



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° **1330**

BUENOS AIRES, **12 FEB. 2016**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014328-15-3 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 rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TOPICTAL / TOPIRAMATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TOPIRAMATO 50 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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

UP H
1/20



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°

1330

Que a fojas 198 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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 TOPICTAL / TOPIRAMATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TOPIRAMATO 50 mg, aprobada por Certificado N° 50.489 y Disposición N° 5027/02, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 104 a 130, 134 a 160 y 164 a 190, para los prospectos y de fojas 101 a 103, 131 a 133 y 161 a 163, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5027/02 los prospectos autorizados por las fojas 104 a 130 y los rótulos autorizados por las fojas 101 a 103, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

Vp
H



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº **1330**

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 Nº 50.489 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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 rótulos, prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-014328-15-3

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

1330


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°... **1330**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.489 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TOPICTAL / TOPIRAMATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TOPIRAMATO 50 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5027/02.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012839-01-6.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, Rótulos.	Anexo de Disposición N° 4629/05.	Prospectos de fs. 104 a 130, 134 a 160 y 164 a 190, corresponde desglosar de fs. 104 a 130. Rótulos de fs. 101 a 103, 131 a 133 y 161 a 163, corresponde desglosar de fs. 101 a 103.-

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

VP
H



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma MONTE VERDE S.A. Titular del Certificado de Autorización N°
50.489 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de **12 FEB. 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-014328-15-3

DISPOSICIÓN N°

Jfs

1330

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

UR

PROYECTO DE RÓTULO

1330



**TOPICTAL
TOPIRAMATO**

12 FEB. 2016

Comprimidos recubiertos 25 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

CONTENIDO: Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.-

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Topiramato	25,000 mg
Lactosa monohidrato	6,250 mg
Lactosa de compresión directa	44,250 mg
Celulosa microcristalina pH 102	44,000 mg
Croscarmelosa sódica	3,625 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,625 mg
Estearato de magnesio	1,250 mg
Opadry blanco	1,396 mg
Óxido de hierro amarillo	0,004 mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

En su envase original a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (Monte Verde S.A.).

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 56 comprimidos recubiertos.-

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14142
D.N.I. 22.589.728

MONTE VERDE S.A.
M. del Carmen Mastanica
AUTORIZADA

PROYECTO DE RÓTULO

1330



**TOPICTAL
TOPIRAMATO
Comprimidos recubiertos 50 mg**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

CONTENIDO: Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.-

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Topiramato	50,000 mg
Lactosa monohidrato	12,500 mg
Lactosa de compresión directa	88,500 mg
Celulosa microcristalina pH 102	88,000 mg
Croscarmelosa sódica	7,250 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,250 mg
Estearato de magnesio	2,500 mg
Opadry blanco	2,970 mg
Oxido de hierro amarillo	0,030 mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

En su envase original a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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, República Argentina.


DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (Monte Verde S.A.).

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 56 comprimidos recubiertos.-

7


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. BRUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
M^{te}. del Carmen Melandres
APODERADA

PROYECTO DE RÓTULO

1133



**TOPICTAL
TOPIRAMATO
Comprimidos recubiertos 100 mg**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

CONTENIDO: Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.-

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Topiramato	100,000 mg
Lactosa monohidrato	25,000 mg
Lactosa de compresión directa	177,000 mg
Celulosa microcristalina pH 102	176,00 mg
Croscarmelosa sódica	14,500 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,500 mg
Estearato de magnesio	5,000 mg
Opadry blanco	5,870 mg
Óxido de hierro amarillo	0,130 mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

En su envase original a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

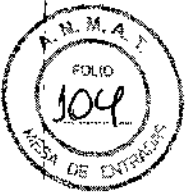
ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (Monte Verde S.A.).

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 56 comprimidos recubiertos.-

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
M. del Carmen Mastandrea
APODERADA

1.330



PROYECTO DE PROSPECTO

TOPICTAL TOPIRAMATO

Comprimidos recubiertos 25 mg, 50 mg y 100 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 25 mg, contiene:

Topiramato	25,000 mg
Lactosa monohidrato	6,250 mg
Lactosa de compresión directa	44,250 mg
Celulosa microcristalina pH 102	44,000 mg
Croscarmelosa sódica	3,625 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,625 mg
Estearato de magnesio	1,250 mg
Opadry blanco	1,396 mg
Óxido de hierro amarillo	0,004 mg

Cada comprimido recubierto de 50 mg, contiene:

Topiramato	50,000 mg
Lactosa monohidrato	12,500 mg
Lactosa de compresión directa	88,500 mg
Celulosa microcristalina pH 102	88,000 mg
Croscarmelosa sódica	7,250 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,250 mg
Estearato de magnesio	2,500 mg
Opadry blanco	2,970 mg
Óxido de hierro amarillo	0,030 mg

Cada comprimido recubierto de 100 mg, contiene:

Topiramato	100,000 mg
Lactosa monohidrato	25,000 mg
Lactosa de compresión directa	177,000 mg
Celulosa microcristalina pH 102	176,00 mg
Croscarmelosa sódica	14,500 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,500 mg
Estearato de magnesio	5,000 mg
Opadry blanco	5,870 mg
Óxido de hierro amarillo	0,130 mg

ACCION TERAPEUTICA:

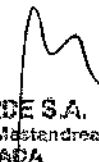
Antiepileptico; Preparado antimigrañoso.
Código ATC: N03AX11

INDICACIONES:

Epilepsia:

-Topiramato está indicado en el tratamiento como 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.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14-143
D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
M. del Carmen Mastandrea
APC DERADA



-Topiramato está indicado en el 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.

Migraña:

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.

ACCION FARMACOLOGICA:

Mecanismo de acción / Efecto:

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

El topiramato bloqueó de forma tiempo dependiente los potenciales de acción provocados repetidamente por una despolarización sostenida de las neuronas lo que sugiere una acción bloqueadora de los canales de sodio estado-dependientes. Topiramato aumenta la actividad del γ -aminobutirato (GABA) en los receptores GABA_A, e intensifica la capacidad del GABA de inducir un flujo de iones cloruro en las neuronas, de lo que se deduce que el topiramato potencia la actividad inhibitoria de este neurotransmisor.

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

Debido al perfil antiepiléptico del topiramato, que difiere sustancialmente del de las benzodiazepinas, puede modular un subtipo de receptores GABA_A que no son sensibles a las benzodiazepinas.

Topiramato antagoniza la capacidad del kainato de activar el receptor excitatorio del aminoácido (glutamato) subtipo AMPA (ácido 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 del topiramato son dependientes de la concentración en un intervalo entre 1 μ M y 200 μ M, con una actividad mínima observada entre 1 μ M y 10 μ M.

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

Farmacocinética:

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 μ 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 C¹⁴, fue de al menos un 81%. El efecto de la

1330



alimentación sobre la biodisponibilidad de topiramato no es clínicamente significativo.

Distribución:

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

Metabolismo:

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 del topiramato inalterado y sus metabolitos es la renal (por lo menos el 81% de la dosis). Aproximadamente el 66% de la dosis de ¹⁴C-topiramato se excreta inalterada en la orina en los cuatro primeros días. Después de una administración de 50 mg y 100 mg dos veces al día, la media del aclaramiento renal fue, aproximadamente, de 18 ml/min y 17 ml/min, respectivamente. Está demostrado que se produce una reabsorción tubular renal de topiramato. En general, el aclaramiento plasmático, en humanos es de aproximadamente 20 a 30 ml/min después de la administración oral.

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.

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.

El aclaramiento renal y plasmático de topiramato disminuyó en los pacientes con insuficiencia renal (CLCR < 60 ml/min), y el aclaramiento plasmático disminuye en los pacientes con insuficiencia renal terminal. Como consecuencia, en aquellos pacientes a los que se les administra una dosis y padecen insuficiencia renal, se espera

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. AGUIRRE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.J. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

4330



que alcancen mayores concentraciones plasmáticas de topiramato en el estado estacionario que los que tienen una función renal normal. Topiramato se elimina del plasma, eficazmente, mediante hemodiálisis.

El aclaramiento plasmático de topiramato disminuye en pacientes con enfermedad hepática de moderada a grave.

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 semi-vida 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 medicamentos antiepilépticos que inducen las enzimas hepáticas produce un descenso de la concentración plasmática en estado estacionario.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:

General:

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.

Se recomienda no partir los comprimidos recubiertos.

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

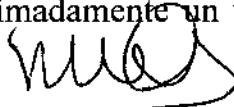
Topiramato se puede administrar independientemente de las comidas.


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

Monoterapia en Epilepsia:

- General:

Cuando se retiran los fármacos antiepilépticos (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.


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.I. 22.539.728


 MONTE VERDE S.A.
 M^{ra}. del Carmen M^{ra}ndrea
 APODERADA

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 ó 2 semanas en incrementos de 25 ó 50 mg/día, administrados en dos tomas. Si el paciente no es capaz de tolerar el régimen de ajuste, se pueden realizar incrementos menores o a intervalos mayores.

La dosis objetivo inicial para la monoterapia con topiramato en adultos es de 100 mg/día a 200 mg/día dividida en 2 tomas. La dosis diaria máxima recomendada es de 500 mg/día dividida en 2 tomas.

Algunos pacientes con formas refractarias de epilepsia han tolerado monoterapia con topiramato a dosis de 1.000 mg/día. Estas recomendaciones de dosificación se refieren a todos los adultos incluyendo los pacientes de edad avanzada en ausencia de alteración renal grave subyacente.

- Población pediátrica (niños mayores de 6 años de edad)

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

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

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

- Adultos:

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

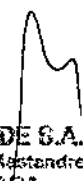
En ensayos clínicos con topiramato como tratamiento adyuvante, se observó que la dosis mínima eficaz es de 200 mg. La dosis diaria habitual es de 200- 400 mg por día, dividida en dos tomas.

Estas recomendaciones de dosis son aplicables a todos los adultos, incluyendo los pacientes en edad avanzada, en ausencia de alteración renal subyacente.

- 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,


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.I. 22.839.728


 MONTE VERDE S.A.
 M. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

a intervalos de 1 ó 2 semanas, se incrementará la dosis de 1 a 3 mg/kg/día (se administrará dividida en dos tomas), hasta conseguir una respuesta clínica óptima. Se han estudiado dosis diarias de hasta 30 mg/kg/día y fueron generalmente bien toleradas.

Migraña

- Adultos:

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

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

- Población pediátrica:

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

Recomendaciones generales de dosificación para Topiramato en poblaciones especiales de pacientes

- Insuficiencia renal:

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

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 el aclaramiento de topiramato está reducido.

- Pacientes de edad avanzada:

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

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

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

Como con otros medicamentos antiepilépticos, 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 antiepilépticos usados concomitantemente, una progresión de la enfermedad, o un efecto paradójico.

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

Oligohidrosis

Se ha notificado oligohidrosis (disminución de la sudoración) en asociación con el uso de topiramato.

La disminución de la sudoración e hipertermia (aumento de la temperatura corporal) pueden aparecer especialmente en niños pequeños expuestos a temperatura ambiente elevada.

Trastornos del estado de ánimo/depresión

Durante el tratamiento con topiramato se ha observado un aumento de la incidencia de alteraciones del estado de ánimo y depresión.

Intentos de suicidio/ideación suicida

En pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones se ha notificado ideación y comportamiento suicida. En un meta-análisis de ensayos clínicos con agentes antiepilépticos, 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.

Nefrolitiasis

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

Los factores de riesgo para la nefrolitiasis incluyen antecedentes de cálculos, historial familiar de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo puede predecir realmente la formación de cálculos durante el tratamiento con topiramato.

Además, los pacientes que estén tomando otros medicamentos relacionados con la aparición de nefrolitiasis pueden tener mayor riesgo.

Disminución de la función renal

Topiramato debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal ($ClCr \leq 70$ ml/min) ya que el aclaramiento renal y plasmático están disminuidos. Para recomendaciones posológicas específicas en pacientes con disminución de la función renal, ver Dosificación.

Disminución de la función hepática

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

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

En pacientes que estaban siendo tratados con topiramato se ha notificado un síndrome consistente en miopía aguda asociada con glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un cuadro agudo de disminución de la agudeza visual y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos pueden incluir miopía, estrechamiento de la cámara anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. Se puede acompañar o no de midriasis. Este síndrome podría estar asociado con un derrame supraciliar que daría como resultado el desplazamiento anterior del cristalino e iris causando glaucoma secundario de ángulo cerrado. Normalmente, los síntomas se presentan en el primer mes de inicio del tratamiento con topiramato. En contraste con el glaucoma primario de ángulo cerrado el cual es raro por debajo de los 40 años, el secundario asociado con topiramato se ha notificado tanto en pacientes pediátricos como en adultos. El tratamiento de este síndrome incluye la discontinuación del tratamiento con topiramato, tan rápido como sea posible de acuerdo con el juicio del médico y las medidas apropiadas para reducir la presión intraocular. Estas medidas generalmente conducen a un descenso de la presión intraocular.

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.

Acidosis metabólica

La acidosis metabólica hiperclorémica sin hiato aniónico (es decir, disminución del bicarbonato sérico por debajo del intervalo de referencia normal sin alcalosis respiratoria) está asociada al tratamiento con topiramato. Esta disminución del bicarbonato sérico se debe al efecto inhibitor 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 tratamiento que predispongan a la acidosis (tales como nefropatías, procesos respiratorios graves, status epiléptico, diarrea, cirugías, dieta cetogénica o determinados medicamentos) pueden tener efectos aditivos respecto a la reducción del bicarbonato causada por topiramato.

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

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ACUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.726

MONTE VERDE S.A.
M^{te}. del Carmen Mastandrea
APODERADA

1330



La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir los índices de crecimiento. Las consecuencias sobre el metabolismo óseo del topiramato no han sido sistemáticamente investigadas en poblaciones pediátricas ni adultas.

Dependiendo de las enfermedades subyacentes, durante el tratamiento con topiramato se recomienda una evaluación apropiada incluyendo determinación de las concentraciones séricas de bicarbonato. Si aparecen signos y síntomas (por ejemplo, respiración profunda de Kussmaul, disnea, anorexia, náuseas, vómitos, cansancio excesivo, taquicardia o arritmia) indicativos de acidosis metabólica se recomienda la determinación de bicarbonato sérico. Si aparece y persiste una acidosis metabólica, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con topiramato (disminuyendo la dosis gradualmente).

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.

Complemento nutricional

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

Intolerancia a la lactosa


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

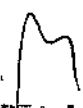
Interacciones:

Efectos de topiramato sobre otros medicamentos antiepilépticos

La adición de topiramato a otros medicamentos antiepilépticos (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.

Los resultados de un estudio sobre interacciones farmacocinéticas en pacientes con epilepsia indicaron que la adición de topiramato a lamotrigina no tuvo efecto sobre la


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
M^{te}. del Carmen Aldeanueva
ARODERADA



concentración plasmática en estado estacionario de lamotrigina con dosis de topiramato de 100 a 400 mg/día. Además, no se produjeron cambios en la concentración plasmática en estado de equilibrio de topiramato durante o después de suspender el tratamiento con lamotrigina (dosis media de 327 mg/día).

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

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 = Medicamento antiepiléptico

Otras interacciones con medicamentos

Digoxina

En un estudio de dosis única, el área bajo la curva de digoxina en plasma (AUC) disminuyó un 12% debido a la administración concomitante de 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 SNC

No ha sido evaluada en ensayos clínicos la administración concomitante de topiramato con alcohol y otros depresores del 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.

MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
 M^a. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

Anticonceptivos orales

En un estudio de interacción farmacocinético en el que se administró topiramato, en ausencia de otra medicación, a dosis entre 50 y 200 mg/día a voluntarias sanas que tomaban un anticonceptivo oral combinado que contenía 1 mg de noretindrona (NET) más 35 µg de etinilestradiol (EE) administrado concomitantemente, no produjo cambios estadísticamente significativos en la exposición media (AUC) de ninguno de los componentes del anticonceptivo oral. En otro ensayo, la exposición a EE disminuyó de manera estadísticamente significativa a dosis de 200, 400 y 800 mg/día (18%, 21% y 30%, respectivamente) cuando se administró como terapia adyuvante en epilepsia en pacientes que estaban tomando ácido valproico. En ambos estudios, topiramato (50-200 mg/día en voluntarios sanos y 200- 800 mg/día en pacientes con epilepsia) no modificó significativamente la disponibilidad de NET.

Aunque se produjo una disminución dosis dependiente en la exposición de EE a dosis entre 200-800 mg/día (en pacientes con epilepsia), no hubo un cambio significativo dosis dependiente en la exposición a EE para dosis de 50-200 mg/día (en voluntarios sanos). Se desconoce la importancia clínica de los cambios observados. Se debe tener en cuenta la posibilidad de que la eficacia anticonceptiva se vea disminuida y aumente la hemorragia intermenstrual en pacientes que estén tomando anticonceptivos orales 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

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

Risperidona

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

Hidroclorotiazida (HCTZ)

En un estudio sobre interacciones farmacológicas realizado en voluntarios sanos se evaluaron las farmacocinéticas en estado estacionario de HCTZ (25 mg cada 24

1330



horas) y topiramato (96 mg cada 12 horas) administrados solos y de forma concomitante. Los resultados de este estudio indican que la C_{max} de topiramato aumentó en un 27% y que el AUC aumentó en un 29% al añadir HCTZ a topiramato. La relevancia clínica de este cambio es desconocida. La adición de HCTZ al tratamiento con topiramato puede requerir un ajuste de la dosis de topiramato. La farmacocinética en estado estacionario de HCTZ no se 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

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

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

Pioglitazona

En un estudio sobre interacciones farmacológicas realizado en voluntarios sanos se evaluaron las farmacocinéticas en estado estacionario de topiramato y pioglitazona administrados solos y de forma concomitante. Se observó una disminución del 15% del $AUC_{\tau,ee}$ de pioglitazona sin alteración de la $C_{max,ee}$. Este resultado no fue estadísticamente significativo. Además, se observaron disminuciones del 13% y el 16% de la $C_{max,ee}$ y el $AUC_{\tau,ee}$, respectivamente, del hidroximetabolito activo, así como una disminución del 60% de la $C_{max,ee}$ y el $AUC_{\tau,ee}$ del cetometabolito activo. Tampoco se conoce la relevancia de estos resultados. Al añadir 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.

Gliburida

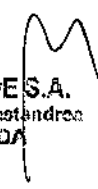
En un estudio de interacción fármaco-fármaco realizado en pacientes con diabetes tipo 2 se evaluó la farmacocinética en estado estacionario de gliburida (5 mg/día) sola y administrada concomitantemente con topiramato (150 mg/día). Se produjo una reducción del AUC_{24} de gliburida de un 25% durante la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

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

Otras formas de interacción:

Agentes que predisponen a la nefrolitiasis


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.J. 22.539.728


 MONTE VERDE S.A.
 M. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

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 antiepilépticos.

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.

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 Tabla 1. 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.

Tabla 1: 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} y 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 50 mg cada 12 h)	aumento del 9% y 16% de la C_{max} , aumento del 9 y 17% del AUC (40 y 80 mg propranolol cada 12h, respectivamente)
Sumatriptán (oral y subcutáneo)	↔	NE
Pizotifeno	↔	↔
Diltiazem	25% de disminución del AUC de diltiazem y un 18% de disminución en DDA, y ↔ para NDD*	20% de aumento en el AUC

1330



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 $\leq 15\%$) 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:

Topiramato fue teratogénico en ratones, ratas y conejos. En ratas, topiramato atraviesa la barrera placentaria.

Los datos procedentes del registro de embarazos en Reino Unido y del registro de embarazos "North American Antiepileptic Drug (NAAED)" indican que en los recién nacidos expuestos a monoterapia con topiramato en el primer trimestre de embarazo aumenta el riesgo de malformaciones congénitas (p. ej. defectos craneofaciales, tales como labio leporino o hendidura del paladar, hipospadias, y anomalías incluyendo varios sistemas del organismo). Dichos datos mostraron una incidencia aproximadamente 3 veces mayor de malformaciones congénitas significativas en comparación con un grupo de referencia que no tomaba medicamentos antiepilépticos. Además, hubo un aumento de prevalencia más alta de bajo peso al nacer (< 2500 gramos) tras el tratamiento con topiramato en comparación con el grupo de referencia.

Además, los datos de estos registros y otros estudios indican que, comparado con monoterapia, puede haber un aumento de los efectos teratogénicos asociados con la utilización de medicamentos antiepilépticos en terapia combinada.

Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen medidas anticonceptivas adecuadas y se consideren opciones terapéuticas alternativas.

Indicación en epilepsia

Se puede prescribir topiramato durante el embarazo, tras proporcionar una completa información a la mujer sobre los riesgos conocidos de la epilepsia no controlada sobre el embarazo y los riesgos potenciales del medicamento para el feto.

Indicación de profilaxis de migraña

Topiramato está contraindicado durante el embarazo, y en las mujeres en edad de riesgo de embarazo si no están usando un método anticonceptivo 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 materna.

Debido a que muchos medicamentos son eliminados por la leche materna, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con topiramato tras considerar la importancia del medicamento para la madre.

MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ARUSA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 E.SAT. N.º 14143
 D.N.I. 22.539.726

MONTE VERDE S.A.
 M^{ra}. del Carmen Mastandrea
 ALUDERADA

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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 con topiramato como terapia adyuvante de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, crisis de inicio parcial, crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, monoterapia en epilepsia diagnosticada recientemente o de novo, o profilaxis de migraña.

La mayoría de las RAs fueron de leves a moderadas en cuanto a gravedad. Las RAs identificadas en ensayos clínicos, y durante la experiencia postcomercialización (indicada mediante “*”) están listadas en la Tabla 2 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 $< 1/1.000$; Muy raras $< 1/10.000$; No conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Las RAs que se han detectado más frecuentemente (aquellas con una incidencia $> 5\%$ y superior a la observada en placebo en al menos una indicación en ensayos clínicos con topiramato doble-ciego controlados) 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.

Sistema de clasificación por órganos y sistemas.	Frecuencia	Reacción adversa
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Disminución del peso
	Frecuentes	Aumento de peso*
	Poco frecuentes	Presencia de cristales en orina, resultado anómalo de la prueba de la marcha, disminución del recuento de leucocitos, aumento de enzimas hepáticas
	Raras	Disminución del bicarbonato en sangre
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Bradycardia, bradicardia sinusal, palpitaciones
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia
	Poco frecuentes	Leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía, eosinofilia
	Raras	Neutropenia*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Parestesias, somnolencia, mareo
	Frecuentes	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
	Poco frecuentes	Nivel de consciencia reducido, convulsiones de gran mal, alteración del campo visual, convulsiones parciales complejas, trastorno del lenguaje, hiperactividad psicomotora, síncope, trastorno sensorial, babeo, hipersomnio, afasia, lenguaje repetitivo, hipocinesia, discinesia, mareo postural, baja calidad del sueño, sensación de quemazón, pérdida sensorial, parosmia, síndrome cerebeloso, disestesia, hipogeusia, estupor, aturdimiento, aura, ageusia, disgrafia, disfasia, neuropatía periférica, presíncope, distonía, formicación
	Raras	Apraxia, trastorno del ritmo circadiano del sueño, hiperestesia, hiposmia, anosmia, temblor esencial, acinesia, falta de respuesta a estímulos
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa, diplopía, alteración visual
	Poco frecuentes	Reducción de la agudeza visual, escotoma, miopía*, sensación anormal en el ojo*, ojo seco, fotofobia, blefarospasmo, aumento del lagrimeo, fotopsia, midriasis, presbicia
	Raras	Ceguera unilateral, ceguera transitoria, glaucoma, trastornos de la acomodación, alteración visual de la percepción de la profundidad, escotoma centelleante, edema palpebral*, ceguera nocturna, ambliopía
	Desconocida	Glaucoma de ángulo estrecho*, maculopatía*, trastorno del movimiento ocular*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo, tinitus, dolor en el oído
	Poco frecuentes	Sordera, sordera unilateral, sordera neurosensorial, desacomodo auditivo, deterioro auditivo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, epistaxis, congestión nasal, rinorrea
	Poco frecuentes	Disnea de esfuerzo, hipersecreción del seno paranasal, disfonía
	Raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Nauseas, diarrea
	Frecuentes	Vómitos, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, dispepsia, dolor abdominal, boca seca, malestar

1330



		del estómago, parestesia oral, gastritis, malestar abdominal
	Poco frecuentes	Pancreatitis, flatulencias, 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	Raras	Hepatitis, insuficiencia hepática
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Nefrolitiasis, polaquiuria, disuria
	Poco frecuentes	Cálculos urinarios, incontinencia urinaria, hematuria, incontinencia, urgencia en la micción, cólicos renales, dolor renal
	Raras	Cálculos en la uretra, acidosis tubular renal*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia, exantema, prurito
	Poco frecuentes	Anhidrosis, hipoestesia facial, urticaria, eritema, prurito generalizado, exantema macular, decoloración de la piel, dermatitis alérgica, hinchazón de la cara
	Raras	Síndrome de StevensJohnson*, eritema multiforme*, olor anormal de la piel, edema periorbital*, urticaria localizada
	Desconocida	Necrólisis tóxica epidérmica*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia, espasmos musculares, mialgia, calambres musculares, debilidad muscular, dolor en el pecho músculo esquelético
	Poco frecuentes	Inflamación de las articulaciones*, rigidez musculoesquelética, dolor en el costado, fatiga muscular
	Raras	Molestia en los miembros*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia, pérdida de apetito
	Poco frecuentes	Acidosis metabólica, hipopotasemia, aumento del apetito, polidipsia
	Raras	Acidosis hiperclorémica
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis*
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión, hipotensión ortostática, rubor, sofoco
	Raras	Fenómeno de Raynaud
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
	Frecuentes	Pirexia, astenia, irritabilidad, alteración en el modo de andar, malestar general, malestar
	Poco frecuentes	Hipertermia, sed, síndrome gripal*, inercia, frigidez periférica, sensación de embriaguez, nerviosismo
	Raras	Edema facial, calcinosis



1330

Circunstancias sociales	Poco frecuentes	Dificultad de aprendizaje
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad
	Desconocida	Edema alérgico*, edema conjuntivo*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil, disfunción sexual
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Depresión
	Frecuentes	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
	Poco frecuentes	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
	Raras	Manía, trastornos de pánico, sentimientos de desesperación*, hipomanía

* identificadas como RAs a través de notificaciones espontáneas a partir de la experiencia postcomercialización. Sus frecuencias han sido calculadas basadas en datos de ensayos clínicos.

Población pediátrica

Las RAs 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

MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
 M. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

- Mala calidad del sueño
- Aumento del lagrimeo
- Bradicardia sinusal
- Sensación anómala
- Trastorno de la marcha

Las RAs 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

SOBREDOSIS:

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 sobredosis agudas con topiramato, si la ingesta es reciente, se debería proceder al vaciado del contenido gástrico inmediatamente, mediante lavado o por inducción de emesis. El carbón activado ha mostrado absorber topiramato *in vitro*. El tratamiento debería ir acompañado de medidas de soporte adecuadas y el paciente debe mantenerse bien hidratado. La hemodiálisis se presenta como una medida eficaz para eliminar topiramato del organismo.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA DR. RICARDO GUTIÉRREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL DR. ALEJANDRO POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

En su envase original a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C.

PRESENTACIONES:




MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728



MONTE VERDE S.A.
M^{te}. del Carmen Mastandrea
APODERADA

Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos.

1330



Fecha de última revisión: / /

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (Monte Verde S.A.).


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.639.728


MONTE VERDE S.A.
M^{te}. del Carmen Mastandrea
APODERADA



1330

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

TOPICTAL TOPIRAMATO

Comprimidos recubiertos 25 mg, 50 mg y 100 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto:

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

1. ¿Qué es TOPICTAL y para qué se utiliza?

Topictal 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 entre 2 y 16 años administrado junto con otros antiepilépticos.
- Prevenir la migraña en adultos.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar TOPICTAL?

No use TOPICTAL:

- 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 puede quedarse embarazada y no está usando un anticonceptivo eficaz.

Tenga especial cuidado con TOPICTAL

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

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.729

MONTE VERDE S.A.
M. del Carmen Mastandrea
APODERADA

1330



- tiene problemas en los ojos, especialmente glaucoma
- tiene problemas de crecimiento
- sigue una dieta con alto contenido en grasa (dieta cetogénica)
- está embarazada o pudiera estarlo
- presenta disminución de la transpiración y/o temperatura corporal elevada.

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

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

Tenga en cuenta que:

Debe informar a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, vitaminas o plantas medicinales. Topiramato 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).
- pastillas anticonceptivas. Topiramato puede hacer que disminuya la eficacia de la pastilla anticonceptiva que esté tomando. Informe a su médico si su sangrado menstrual cambia mientras está tomando píldoras anticonceptivas y topiramato.

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, gliburida, amitriptilina, propranolol, diltiazem, venlafaxina, flunarizina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (un preparado a base de hierbas que se utiliza para tratar la depresión).


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.J. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

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

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Su médico decidirá si puede tomar topiramato. Como cualquier otro medicamento antiepiléptico, hay un riesgo de que se produzcan daños al feto si se utiliza topiramato durante el embarazo. Asegúrese de tener muy claros los riesgos y los beneficios de utilizar topiramato para la epilepsia durante el embarazo.

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

Las madres en periodo de lactancia que estén tomando topiramato 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 topiramato. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas sin hablar antes con su médico.

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

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 topiramato y lentamente aumentará su dosis hasta encontrar la mejor para usted.
- Los comprimidos de topiramato se tragan enteros. Evite masticar los comprimidos ya que pueden dejarle un sabor amargo.
- Puede tomar topiramato antes, durante o después de una comida. Beba muchos líquidos durante el día para evitar la formación de cálculos en el riñón mientras toma topiramato.

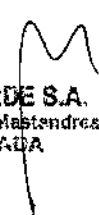
Si olvidó tomar TOPICTAL:

- 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


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.I. 22.629.729


MONTE VERDE S.A.
 M^{te}. del Carmen Mastendres
 APODERADA

1330



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

Si toma más TOPICTAL del que debe:

- Consulte inmediatamente con su médico. Lleve el medicamento con usted.
- Puede sentirse somnoliento o cansado, o tener movimientos anormales del cuerpo, problemas para estar de pie y andar, sentirse mareado debido a una bajada de la tensión sanguínea, o tener latidos anormales del corazón o ataques.

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ

TELÉFONO: (011) 4962- 6666/2247

HOSPITAL POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, TOPICTAL puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. **Consulte a su médico o busque atención médica inmediatamente si presenta alguno/s de los siguientes síntomas:**

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

Pérdida de peso, hormigueo en brazos y piernas, somnolencia o adormecimiento, mareos, diarrea, náuseas, congestión, moqueo y dolor de garganta, cansancio, depresión (nueva o empeorada).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Cambios en el humor o en el comportamiento, incluyendo ira, nerviosismo, tristeza, aumento de peso, disminución o pérdida del apetito, disminución del número de glóbulos rojos, cambios en el pensamiento o el estado de alerta, incluyendo confusión, problemas de concentración, memoria o lentitud en el pensamiento, mala pronunciación al hablar, torpeza o problemas al andar, agitación involuntaria de los brazos, manos o piernas, disminución del tacto o su sensación, movimiento involuntario de los ojos, alteración del gusto, alteración visual, visión borrosa, visión doble, zumbido en los oídos, dolor de oídos, falta de aire, sangrado de nariz, vómitos, estreñimiento, dolor de estómago, indigestión, boca seca, hormigueo o adormecimiento de la boca, piedras en el riñón, micción frecuente, micción dolorosa, pérdida de pelo, enrojecimiento y/o picor de la piel, dolor articular, espasmos musculares, tirones musculares o debilidad muscular, dolor en el pecho, fiebre, pérdida de fuerza, sensación general de malestar, reacción alérgica.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
CIAT. NAC. 14145
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
M^{te}. del Carmen Mastandrea
APODERADA

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

Presencia de cristales en la orina, recuento sanguíneo anormal, incluyendo reducción del número de glóbulos blancos o plaquetas, o aumento de los eosinófilos, aumento de enzimas hepáticas en sangre, latido irregular o enlentecimiento del latido del corazón, hinchazón de los ganglios del cuello, axila o ingle, aumento de las convulsiones, problemas de comunicación verbal, babeo, inquietud o aumento de la actividad mental y física, pérdida de consciencia, desmayos, movimientos lentos o disminuidos, sueño alterado o de poca calidad, alteración o distorsión del olfato, problemas al escribir a mano, sensación de movimiento bajo la piel, problemas en los ojos incluyendo ojo seco, sensibilidad a la luz, palpitación involuntaria y disminución de la visión, disminución o pérdida auditiva, ronquera, inflamación del páncreas, gases, acidez del estómago, pérdida de la sensibilidad al tacto en la boca, sangrado de encías, sensación de estar lleno o hinchazón, sensación dolorosa o de quemazón en la boca, mal aliento, pérdidas de orina y/o heces, deseo urgente de orinar, dolor en la zona del riñón y/o de la vejiga causada por piedras en el riñón, disminución o ausencia de sudoración, decoloración de la piel, hinchazón localizada de la piel, de la cara o articulaciones, rigidez musculoesquelética, aumento de los niveles ácidos de la sangre, disminución del potasio en la sangre, aumento del apetito, aumento de la sed e ingestión de grandes cantidades de líquido, disminución de la presión arterial o disminución de la presión sanguínea al ponerse de pie, sofoco, síndrome gripal, extremidades frías (p.ej. manos y cara), problemas de aprendizaje, alteración de la función sexual (disfunción eréctil, pérdida de la libido), alucinaciones, disminución de la comunicación verbal.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

Sensibilidad excesiva de la piel, incapacidad para oler, **glaucoma, que es un bloqueo del líquido en el ojo que causa un aumento de la presión en el ojo, dolor y disminución de la visión**, acidosis tubular renal, reacción grave en la piel, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, una enfermedad grave de la piel en las que las capas superiores de la piel se separan de las inferiores; y eritema multiforme, una enfermedad con manchas rojas en relieve que pueden formar ampollas, olor, hinchazón de los tejidos alrededor de los ojos, síndrome de Raynaud, un trastorno que afecta a los vasos sanguíneos, en los dedos de la mano y de los pies, orejas y que provoca dolor y sensibilidad al frío, calcificación de los tejidos (calcinosis), tos, inflamación del hígado, insuficiencia del hígado.

De frecuencia no conocida (la frecuencia 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, hinchazón de la conjuntiva del ojo, necrólisis tóxica epidérmica que es una variedad más grave del síndrome de Stevens-Johnson (ver efectos adversos raros).

Efectos adversos en niños:

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (≥ 2 veces) en niños que en adultos en los estudios hechos con topiramato incluyen: disminución o aumento del apetito, aumento de los niveles de ácido en la sangre (acidosis hiperclorémica), nivel bajo de potasio en la sangre (hipopotasemia),

MONTE VERDE S.A.
 SÓFIA M. ABUSAF
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.I. 22.535.728

MONTE VERDE S.A.
 Nº. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

133



comportamiento anormal, agresividad, apatía, dificultad para conciliar el sueño, pensamientos suicidas, trastornos de atención, letargia, trastornos del ritmo circadiano del sueño, sueño de mala calidad, aumento del lagrimeo, ritmo cardíaco más lento, sensación anormal, alteración en la forma de andar.

Las reacciones adversas que se registraron en niños pero no en adultos en dichos estudios incluyen: aumento del nivel de un tipo específico de células blancas de la sangre (eosinofilia), aumento de la actividad mental y física (hiperactividad psicomotora), vértigo, vómitos, aumento de la temperatura (hipertermia), fiebre, problemas de aprendizaje.

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

5. CONSERVACIÓN DE TOPICTAL.

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster /estuche.

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C. Conservar los comprimidos en el envase original (blíster dentro del estuche) para protegerlo de la humedad.

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

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de TOPICTAL comprimidos recubiertos

El principio activo es topiramato.

Los demás componentes de Topictal están listados a continuación: lactosa monohidrato, lactosa de compresión directa, celulosa microcristalina pH 102, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, opadry blanco y óxido de hierro amarillo.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: / /


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CG-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
NF. del Carmen Mostandres
APODERADA

1330



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (Monte Verde S.A.).


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
M^{te}. del Carmen Mastandrea
APODERADA