AUC del metabolito reducido	NE
Propranolol	↔ aumento del 17% de la C _{max} de 4-OH propranolol (TPM 50mg 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.

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 quedar 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. En ratas, topiramato atraviesa la barrera placentaria.

En humanos, el topiramato atraviesa la placenta y se han descrito concentraciones similares en el cordón umbilical y en la sangre materna.

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 prevalencia aproximadamente 3 veces mayor de malformaciones congénitas significativas (4,3%) en comparación con un grupo de referencia que no tomaba FAEs (1,4%). 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. Se ha notificado que el riesgo es dependiente de la dosis; se observaron efectos en todas las dosis. En mujeres tratadas con topiramato que han tenido un hijo con una malformación congénita, parece ser que hay un mayor riesgo de malformaciones en embarazos posteriores cuando se exponen a topiramato.
- Una prevalencia más alta de bajo peso al nacer (<2500 gramos) en comparación con el grupo de referencia.

TOPI 25-50-100_CR_PROSP_SUST AEMPS_ABR 2021_DB_V01_ARG

- 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.

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, 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 sino están usando un método anticonceptivo altamente eficaz.

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 humana. Los efectos que se han observado en recién nacidos lactantes / niños lactantes de madres tratadas incluyen diarrea, somnolencia, irritabilidad y aumento de peso inadecuado. Por lo tanto, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con topiramato tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con topiramato para la mujer.

Fertilidad:

Los estudios en animales no revelaron alteración de la fertilidad causada por topiramato.

No se ha establecido el efecto de topiramato sobre la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias:

La influencia de topiramato 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 para todas sus indicaciones. 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 posterior a la comercialización (indicada mediante “*”) están listadas en la Tabla 1 según su incidencia en ensayos clínicos. Las frecuencias asignadas son las siguientes:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$; Frecuentes: $\geq 1/100$ a $<1/10$; Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $<1/100$; Raras $\geq 1/10.000$ 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) incluyen: anorexia, disminución del apetito, bradifrenia, depresión, trastorno en la expresión del lenguaje, insomnio, coordinación anormal, alteración en la atención, mareos, disartria, 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, comportamiento anormal	Ideación suicida, intentos de suicidio, alucinación, trastornos psicóticos, alucinación auditiva, alucinación visual, apatía, ausencia de diálogo/conversación espontáneo, trastornos del sueño, labilidad 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	Manía, trastornos de pánico, sentimientos de desesperación*, hipomanía	

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, coordinación anormal, temblores, letargia, hipoestesia, nistagmo, disgeusia, trastorno del equilibrio, disartria, temblor de acción, sedación	Nivel de consciencia reducido, convulsiones de gran mal, alteración del campo visual, convulsiones parciales complejas, trastorno del lenguaje, 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, disgrafía, disfasia, neuropatía periférica, presíncope, distonía, formicación	Apraxia, trastorno del ritmo circadiano del sueño, hiperestesia, hiposmia, anosmia, temblor esencial, acinesia, falta de 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, blefarospasmo, aumento del lagrimeo, fotopsia, midriasis, presbicia	Ceguera unilateral, ceguera transitoria, glaucoma, trastornos de la acomodación, alteración visual de la percepción de la profundidad, escotoma centelleante, edema palpebral*, ceguera nocturna, ambliopía	Glaucoma de ángulo estrecho*, maculopatía*, trastorno del movimiento ocular*, edema conjuntival*, uveítis
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 abdomen, dispepsia, dolor abdominal, boca seca, malestar del estómago, parestesia oral, gastritis, malestar abdominal	Pancreatitis, flatulencia, enfermedad por reflujo 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 musculares, debilidad muscular, dolor en el pecho músculo-esquelético	Inflamación de las articulaciones*, rigidez musculoesquelética, dolor en el flanco, fatiga muscular	Molestia en los miembros*	
Trastornos renales y urinarios		Nefrolitiasis, polaquiuria, disuria, nefrocalcinosis*	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*, inercia, frigidez periférica, sensación de borrachera, nerviosismo	Edema facial	
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 leucocitos, aumento de las enzimas hepáticas	Disminución del bicarbonato en sangre	
Circunstancias sociales			Dificultad de aprendizaje		

* identificadas como reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas a partir de la experiencia posterior a la 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:

- 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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN:

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.

Tratamiento:

En caso de sobredosis, se debe suspender topiramato y administrar un tratamiento general de soporte hasta que la toxicidad clínica haya sido disminuida o resuelta. El paciente debe mantenerse bien hidratado. La hemodiálisis se presenta como una medida eficaz para eliminar topiramato del organismo. Pueden tomarse también otras medidas según criterio médico

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONSERVACIÓN:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 30° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°: 50.489

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

**DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de
Pocito, Provincia de San Juan.**

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: ___/___/___



MASTANDREA Maria Del Comercio-50-100_CR_PROSP_SUST AEMPS_ABR 2021_DB_V01_ARG
CUIL 27928841370



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-110210032 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 33 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.04 13:12:00 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.04 13:12:01 -03:00