



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-002847-08-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **3132** de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por CRAVERI S.A.I.C, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TOPIRAMATO CRAVERI

Nombre/s genérico/s: TOPIRAMATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ARENGREEN N° 830, C.A.B.A.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1).

Nombre Comercial: TOPIRAMATO CRAVERI 25.

Clasificación ATC: N03AX11.

Indicación/es autorizada/s: Topirmato está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes epilépticos recientemente diagnosticados adultos o niños (> 7 años) o por



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

conversión a monoterapia en pacientes con epilepsia. Topiramato está indicado como tratamiento adyuvante para adultos y niños (> 2 años) con crisis de inicio parcial o crisis tónico-clónicas generalizadas. Topiramato está también indicado en adultos y niños (> 2 años) como terapia adyuvante en el tratamiento de crisis asociadas al síndrome Lennox Gastaut. Topiramato está indicado en la profilaxis de la migraña. No ha sido estudiada la utilidad de topiramato en el tratamiento agudo de la cefalea migrañosa.

Concentración/es: 25 MG de TOPIRAMATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TOPIRAMATO 25 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.8 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 32.3 MG, AMARILLO DE QUINOLINA LACA ALUMINICA 0.03 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 13.7 MG, CROSCARAMELOSA SODICA (ACDISOL) 3.2 MG, PVP K 30 5 MG, LAY AQ 2.97 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR

Presentación: 10, 20, 28, 40, 56, 60, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 28, 40, 56, 60, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Periodo de vida Útil: 24 meses



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: TOPIRAMATO CRAVERI 50.

Clasificación ATC: N03AX11.

Indicación/es autorizada/s: Topiramato está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes epilépticos recientemente diagnosticados adultos o niños (> 7 años) o por conversión a monoterapia en pacientes con epilepsia. Topiramato está indicado como tratamiento adyuvante para adultos y niños (> 2 años) con crisis de inicio parcial o crisis tónico-clónicas generalizadas. Topiramato está también indicado en adultos y niños (> 2 años) como terapia adyuvante en el tratamiento de crisis asociadas al síndrome Lennox Gastaut. Topiramato está indicado en la profilaxis de la migraña. No ha sido estudiada la utilidad de topiramato en el tratamiento agudo de la cefalea migrañosa.

Concentración/es: 50 MG de TOPIRAMATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TOPIRAMATO 50 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.6 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 64.6 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 27.4 MG, ROJO PUNZO 4R LACA ALUMINICA 0.02 MG, CROSCARAMELOSA SODICA (ACDISOL) 6.4 MG, PVP K 30 10 MG, LAY AQ 4.98 MG.

7 H



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR

Presentación: 10, 20, 28, 40, 56, 60, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 28, 40, 56, 60, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3).

Nombre Comercial: TOPIRAMATO CRAVERI 100.

Clasificación ATC: N03AX11.

Indicación/es autorizada/s : Topiramato está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes epilépticos recientemente diagnosticados adultos o niños (> 7 años) o por conversión a monoterapia en pacientes con epilepsia. Topiramato está indicado como tratamiento adyuvante para adultos y niños (> 2 años) con crisis de inicio parcial o crisis tónico-clónicas generalizadas. Topiramato está también indicado en adultos y niños (> 2 años) como terapia adyuvante en el tratamiento de crisis asociadas al síndrome Lennox Gastaut. Topiramato está indicado en la profilaxis de la migraña. No ha sido estudiada la utilidad de topiramato en el tratamiento agudo de la cefalea migrañosa.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Concentración/es: 100 MG de TOPIRAMATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TOPIRAMATO 100 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.2 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 129.2 MG, AMARILLO OCASO LACA ALUMINICA 0.04 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 54.8 MG, CROSCAMELOSA SODICA (ACDISOL) 12.8 MG, PVP K 30 20 MG, LAY AQ 9.96 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR

Presentación: 10, 20, 28, 40, 56, 60, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 28, 40, 56, 60, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a CRAVERI S.A.I.C el Certificado N° **55598**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **18 JUN 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

3132

DR CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

REGISTRACIÓN Nº

3132

BUENOS AIRES, 18 JUN 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002847-08-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CRAVERI S.A.I.C solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N°

3 1 3 2

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



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

Por ello;

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

3132

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TOPIRAMATO CRAVERI y nombre/s genérico/s TOPIRAMATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por CRAVERI S.A.I.C, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 3 1 3 2

CERTIFICADO N° _____, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-002847-08-4

DISPOSICIÓN N°:

3 1 3 2

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **3 1 3 2**

Nombre comercial: TOPIRAMATO CRAVERI

Nombre/s genérico/s: TOPIRAMATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ARENGREEN N° 830, C.A.B.A.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1).

Nombre Comercial: TOPIRAMATO CRAVERI 25.

Clasificación ATC: N03AX11.

Indicación/es autorizada/s: Topirmato está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes epilépticos recientemente diagnosticados adultos o niños (> 7 años) o por conversión a monoterapia en pacientes con epilepsia. Topiramato está indicado como tratamiento adyuvante para adultos y niños (> 2 años) con crisis de inicio parcial o crisis tónico-clónicas generalizadas. Topiramato está también indicado en adultos y niños (> 2



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

años) como terapia adyuvante en el tratamiento de crisis asociadas al síndrome Lennox Gastaut. Topiramato está indicado en la profilaxis de la migraña. No ha sido estudiada la utilidad de topiramato en el tratamiento agudo de la cefalea migrañosa.

Concentración/es: 25 MG de TOPIRAMATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TOPIRAMATO 25 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.8 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 32.3 MG, AMARILLO DE QUINOLINA LACA ALUMINICA 0.03 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 13.7 MG, CROSCARAMELOSA SODICA (ACDISOL) 3.2 MG, PVP K 30 5 MG, LAY AQ 2.97 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR

Presentación: 10, 20, 28, 40, 56, 60, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 28, 40, 56, 60, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: TOPIRAMATO CRAVERI 50.

Clasificación ATC: N03AX11.

Indicación/es autorizada/s: Topiramato está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes epilépticos recientemente diagnosticados adultos o niños (> 7 años) o por conversión a monoterapia en pacientes con epilepsia. Topiramato está indicado como tratamiento adyuvante para adultos y niños (> 2 años) con crisis de inicio parcial o crisis tónico-clónicas generalizadas. Topiramato está también indicado en adultos y niños (> 2 años) como terapia adyuvante en el tratamiento de crisis asociadas al síndrome Lennox Gastaut. Topiramato está indicado en la profilaxis de la migraña. No ha sido estudiada la utilidad de topiramato en el tratamiento agudo de la cefalea migrañosa.

Concentración/es: 50 MG de TOPIRAMATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TOPIRAMATO 50 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.6 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 64.6 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 27.4 MG, ROJO PUNZO 4R LACA ALUMINICA 0.02 MG, CROSCARAMELOSA SODICA (ACDISOL) 6.4 MG, PVP K 30 10 MG, LAY AQ 4.98 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Presentación: 10, 20, 28, 40, 56, 60, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 28, 40, 56, 60, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3).

Nombre Comercial: TOPIRAMATO CRAVERI 100.

Clasificación ATC: N03AX11.

Indicación/es autorizada/s : Topiramato está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes epilépticos recientemente diagnosticados adultos o niños (> 7 años) o por conversión a monoterapia en pacientes con epilepsia. Topiramato está indicado como tratamiento adyuvante para adultos y niños (> 2 años) con crisis de inicio parcial o crisis tónico-clónicas generalizadas. Topiramato está también indicado en adultos y niños (> 2 años) como terapia adyuvante en el tratamiento de crisis asociadas al síndrome Lennox Gastaut. Topiramato está indicado en la profilaxis de la migraña. No ha sido estudiada la utilidad de topiramato en el tratamiento agudo de la cefalea migrañosa.

Concentración/es: 100 MG de TOPIRAMATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TOPIRAMATO 100 MG.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.2 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 129.2 MG, AMARILLO OCASO LACA ALUMINICA 0.04 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 54.8 MG, CROSCARAMELOSA SODICA (ACDISOL) 12.8 MG, PVP K 30 20 MG, LAY AQ 9.96 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR

Presentación: 10, 20, 28, 40, 56, 60, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.


Contenido por unidad de venta: 10, 20, 28, 40, 56, 60, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

3 1 3 2


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"


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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°

3132


DR. CARLOS CHALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



3132



PROYECTO DE RÓTULO
TOPIRAMATO CRAVERI 25
TOPIRAMATO
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de 25 mg contiene:

Topiramato..... 25,00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 32,30 mg , Celulosa microcristalina PH 101 13,70 mg , Polivinilpirrolidona (PVP K30) 5,00 mg , Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol) 3,20 mg , Estearato de magnesio 0,80 mg , Lay-Aq HL15457T 2,97 mg , Amarillo de Quinolina L.A. 0,03 mg.

MANTENER EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA NO SUPERIOR A 30 °C Y PROTEGIDO DE LA LUZ.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Contenido: 10 comprimidos recubiertos.

Lote N°:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Rubén A. J. Miniaci. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.


Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires

Tel: 5167-0555 - Fax: 5167-0505

www.craveri.com.ar

e-mail: info@craveri.com.ar

Nota: El mismo texto se repite en los envases de TOPIRAMATO CRAVERI 25 conteniendo 20, 28, 40, 56 y 60 comprimidos recubiertos.


ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793


José Luis Milone
APODERADO



3



PROYECTO DE RÓTULO
TOPIRAMATO CRAVERI 50
TOPIRAMATO
 Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de 50 mg contiene:

Topiramato..... 50,00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 64,60 mg , Celulosa microcristalina PH 101 27,40 mg , Polivinilpirrolidona (PVP K30) 10,00 mg , Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol) 6,40 mg , Estearato de magnesio 1,60 mg , Lay-Aq HL15457T 4,98 mg , Rojo Punzo 4R L.A. 0,02 mg.

MANTENER EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA NO SUPERIOR A 30 °C Y PROTEGIDO DE LA LUZ.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Contenido: 10 comprimidos recubiertos.

Lote Nº: Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado Nº

Director Técnico: Rubén A. J. Miniaci. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.

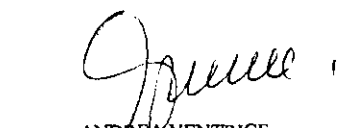
Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires

Tel: 5167-0555 - Fax: 5167-0505

www.craveri.com.ar

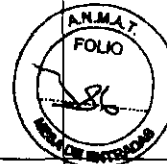
e-mail: info@craveri.com.ar

Nota: El mismo texto se repite en los envases de TOPIRAMATO CRAVERI 50 conteniendo 20, 28, 40, 56 y 60 comprimidos recubiertos.


 ANDREA VENTRICE
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 Mat. 12.793


 José Luis Milone
 APODERADO

3132



PROYECTO DE RÓTULO

TOPIRAMATO CRAVERI 100

TOPIRAMATO

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de 100 mg contiene:

Topiramato..... 100,00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 129,20 mg , Celulosa microcristalina PH 101 54,80 mg , Polivinilpirrolidona (PVP K30) 20,00 mg , Croscamelosa sódica (Ac-Di-Sol) 12,80 mg , Estearato de magnesio 3,20 mg , Lay-Aq HL15457T 9,96 mg , Amarillo Ocaso L.A. 0,04 mg.

MANTENER EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA NO SUPERIOR A 30 °C Y PROTEGIDO DE LA LUZ.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Contenido: 10 comprimidos recubiertos.

Lote N°: Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Rubén A. J. Miniaci. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.


Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires

Tel: 5167-0555 - Fax: 5167-0505

www.craveri.com.ar

e-mail: info@craveri.com.ar

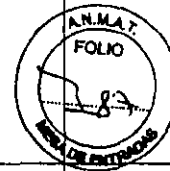
Nota: El mismo texto se repite en los envases de TOPIRAMATO CRAVERI 100 conteniendo 20, 28, 40, 56 y 60 comprimidos recubiertos.


ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793


José Luis Milone
APODERADO



3 1 3 2



PROYECTO DE RÓTULO
TOPIRAMATO CRAVERI 25
TOPIRAMATO
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de 25 mg contiene:

Topiramato..... 25,00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 32,30 mg , Celulosa microcristalina PH 101 13,70 mg , Polivinilpirrolidona (PVP K30) 5,00 mg , Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol) 3,20 mg , Estearato de magnesio 0,80 mg , Lay-Aq HL15457T 2,97 mg , Amarillo de Quinolina L.A. 0,03 mg.

MANTENER EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA NO SUPERIOR A 30 °C Y PROTEGIDO DE LA LUZ.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Contenido: 500 comprimidos recubiertos.

Lote N°: Encimientamiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Rubén A. J. Miniaci. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires


Tel: 5167-0555 - Fax: 5167-0505

www.craveri.com.ar

e-mail: info@craveri.com.ar

Uso exclusivo hospitalario

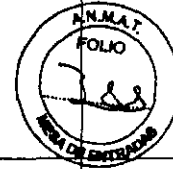
Nota: El mismo texto se repite en los envases de TOPIRAMATO CRAVERI 25 conteniendo 500 comprimidos recubiertos.


ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
 Mat. 12.793


José Luis Milone
APODERADO



3 15322



PROYECTO DE RÓTULO

TOPIRAMATO CRAVERI 50

TOPIRAMATO

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de 50 mg contiene:

Topiramato..... 50,00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 64,60 mg , Celulosa microcristalina PH 101 27,40 mg , Polivinilpirrolidona (PVP K30) 10,00 mg , Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol) 6,40 mg , Estearato de magnesio 1,60 mg , Lay-Aq HL15457T 4,98 mg , Rojo Punzo 4R L.A. 0,02 mg.

MANTENER EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA NO SUPERIOR A 30 °C. PROTEGIDO DE LA LUZ.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Contenido: 500 comprimidos recubiertos.

Lote N°: Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Rubén A. J. Miniaci. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires

Tel: 5167-0555 - Fax: 5167-0505

www.craveri.com.ar

e-mail: info@craveri.com.ar

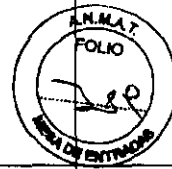
Nota: El mismo texto se repite en los envases de TOPIRAMATO CRAVERI 50 conteniendo 1000 comprimidos recubiertos.

ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

José Luis Milone
APODERADO



5 1 3 2



PROYECTO DE RÓTULO
TOPIRAMATO CRAVERI 100
TOPIRAMATO

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de 100 mg contiene:

Topiramato..... 100,00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 129,20 mg , Celulosa microcristalina PH 101 54,80 mg , Polivinilpirrolidona (PVP K30) 20,00 mg , Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol) 12,80 mg , Estearato de magnesio 3,20 mg , Lay-Aq HL15457T 9,96 mg , Amarillo Ocaso 0,04 mg.

MANTENER EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA NO SUPERIOR A 30 °C Y PROTEGIDO DE LA LUZ.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Contenido: 500 comprimidos recubiertos.

Lote Nº: Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado Nº

Director Técnico: Rubén A. J. Miniaci. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires

Tel: 5167-0555 - Fax: 5167-0505

www.craveri.com.ar

e-mail: info@craveri.com.ar

Nota: El mismo texto se repite en los envases de TOPIRAMATO CRAVERI 100 conteniendo 1000 comprimidos recubiertos.

ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

José Luis Milone
APODERADO

Uso exclusivo hospitalario

PROYECTO DE PROSPECTO

TOPIRAMATO CRAVERI

TOPIRAMATO

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

TOPIRAMATO CRAVERI 25:

Cada comprimido recubierto de 25,00 mg contiene:

Topiramato..... 25,00 mg

Excipientes: Lactosa Monohidrato 32,30 mg , Celulosa Microcristalina PH 101 13,70 mg , Polivinilpirrolidona (PVP K30) 5, 00 mg , Croscarmelosa Sódica (AC-DI-SOL) 3,20 mg , Estearato de Magnesio 0,80 mg , Lay-Aq HL 15457T 2,97 mg , Amarillo de Quinolina L.A. 0,03 mg.

TOPIRAMATO CRAVERI 50:

Cada comprimido recubierto de 50,00 mg contiene:

Topiramato..... 50,00 mg

Excipientes: Lactosa Monohidrato 64,60 mg , Celulosa Microcristalina PH 101 27,40 mg , Polivinilpirrolidona (PVP K30) 10, 00 mg , Croscarmelosa Sódica (AC-DI-SOL) 6,40 mg , Estearato de Magnesio 1,60 mg , Lay-Aq HL 15457T 4,98 mg , Rojo Punzó 4R L.A. 0,02 mg.

TOPIRAMATO CRAVERI 100:

Cada comprimido recubierto de 100,00 mg contiene:

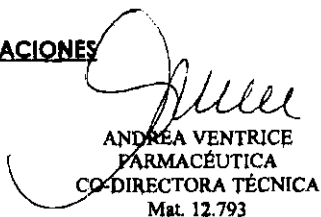
Topiramato..... 100,00 mg

Excipientes: Lactosa Monohidrato 129,2 mg , Celulosa Microcristalina PH 101 54,80 mg , Polivinilpirrolidona (PVP K30) 20, 00 mg , Croscarmelosa Sódica (AC-DI-SOL) 12,80 mg , Estearato de Magnesio 3,20 mg , Lay-Aq HL 15457T 9,96 mg , Amarillo Ocaso L.A. 0,04 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico.

INDICACIONES



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



José Luis Milone
APODERADO

Topiramato está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes epilépticos recientemente diagnosticados adultos ó niños (≥ 7 años) o por conversión a monoterapia en pacientes con epilepsia.

Topiramato está indicado como tratamiento adyuvante para adultos y niños (≥ 2 años) con crisis de inicio parcial o crisis tónico-clónicas generalizadas.

Topiramato está también indicado en adultos y niños (≥ 2 años) como terapia adyuvante en el tratamiento de crisis asociadas al síndrome Lennox Gastaut.

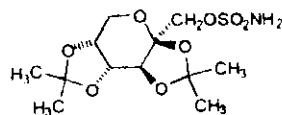
Topiramato está indicado en la profilaxis de la migraña. No ha sido estudiada la utilidad de topiramato en el tratamiento agudo de la cefalea migrañosa.

PROPIEDADES

El topiramato es un nuevo compuesto antiepiléptico y se designa químicamente como sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metileteliden)- β -D-fructopiranosas.

La fórmula empírica es $C_{12}H_{21}NO_8S$. El peso molecular es de 339,36.

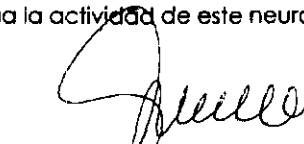
La fórmula estructural es:



Topiramato es un polvo blanco cristalino de sabor amargo. Topiramato es más soluble en soluciones alcalinas conteniendo hidróxido de sodio o fosfato de sodio y con un pH de 9 a 10. Es altamente soluble en acetona, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol. La solubilidad en agua es de 9,8 mg/ml. La solución saturada tiene un pH de 6,3.

Propiedades Farmacodinámicas

Topiramato es un agente antiepiléptico clasificado como monosacárido sulfamato sustituido. El preciso mecanismo de acción no se conoce. Los estudios de electrofisiología y bioquímica realizados con neuronas cultivadas han identificado tres propiedades que pueden contribuir con la eficacia antiepiléptica del topiramato. Los potenciales evocados repetidamente por una despolarización sostenida de las neuronas fueron bloqueados por topiramato de manera tiempo-dependiente, sugestivo de una acción bloqueadora estado-dependiente, de los canales de sodio. Topiramato aumentó la frecuencia a la cual β -amino butirato (GABA) activaba los receptores GABA_A, y aumentó la habilidad del GABA de inducir un flujo de iones de cloro hacia las neuronas, sugiriendo que topiramato potencia la actividad de este neurotransmisor inhibitorio.



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



José Luis Milone
APODERADO

Este efecto no fue bloqueado por flumazenil, un antagonista benzodiazepínico, ni por un incremento en la duración del tiempo de apertura del canal, diferenciando a topiramato de los barbitúricos que modulan los receptores GABA_A.

Dado que el perfil antiepiléptico de topiramato difiere marcadamente de aquel de las benzodiazepinas, puede modular un receptor del subtipo GABA_A a ser insensible a las benzodiazepinas. Topiramato antagonizó la habilidad de kainato de activar el kainato/ampa (ácido 1-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico) subtipo de receptor excitatorio de aminoácidos (glutamato), pero no tuvo efecto aparente sobre la actividad de N-metil-D-aspartato (NMDA) en el subtipo de receptor NMDA. Estos efectos de topiramato dependieron de la concentración en un rango de 1 μ M a 200 μ M, con mínima actividad observada con 1 mM a 10 μ M.

Además, topiramato inhibe algunas isoenzimas de la anhidrasa carbónica. Este efecto farmacológico es mucho más débil que aquel de la acetazolamida, un conocido inhibidor de la anhidrasa carbónica, y no se cree que sea un componente importante de la actividad antiepiléptica de topiramato.

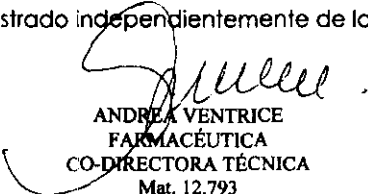
En estudios en animales, topiramato exhibió actividad anticonvulsivante en el ensayo de MES (convulsión ante electroshock máximo) en ratas y ratones, y resultó efectivo en modelos de epilepsia en roedores, los cuales incluyeron crisis tónicas y símil ausencia en ratas espontáneamente epilépticas (SER) y en crisis tónico-clónicas en ratas inducidas por kindling de la amígdala o isquemia global. Topiramato resultó sólo débilmente efectivo en el bloqueo de las crisis tónicas inducidas por el antagonista del receptor GABA_A pentilinetetrazol.

Los estudios en ratones que recibieron la administración concomitante de topiramato y carbamacepina o fenobarbital mostraron una acción anticonvulsivante sinérgica, mientras que la combinación con fenitoína mostró una acción anticonvulsivante de adición. En estudios controlados con terapias combinadas no se ha demostrado correlación entre concentraciones plasmáticas de topiramato y su eficacia clínica. No se ha demostrado en humanos evidencia de tolerancia.

Propiedades Farmacocinéticas

El perfil farmacocinético de topiramato comparado con otras drogas antiepilépticas muestra una prolongada vida media, farmacocinética lineal, eliminación predominantemente renal, ausencia de unión a proteínas plasmáticas significativa y falta de metabolitos activos clínicamente significativos.

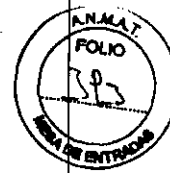
Topiramato no es un inductor potente de enzimas metabolizadoras de fármacos, puede ser administrado independientemente de las comidas y no se requiere el monitoreo rutinario de



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



José Luis Milone
APODERADO



las concentraciones plasmáticas de topiramato. En ensayos clínicos, no se observó una relación consistente entre las concentraciones plasmáticas y la eficacia o efectos adversos. Topiramato se absorbe en forma rápida y bien. Después de la administración oral de 100 mg de topiramato a personas sanas, se alcanzó una concentración plasmática máxima (C_{máx}) de 1,5 mg/ml en 2 a 3 horas (T_{máx}). Basados en la recuperación de la radioactividad de la orina, el grado promedio de absorción de una dosis oral de 100 mg de topiramato marcado con ¹⁴C fue de por lo menos el 81%. No hubo un efecto clínico significativo de la comida en la biodisponibilidad de topiramato. Generalmente, 13 a 17% del topiramato se une a proteínas plasmáticas. Se ha observado que con concentraciones plasmáticas superiores a los 4 mg/ml existe una pequeña capacidad de topiramato de ligarse a eritrocitos. El volumen de distribución varía en relación inversa a la dosis. El volumen promedio de distribución aparente fue de 0.80 a 0.55 l/kg para una dosis única variable entre 100 y 1200 mg. Se detectó una variación por sexo en el volumen de distribución, con valores para mujeres de alrededor del 50% de aquellos observados en hombres. Esto se atribuyó al mayor porcentaje de tejido adiposo existente en pacientes del sexo femenino pero no posee consecuencias clínicas.

Topiramato no se metaboliza extensamente (~20%) en voluntarios sanos. Se metaboliza hasta un 50% en pacientes que reciben concomitantemente tratamiento antiepiléptico con drogas conocidas como inductoras de las enzimas metabólicas. Se han aislado seis metabolitos, formados por hidroxilación, hidrólisis y gluconización, detectados e identificados en plasma, orina y heces de humanos. Cada metabolito representa menos del 3% de la radioactividad total excretada. Después de la administración de topiramato marcado con ¹⁴C. Dos metabolitos, que conservan en gran parte la estructura de topiramato, fueron probados y se encontró que poseen poca o ninguna acción anticonvulsivante.

En humanos, la principal ruta de eliminación de topiramato inalterado y de sus metabolitos es por vía renal (por lo menos 81% de la dosis). Aproximadamente el 66% de la dosis de topiramato marcado con ¹⁴C se excretó sin cambio por orina dentro de los 4 días posteriores. Después de dosis de 50 mg y 100 mg de topiramato administrados dos veces al día, el clearance renal medio fue de aproximadamente 18 ml/min y 17 ml/min, respectivamente. Hay evidencias de reabsorción tubular renal. Esto está sustentado por estudios realizados en ratas donde topiramato se administró conjuntamente con probenecid y se observó un incremento significativo del clearance renal de topiramato. El clearance plasmático en humanos es de aproximadamente 20 a 30 ml/min después de una administración oral.

Topiramato mostró una baja variabilidad, con respecto a las concentraciones plasmáticas, entre los pacientes y por lo tanto, tiene una farmacocinética predecible. La

ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

José Luis Milone
APODERADO



3 1 3 2



farmacocinética de topiramato en voluntarios sanos es lineal con un clearance plasmático que permanece constante y un área bajo la curva de concentración plasmática que aumenta en forma

proporcional a la dosis con un rango de dosis entre 100 y 400 mg administrados en una única dosis oral. A los pacientes con función renal normal les puede llevar entre 4 y 8 días alcanzar concentraciones plasmáticas estables. La $C_{máx}$ promedio después de dosis múltiples de 100 mg dos veces al día por vía oral, administradas a voluntarios sanos fue de 6,76 mg/ml. Después de la administración de dosis múltiples de 50 y 100 mg de topiramato, dos veces al día, la vida media de eliminación del plasma fue en promedio de 21 horas aproximadamente.

La administración concomitante de dosis múltiples de topiramato, 100 a 400 mg dos veces al día, con fenitoína o carbamacepina, muestra aumentos en las concentraciones plasmáticas de topiramato proporcionales a la dosis administrada.

El clearance plasmático y renal de topiramato disminuye en pacientes con función renal deteriorada ($Cl_{cr} < 60$ ml/min). El clearance plasmático disminuye en pacientes con enfermedad renal terminal. Como resultado, se esperan concentraciones plasmáticas más elevadas estables de topiramato para una dosis dada en pacientes con disfunción renal en comparación con aquellos con función renal normal. Topiramato se elimina eficazmente del plasma mediante hemodiálisis.

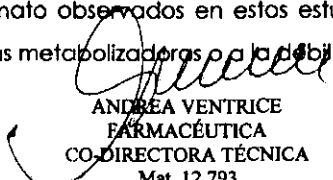
El clearance plasmático de topiramato se mantiene inmodificable en personas de edad avanzada en ausencia de una patología renal subyacente.

El clearance plasmático de topiramato disminuye en pacientes con daño hepático moderado o severo.

Información Preclínica y de Seguridad

La exposición de topiramato aguda y a largo plazo de ratones, ratas, perros y conejos fue bien tolerada. La hiperplasia de las células epiteliales gástricas se observó solo en roedores y en ratas y fue reversible después de 9 meses sin tratamiento.

Sólo en ratones se observaron tumores del músculo liso en la vejiga (dosis orales de hasta 300 mg/kg durante 21 meses) y parecen presentarse solamente en esta especie. Dado que no existe contraparte humana no fueron considerados clínicamente relevantes. Dichos hallazgos no se detectaron en los estudios carcinogénicos realizados en ratas (dosis orales de hasta 120 mg/kg/día durante 24 meses). Otros efectos toxicológicos y patológicos de topiramato observados en estos estudios pueden relacionarse con la débil inducción de enzimas metabolizadoras o la débil inhibición de la anhidrasa carbónica.


ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793


José Luis Milone
APODERADO

A pesar de la baja toxicidad materna y paterna como 8 mg/kg/día, no se observaron efectos sobre fertilidad, en ratas macho o hembra, con dosis de hasta 100 mg/kg/día.

Como con otras drogas antiepilépticas, topiramato demostró ser teratogénico en ratones, ratas y conejos. En ratones, el peso fetal y la osificación esquelética se redujo a 500 mg/kg/día en conjunción con la toxicidad materna. El porcentaje general de malformaciones fetales en ratones aumentó en todos los grupos tratados (20, 100 y 500 mg/kg/día), pero no se observaron diferencias significativas o relaciones dosis-respuesta para las malformaciones en general o específicas, lo cual sugiere que otros factores como toxicidad materna pueden estar involucrados.

En ratas, la toxicidad materna relacionada con la dosis y la toxicidad embrio-fetal (peso fetal reducido y/o osificación esquelética) fue observada con 20 mg/kg/día; los efectos teratogénicos (defectos en los miembros y en los dedos) se observaron con dosis de 400 mg/kg/día y más. En conejos, la toxicidad materna relacionada con la dosis se observó con 10 mg/kg/día y la toxicidad embrio-fetal (aumento de letalidad) con 35 mg/kg/día, los efectos teratogénicos (malformaciones costales y esqueléticas) se observaron con 120 mg/kg/día.

Los efectos teratogénicos observados en ratas y conejos fueron similares a aquellos observados con inhibidores de la anhidrasa carbónica, los cuales no se han podido asociar con malformaciones en humanos. Los efectos sobre el crecimiento quedaron demostrados por bajo peso al nacer y por aumentos durante la gestación y la lactancia. En ratas, topiramato cruza la barrera placentaria.

En una serie de ensayos realizados *in vitro* e *in vivo*, topiramato no mostró potencial genotóxico.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para el control óptimo de las crisis, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas titulándolo posteriormente hasta alcanzar la dosis efectiva.

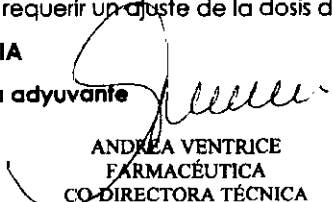
El topiramato esta disponible en comprimidos.

Los comprimidos no deben partirse. Topiramato puede administrarse sin tener en cuenta las comidas.

[No es necesario monitorear las concentraciones plasmáticas de topiramato para optimizar el tratamiento. En raras ocasiones, la adición de topiramato a fenitoína puede requerir un ajuste de la dosis de fenitoína para alcanzar un efecto óptimo clínico. La adición o el abandono de fenitoína y carbamacepina al tratamiento combinado con topiramato puede requerir un ajuste de la dosis de topiramato.]

EPILEPSIA

Terapia adyuvante



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



José Luis Milone
APODENADO

Adultos: la titulación debería comenzar con 25 – 50 mg por la noche durante una semana (el uso de dosis iniciales inferiores ha sido reportado pero no ha sido evaluado sistemáticamente). Luego, con intervalos semanales, la dosis debería incrementarse de 25 – 50 (a 100) mg/día, dividido en dos tomas diarias.

Algunos pacientes pueden alcanzar eficacia con una sola dosis diaria.

En estudios clínicos como tratamiento adyuvante, la dosis efectiva fue de 200 mg y fue la menor dosis estudiada. Por lo tanto ésta es considerada como la dosis efectiva mínima. La dosis diaria habitual es variable entre 200 y 400 mg repartidos en dos dosis. Algunos pacientes han recibido dosis de hasta 1600 mg/día.

[Dado que topiramato es removido del plasma por hemodiálisis, se debería administrar una dosis suplementaria de topiramato equivalente a aproximadamente la mitad de la dosis diaria en los días en que se realiza hemodiálisis. La dosis suplementaria debería administrarse en dosis divididas al comienzo y al finalizar el procedimiento de hemodiálisis. La dosis suplementaria puede variar basándose en las características del equipo de diálisis empleado.]

Estas recomendaciones posológicas se aplican a todos los adultos, incluyendo aquellos de edad avanzada, en ausencia de enfermedad renal subyacente.

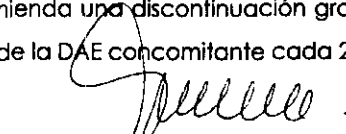
(Véase PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS ESPECIALES DE USO).

Niños de 2 años o mayores: la dosis total recomendada como terapia adyuvante de topiramato es de aproximadamente 5 a 9 mg/kg/día en dos dosis divididas. La titulación debería comenzar a 25 mg (o menos, basado en un rango de 1 a 3 mg/kg/día) por la noche durante la primer semana. La dosis debería ser incrementada a intervalos de 2 a 3 semanas en incrementos de 1 a 3 mg/kg/día (administrado en dos dosis divididas, para alcanzar la respuesta clínica óptima. La titulación de la dosis debería correlacionarse con el resultado clínico.

Dosis diarias de hasta 30 mg/kg/día han sido estudiadas y fueron generalmente bien toleradas.

Monoterapia

Cuando se suspenden DAEs concomitantes para alcanzar la monoterapia con topiramato, debería considerarse el efecto que esto podría producir en el control de la crisis. Salvo por razones de seguridad que requieran la abrupta suspensión de las DAEs concomitantes, se recomienda una discontinuación gradual a un ritmo de aproximadamente un tercio de la dosis de la DAE concomitante cada 2 semanas.



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



José Luis Milone
APODERADO

Cuando se suspenden drogas inductoras enzimáticas, los niveles de topiramato se incrementarán. Una reducción de la dosis de topiramato puede ser necesaria si esta clínicamente indicado.

Adultos: la titulación debería comenzar con 25 mg por la noche durante una semana. La dosis debería luego ser incrementada en intervalos de 1 a 2 semanas en incrementos de 25 a 50 mg/día administrado en dos dosis divididas. Si el paciente es incapaz de tolerar el régimen de titulación, incrementos menores o intervalos mayores entre los incrementos podrían estar indicados. La titulación de la dosis debería correlacionarse con el resultado clínico.

La dosis inicial recomendada de topiramato en monoterapia en adultos es de 100 mg/día y la dosis diaria máxima es de 500 mg. Algunos pacientes con formas refractarias de epilepsia han tolerado dosis de topiramato en monoterapia de hasta 1000 mg/día. Estas recomendaciones posológicas se aplican a todos los adultos incluyendo los ancianos en ausencia de enfermedad renal subyacente.

Niños: El tratamiento de niños con edades ≥ 7 años debería comenzar con 0,5 a 1 mg/kg por la noche durante la primer semana. La dosis debería ser luego incrementada en intervalos de 1 a 2 semanas en 0,5 a 1 mg/kg/día, administrado en dos dosis divididas. Si el paciente es incapaz de tolerar el régimen de titulación, incrementos menores o intervalos mayores entre los incrementos podrían estar indicados. La titulación de la dosis debería correlacionarse con el resultado clínico.

La dosis objetivo inicial recomendada para la monoterapia con topiramato en niños con edades ≥ 7 años es de 3 a 6 mg/kg. Los niños con diagnostico reciente de crisis de inicio parcial han recibido dosis de hasta 500 mg.

Profilaxis de migraña

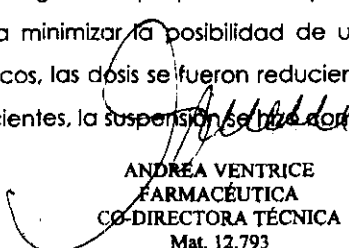
El tratamiento debe ser iniciado con una dosis de 25 mg/día por la noche durante una semana. Posteriormente se aumentará la dosis, a intervalos semanales, en 25 mg/día hasta alcanzar la dosis óptima de 100 mg. Si hubiese problemas de tolerancia con el actual régimen de ajuste, los intervalos para el incremento de la dosis podrían ampliarse.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de sus componentes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Las drogas antiepilépticas, incluyendo topiramato, deberían ser retiradas en forma gradual para minimizar la posibilidad de una aumento de la frecuencia convulsiva. En estudios clínicos, las dosis se fueron reduciendo en 100 mg/día con intervalos semanales. En algunos pacientes, la suspensión se hizo con mayor rapidez y sin complicaciones.


ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793


José Luis Milone
APODERADO

La principal vía de eliminación de topiramato no metabolizado y de sus metabolitos es la renal. La eliminación renal depende de la función renal y es independiente de la edad. Aquellos pacientes con daño renal moderado o severo pueden tardar entre 10 y 15 días en alcanzar concentraciones plasmáticas estables en comparación con 4 a 8 días en aquellos con función renal normal.

Como con todos los pacientes, el esquema de titulación debería realizarse en base a la respuesta clínica (por ejemplo, control de las convulsiones, prevención de efectos colaterales) con el conocimiento que los pacientes con daño renal conocido puedan requerir un tiempo más prolongado para alcanzar niveles estables con cada dosis.

La hidratación adecuada durante el uso de topiramato es muy importante. La hidratación puede reducir el riesgo de nefrolitiasis (ver mas abajo). La hidratación adecuada antes y durante actividades tales como ejercicio o exposición a altas temperaturas podría reducir el riesgo de efectos adversos relacionados con el calor (ver sección REACCIONES ADVERSAS).

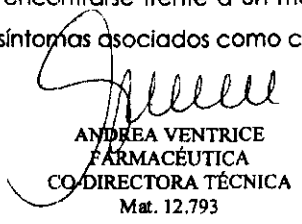
Oligohidrosis e hipertermia: la oligohidrosis (disminución de sudoración), que poco frecuentemente termina en hospitalización, ha sido reportada en asociación con el uso de topiramato. La disminución de la sudoración y una elevación en la temperatura corporal por encima de lo normal que caracteriza estos casos. Algunos de estos casos fueron reportados después de la exposición a temperaturas ambientales elevadas.

La mayoría de los reportes han sido en niños. Los pacientes, especialmente los pediátricos, tratados con topiramato deberían ser monitoreados de cerca por evidencia de disminución de sudoración e incremento de temperatura corporal, especialmente en clima cálido. El topiramato se debería usar con precaución cuando se prescribe con otras drogas que predisponen a los pacientes a desordenes relacionados con el calor; estas drogas incluyen, pero no están limitadas por, otros inhibidores de anhidrasa carbónica y drogas con actividad anticolinérgica.

Trastornos en el humor/depresión: una incrementada incidencia de trastornos en el humor y depresión ha sido observada durante el tratamiento con topiramato.

Intento de suicidio: en las fases de doble-ciego de ensayos clínicos con topiramato en indicaciones investigacionales y aprobadas, los intentos de suicidio ocurridos en un índice de 0,003 (13 eventos/3999 pacientes anuales) en topiramato contra 0 (0 eventos/1430 pacientes anuales) en placebo. Un suicidio completo fue reportado en un ensayo de desorden bipolar en un paciente en topiramato.

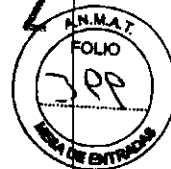
Nefrolitiasis: algunos pacientes, especialmente aquellos con predisposición a las nefrolitiasis, pueden encontrarse frente a un mayor riesgo para la formación de cálculos renales y sus signos y síntomas asociados como cólico renal, dolor renal o dolor en el flanco.



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



José Luis Milone
APODERADO



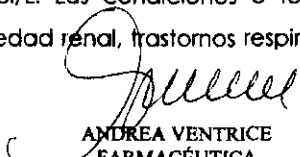
Los factores de riesgo para nefrolitiasis incluyen antecedentes de formación de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo pueden, con seguridad, predecir la formación de cálculos durante el tratamiento con topiramato. Además los pacientes a quienes se les administre otra medicación que se asocie con nefrolitiasis pueden estar frente a un mayor riesgo.

Disminución en la función hepática: en pacientes con función hepática alterada, topiramato debería ser administrado con precaución dado que el clearance del topiramato podría estar disminuido.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado: se ha informado un síndrome que consiste en miopía aguda asociada, con glaucoma secundario de ángulo cerrado en pacientes que reciben Topiramato. Los síntomas incluyen: disminución de agudeza visual y/o dolor ocular de comienzo agudo. Los hallazgos oftalmológicos pueden incluir miopía, descenso de la cámara ocular anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. Puede o no puede estar presente midriasis. Este síndrome puede estar asociado con efusión supraciliar que resulte en desplazamiento anterior de las lentes e iris, con glaucoma de ángulo cerrado secundario. Los síntomas típicamente ocurren dentro de un mes de iniciado el tratamiento con Topiramato. En contraste con el glaucoma de ángulo cerrado primario, el cual raramente ocurre en pacientes menores de 40 años de edad, el glaucoma de ángulo cerrado secundario asociado con Topiramato ha sido informado tanto pacientes pediátricos como en adultos. El tratamiento principal para revertir los síntomas es discontinuar Topiramato tan pronto como sea posible, de acuerdo con el criterio del médico tratante y apropiadas medidas para reducir la presión ocular. Estas medidas resultan generalmente en una disminución de la presión intraocular.

[La presión ocular elevada de cualquier etiología, si se deja sin tratar, puede producir graves secuelas que incluye la pérdida permanente de la visión.]

Acidosis Metabólica: la acidosis metabólica, sin brecha aniónica, hiperclorémica (es decir, disminución del bicarbonato sérico por debajo del rango de referencia normal en ausencia de alcalosis respiratoria) está asociada con el tratamiento con Topiramato. Esta disminución en bicarbonato sérico se debe al efecto inhibitor del Topiramato en anhidrasa carbónica renal. Por lo general, la disminución en el bicarbonato ocurre al principio del tratamiento aunque puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Estas disminuciones por lo general son leves a moderadas (disminución promedio de 4 mmol/L con dosis de 100 mg/día en adultos con aproximadamente 6 mg/kg/día en pacientes pediátricos). Con poca frecuencia, los pacientes han experimentado disminuciones a valores por debajo de 10 mmol/L. Las condiciones o terapias que predisponen a la acidosis (tales como la enfermedad renal, trastornos respiratorios severos, estado epiléptico, diarrea, cirugía, dieta


 ANDREA VENTRICE
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 Mat. 12.793


 José Luis Milone
 APODERADO

cetógenica, o ciertas drogas) pueden ser aditivas al bicarbonato disminuyendo los efectos del topiramato.

La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir los porcentajes de crecimiento. El efecto de Topiramato en el crecimiento y secuelas óseas, no se ha investigado sistemáticamente en las poblaciones de pacientes pediátricos y adultos.

Dependiendo de las condiciones subyacentes, se recomienda una evaluación adecuada incluyendo niveles de bicarbonato sérico con la terapia con Topiramato. Si la acidosis metabólica se desarrolla y persiste, se debe considerar reducir la dosis o discontinuar el Topiramato.

Suplementación nutricional: un suplemento dietario o un incremento en la ingesta de alimentos debería ser considerado si el paciente pierde peso durante el tratamiento con esa medicación.

Ideación, o comportamientos suicidas: Resultados de un estudio sugieren un aumento del riesgo de ideas o comportamientos suicidas en los pacientes tratados con drogas antiepilépticas (DAEs).

Se realizó una evaluación de 199 estudios clínicos controlados para evaluar la incidencia de comportamiento e ideación suicida en pacientes en tratamiento con DAEs (11 diferentes drogas antiepilépticas). Estos estudios evaluaron la eficiencia de diferentes drogas antiepilépticas en tratamiento de epilepsia y alteraciones psiquiátricas (trastorno bipolar, depresión y ansiedad) y otras condiciones.

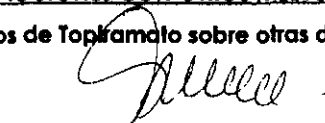
Los pacientes randomizados a alguna de las drogas antiepilépticas tuvieron casi el doble del riesgo de tener ideación o comportamiento suicida comparados con los pacientes randomizados al grupo placebo (Riesgo relativo ajustado 1.8, 95% IC: 1.2, 2.7).

El número de casos de suicidio dentro de estos estudios es muy pequeño para permitir estimar cualquier conclusión sobre el efecto de los DAEs sobre el suicidio consumado.

Las indicaciones para las cuales se prescriben DAEs comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad, de ideas y de comportamiento suicida. Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados del potencial aumento de riesgo de tener ideas y comportamiento suicidas y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento, o la aparición de ideas y comportamientos suicidas.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES

Efectos de Topiramato sobre otras drogas antiepilépticas:



ANDREA VENTRICE
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



José Luis Milone
APODERADO

La adición de Topiramato a otras drogas antiepilépticas (Fenitoína, Carbamazepina, Ácido Valproico, Fenobarbital, Primidona) no ejerce ningún efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas estables de estas drogas, excepto en el paciente ocasional, en el cual la adición de Topiramato a Fenitoína puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de Fenitoína. Esto posiblemente se deba a la inhibición de la isoforma específica de una enzima polimórfica (CYP2C_{meph}). Consecuentemente, a cualquier paciente bajo tratamiento con Fenitoína, que presente signos o síntomas clínicos de toxicidad, se debería monitorear los niveles de Fenitoína.

Un estudio de interacción farmacocinética de pacientes con epilepsia indicó que la adición de Topiramato a Lamotrigina no tuvo efectos en la concentración plasmática estable de Lamotrigina con las dosis de Topiramato de 100 a 400 mg/día. Además, no hubo cambios en la concentración plasmática estable de Topiramato durante o después de la remoción del tratamiento de Lamotrigina (dosis media de 327 mg/día).

Efectos de otras drogas antiepilépticas sobre Topiramato:

Fenitoína y Carbamazepina disminuyen las concentraciones plasmáticas de Topiramato. La adición o el retiro de Fenitoína o Carbamazepina al tratamiento con Topiramato puede requerir un ajuste de la dosis de este último. Esto debería hacerse mediante titulación del efecto clínico. La adición o el retiro de Ácido Valproico no produce cambios clínicamente significativos en las concentraciones plasmáticas de Topiramato y, por lo tanto, no requiere ajustes de la dosis de Topiramato.

Los resultados de estas interacciones se resumen en la siguiente tabla:

Druga Antiepiléptica co-administrada	Concentración de la droga antiepiléptica	Concentración de Topiramato
Fenitoína	<=> **	↓
Carbamazepina (CBZ)	<=>	↓
Ácido Valproico	<=>	<=>
Lamotrigina	<=>	<=>
Fenobarbital	<=>	NS
Primidona	<=>	NS

<=> Sin efecto sobre la concentración plasmática (cambio ≤ 15%);

** Las concentraciones plasmáticas aumentan en determinados pacientes;

↓ Las concentraciones plasmáticas disminuyen;

ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

José Luis Milone
APODERADO

NS No estudiado.

OTRAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

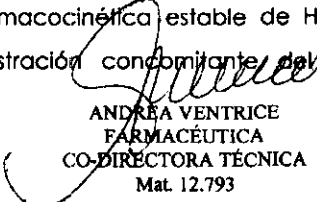
Digoxina: en un estudio de dosis única, el área de Digoxina plasmática bajo la curva (AUC) de concentración plasmática disminuyó un 12% debido a la administración concomitante de Topiramato. La relevancia clínica de esta observación no ha sido aún establecida. Cuando se agrega o se retira Topiramato a pacientes bajo tratamiento con Digoxina, se debería prestar atención al monitoreo rutinario de digoxina sérica.

Depresores del SNC: la administración concomitante de Topiramato y alcohol u otros depresores del SNC no ha sido evaluada en estudios clínicos. Se recomienda que Topiramato no se administre concomitantemente con alcohol u otros depresores del SNC.

Anticonceptivos orales: en un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos con la administración concomitante de un producto anticonceptivo oral conteniendo 1 mg de Noretindrona (NET) y 35 µg de Etinilestradiol (EE), Topiramato administrado en ausencia de otras medicaciones a dosis de 50 a 200 mg/día no se asoció a cambios significativos en la exposición promedio (AUC) a cualquier componente del anticonceptivo oral. En otro estudio, la exposición a EE se redujo significativamente a dosis de 200, 400 y 800 mg/día (18%, 21% y 30% respectivamente) cuando se administro como tratamiento adyuvante en pacientes tomando Acido Valproico. En ambos estudios, Topiramato (50 a 800 mg/día) no afectó significativamente la exposición al NET. A pesar de que se registró una disminución dosis-dependiente en la exposición de EE en dosis de entre 200 a 800 mg/día, no hubo un cambio dosis-dependiente en la exposición al EE en dosis de 50 a 200 mg/día. La significación de estos cambios observados no es conocida. La posibilidad de una disminución de la eficacia anticonceptiva e incremento del sangrado intermenstrual debería ser considerada en pacientes tomando anticonceptivos orales combinados con Topiramato. Los pacientes que consumen anticonceptivos a base de estrógenos deberían ser informados para que reporten cualquier cambio a su patrón de sangrado. La eficacia anticonceptiva puede disminuir aún en ausencia de sangrado intermenstrual.

Hidroclorotiazida (HCTZ): se realizó un estudio en voluntarios sanos de interacción droga-droga para evaluar la farmacocinética estable del HCTZ (25 mg cada 24 horas) y Topiramato (96 mg cada 12 horas) al administrarse solos y concomitantemente. Los resultados de este estudio indican que la C_{máx} del Topiramato aumentó en un 27% y la AUC del mismo aumentó en un 29% cuando HCTZ se agregó a Topiramato. Se desconoce la significación clínica de este cambio. La adición de HCTZ al tratamiento con Topiramato puede requerir un ajuste de la dosis de Topiramato.

La farmacocinética estable de HCTZ no estuvo significativamente influenciada por la administración concomitante del Topiramato. Los resultados clínicos de laboratorio


ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793


José Luis Milione
APODERADO

indicaron disminuciones en el potasio sérico después de la administración de Topiramato o HCTZ, que fueron mayores a cuando se administró HCTZ y Topiramato en combinación.

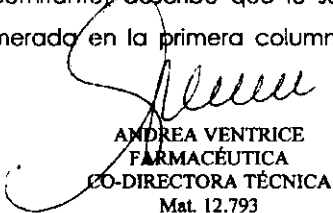
Metformina: se realizó un estudio en voluntarios sanos para evaluar la posible interacción farmacocinética entre Metformina y Topiramato en plasma, cuando la Metformina se administra sola o cuando Metformina y Topiramato se administran simultáneamente. Los resultados de este estudio indican que la $C_{máx}$ promedio y el AUC_{0-12hs} promedio aumentan 18% y 25% respectivamente, mientras que la CL/F media disminuye 20% cuando la Metformina es co-administrada con Topiramato. Topiramato no afecta la $T_{máx}$ de la Metformina. La significación clínica del efecto de Topiramato sobre la farmacocinética de Metformina es desconocida. El clearance plasmático oral de Topiramato se reduce cuando es administrado con Metformina. El porcentaje de cambio en el clearance es desconocido. La significación clínica del efecto de Metformina sobre la farmacocinética de Topiramato es incierta. Cuando Topiramato es administrado o suspendido en pacientes bajo tratamiento con Metformina, se debe prestar especial atención al monitoreo de rutina para el adecuado control del estado diabético.

Pioglitazona: se realizó un estudio en voluntarios sanos de interacción droga-droga para evaluar la farmacocinética estable de Topiramato y Pioglitazona cuando se administraron solos y concomitantemente. Se observó una disminución del 15% en el AUC_{t,ss} de Pioglitazona sin alteración en la $C_{máx,ss}$. Este hallazgo no fue estadísticamente significativo. Además, se observó

una disminución del 13% y 16% en $C_{máx,ss}$ y AUC_{t,ss} respectivamente, del metabolito hidroxilado así como también una disminución del 60% en $C_{máx,ss}$ y AUC_{t,ss} del ceto-metabolito activo. Se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Cuando se agrega Topiramato al tratamiento con Pioglitazona o se agrega Pioglitazona al tratamiento con Topiramato, se debe prestar especial atención al monitoreo de rutina para el adecuado control del estado diabético.

Otros: cuando se administra concomitantemente Topiramato con otras drogas que predisponen a nefrolitiasis, pueden aumentar el riesgo de nefrolitiasis. Mientras se administra Topiramato, drogas como estas deberían ser evitadas dado que pueden crear un entorno fisiológico que aumente el riesgo de formación de cálculos renales.

Estudios de Interacción Medicamentosa Farmacocinética Adicional: se han llevado a cabo estudios clínicos para evaluar la potencial interacción medicamentosa farmacocinética entre topiramato y otros agentes. Los cambios en $C_{máx}$ o AUC como resultado de las interacciones se resumen a continuación. La segunda columna (concentración de droga concomitante) describe que le sucede a la concentración de la droga concomitante enumerada en la primera columna cuando se agrega Topiramato. La tercera columna



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



José Luis Milone
APODERADO

(concentración de Topiramato) describe de que manera la co-administración de una droga enumerada en la primera columna modifica la concentración de Topiramato.

Resumen de los Resultados de los Estudios de Interacción Medicamentosa
Farmacocinética Clínica Adicional

Droga Concomitante	Concentración de la Droga Concomitante (a)	Concentración de Topiramato (a)
Amitriptilina	<=> Aumento del 20 % en C _{máx} y AUC del metabolito de nortriptilina	NS
Dihidroergotamina (Oral y Subcutánea)	<=>	<=>
Haloperidol	<=> aumento del 31% en AUC del metabolito reducido	NS
Propranolol	<=> aumento del 17% en C _{máx} para 4-OH propranolol (50 mg de TPM cada 12 horas)	aumento del 16% en C _{máx} , aumento del 17% en AUC (80 mg de propranolol cada 12 horas)
Sumatriptano (Oral y Subcutáneo)	<=>	NS
Pizotifeno	<=>	<=>

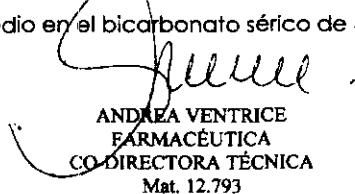
(a) los valores porcentuales son los cambios en la C_{máx} o AUC media del tratamiento con respecto a la monoterapia.

<=> Sin efecto en la C_{máx} y AUC (cambio ≤ 15%) del compuesto madre.

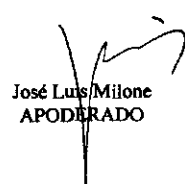
NS No Estudiado

Ensayo de laboratorio:

Los ensayos clínicos han demostrado que Topiramato se ha asociado a una disminución promedio en el bicarbonato sérico de 4 mmol/L.



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



José Luis Milone
APODERADO

Embarazo y Lactancia: como otras drogas antiepilépticas, Topiramato demostró ser teratogénico en ratones, ratas y conejos. En ratas, Topiramato cruza la barrera placentaria. No hay estudios en los cuales se haya administrado Topiramato a mujeres embarazadas. Por lo tanto, Topiramato debería ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos para el feto.

Topiramato se excreta por la leche de ratas dando de lactar. La excreción de Topiramato en la leche humana no ha sido evaluada en estudios controlados. Observaciones limitadas sugieren una excreción extensa de Topiramato en la leche materna. Se deberá tomar una decisión en cuanto a discontinuar la lactancia o discontinuar el tratamiento, tomando en consideración la importancia de la medicación para la madre.

En experiencias postmarketing, se reportaron casos de hipospadias en niños masculinos expuestos a Topiramato intra útero, asociado o no a otros anticonvulsivantes; sin embargo, una relación causal con Topiramato no ha sido establecida.

Efectos sobre la capacidad de conducir y/u operar maquinarias: como con todas las drogas antiepilépticas, Topiramato actúa en el sistema nervioso central y puede producir somnolencia, mareos u otros síntomas relacionados. Estos efectos adversos, ya sean leves o moderados, podrían ser potencialmente peligrosos en pacientes que se encuentren conduciendo un vehículo u operando maquinarias, particularmente hasta que la experiencia de cada paciente con la medicación se haya establecido.

REACCIONES ADVERSAS

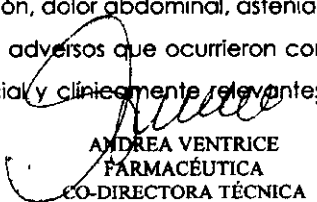
Las reacciones adversas reportadas se clasificaron en base al diccionario estándar WHO-ART.

Ensayos con tratamiento adyuvante:

Dado que Topiramato ha sido frecuentemente administrado con otros agentes antiepilépticos, no es posible determinar qué fármaco, si fue alguno de ellos, se asoció con los efectos adversos.

Adultos: en ensayos doble-ciego, algunos de los cuales incluyeron un período de titulación rápida, los efectos adversos que ocurrieron con una frecuencia mayor o igual al 5% y con una incidencia superior en los pacientes adultos tratados con Topiramato que en los pacientes tratados con placebo incluyeron: somnolencia, mareos, nerviosismo, ataxia, fatiga, trastornos del lenguaje/ problemas del habla, retraso psicomotor, visión anormal, dificultad en la memoria NOS, confusión, parestesia, diplopía, anorexia, nistagmus, náusea, disminución de peso, problemas del lenguaje, dificultad en la atención/concentración, depresión, dolor abdominal, astenia y problemas de humor.

Efectos adversos que ocurrieron con una frecuencia menor pero que fueron considerados potencial y clínicamente relevantes incluyeron: trastornos del gusto, agitación, problemas



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



José Luis Milone
APODERADO

cognitivos NOS, labilidad emocional, problemas de coordinación, marcha anormal, apatía, síntomas psicóticos/psicosis, reacción/comportamiento agresivo, leucopenia y nefrolitiasis. Casos aislados de eventos tromboembólicos han sido también reportados, aunque una relación causal con la droga no ha sido establecida.

Niños: en ensayos doble-ciego, los efectos adversos que ocurrieron a una frecuencia igual o mayor al 5% y con una incidencia superior en los pacientes adultos tratados con Topiramato que en los pacientes tratados con placebo incluyeron: somnolencia, anorexia, fatiga, nerviosismo, trastornos de la personalidad, dificultad en la concentración/atención, reacción agresiva, disminución de peso, trastornos afectivos, trastornos de la marcha, ataxia, sialorrea, nausea, dificultad en la memoria NOS, hiperquinesia, mareos, trastornos del habla/problemas relacionados con el habla y parestesias.

Los eventos adversos que ocurrieron con menos frecuencia pero fueron considerados potencial y médicamente relevantes incluyeron: labilidad emocional, agitación, apatía, problemas cognitivos NOS, retraso psicomotor, confusión, alucinaciones, depresión y leucopenia.

Ensayos de monoterapia:

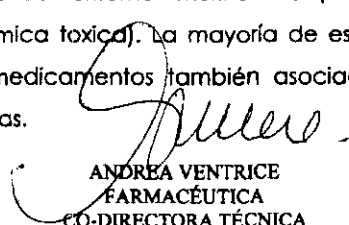
Cualitativamente, los tipos de efectos adversos observados en ensayos con monoterapia fueron generalmente similares a aquellos observados durante los ensayos con terapia adyuvante. Con la excepción de parestesias y fatiga, los efectos adversos fueron reportados con una incidencia similar o inferior que en los ensayos en monoterapia.

Adultos: en ensayos doble-ciego los efectos adversos clínicamente relevantes que ocurrieron con una incidencia igual o mayor al 10% en los pacientes tratados con topiramato incluyeron: parestesia, cefalea, fatiga, mareos, somnolencia, disminución del peso, nausea y anorexia.

Niños: en ensayos doble-ciego los efectos adversos clínicamente relevantes que ocurrieron con una incidencia igual o mayor al 10% en pacientes pediátricos tratados con Topiramato incluyeron: cefalea, fatiga, anorexia y somnolencia.

Efectos adversos postmarketing y otros efectos adversos: se han recibido reportes de aumento en los ensayos de función hepática en pacientes tomando Topiramato, con o sin otras medicaciones. Han sido recibidos reportes aislados de hepatitis y falla hepática ocurridos en pacientes tomando múltiples medicaciones mientras eran tratados con Topiramato.

También se han recibido informes aislados de reacciones en la mucosa y piel con ampollas (incluyendo eritema multiforme, pénfigo, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica). La mayoría de estos informes han ocurrido en pacientes que toman otros medicamentos también asociados con las reacciones en la mucosa y piel con ampollas.



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

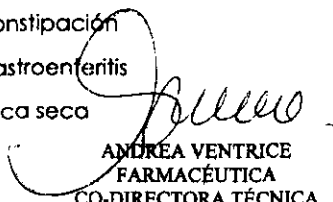


José Luis Milone
APODERADO

Raramente se ha reportado acidosis (Ver sección INTERACCIONES).

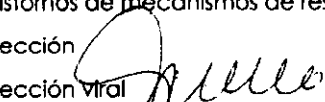
Tabla 2. incidencia de Efectos Adversos emergentes del tratamiento en adultos en ensayos vs. placebo como terapia adyuvante ($\geq 1\%$ y $< 10\%$ en los rangos de dosis para topiramato).

Sistema Efecto Adverso	Dosis de Topiramato, mg/día		
	Placebo (N = 291)	200 - 400 (N = 183)	600 - 1000 (N = 414)
Organismo en General			
Fatiga	1,0	6,0	3,1
Dolor lumbar	4,1	5,5	2,9
Dolor torácico	3,4	3,8	2,4
Síntomas pseudo gripales	2,4	3,3	3,6
Dolor de pierna	1,7	2,2	3,6
Alergia	1,0	1,6	2,9
Edema	1,4	1,6	1,0
Rubor	1,4	1,6	0,7
Olor corporal	0,0	1,1	0,0
Rigor	0,0	1,1	0,5
SNC y SN Periférico			
Nistagmus	6,9	9,8	11,1
Trastornos del lenguaje	1,0	6,0	10,4
Temblor	6,2	8,7	8,9
Coordinación anormal	1,7	3,8	3,6
Trastornos en la marcha	1,4	2,7	2,2
Hipoestesia	0,7	2,2	1,2
Contracción muscular involuntaria	1,0	2,2	2,2
Estupor	0,0	1,6	1,2
Vértigo	1,0	1,1	1,7
Sistema Gastrointestinal			
Nausea	8,2	9,8	12,1
Dispepsia	6,2	7,1	6,3
Dolor abdominal	3,8	6,0	7,0
Constipación	2,4	3,8	3,4
Gastroenteritis	1,4	2,2	1,0
Boca seca	0,7	1,6	3,9


 ANDREA VENTRICE
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 Mat. 12.793


 José Luis Milone
 APODERADO

Trastorno gastrointestinal NOS	0,3	1,1	0,0
Gingivitis	0,3	1,1	1,2
Trastornos de audición y vestibulares			
Disminución de la audición	0,7	1,6	1,2
Trastorno metabólico y nutricional	3,1	9,3	12,8
Disminución de peso			
Trastorno músculo-esquelético			
Mialgia	0,7	1,6	1,7
Dolor esquelético	0,0	1,1	0,0
Trastornos de la coagulación, sangrado y plaquetas			
Epistaxis	1,4	2,2	0,7
Púrpura	0,7	1,1	0,0
Trastornos psiquiátricos			
Dificultad en la atención/concentración	1,7	6,0	14,5
Depresión	4,8	5,5	13,0
Trastornos afectivos	2,1	3,8	9,2
Agitación	2,1	3,3	3,4
Reacción agresiva	1,7	2,7	2,9
Labilidad emocional	1,4	2,7	2,7
Problemas cognitivos NOS	1,0	2,7	2,9
Disminución de la libido	0,7	1,6	0,2
Apatía	0,7	1,1	3,1
Despersonalización	0,7	1,1	2,2
Trastorno hematológicos			
Anemia	1,0	1,1	0,5
Trastornos aparato reproductor femenino	(N = 93)	(N = 57)	(N = 128)
Dolor de mamas	2,2	3,5	0,0
Amenorrea	1,1	1,8	1,6
Menorragia	0,0	1,8	0,8
Trastorno menstrual	1,1	1,8	0,8
Trastornos aparato reproductor masculino	(N = 198)	(N = 126)	(N = 286)
Trastorno prostático	0,5	2,4	0,0
Trastornos de mecanismos de resistencia			
Infección	1,0	1,6	0,7
Infección viral	1,4	1,6	0,5


 ANDREEA VENTRICE
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 Mat. 12.793


 José Luis Milone
 APODERADO

Moniliasis	0,3	1,1	0,0
Trastornos del aparato respiratorio			
Rinitis	5,8	6,6	6,3
Faringitis	2,1	6,0	3,1
Sinusitis	4,1	4,9	5,6
Disnea	1,0	1,1	2,4
Trastornos de la piel y anexos			
Trastornos cutáneos	0,3	1,6	0,7
Rash eritematosos	0,3	1,1	0,2
Incremento de la sudoración	0,3	1,1	0,5
Trastorno de los sentidos			
Alteraciones del gusto	0,0	1,6	3,9
Trastornos del aparato urinario			
Infección del tracto urinario	0,7	2,2	2,9
Hematuria	0,7	1,6	0,5
Incontinencia urinaria	0,3	1,6	1,4
Incremento de la frecuencia miccional	0,7	1,1	2,4
Orina anormal	0,0	1,1	0,5
Trastorno de los glóbulos blancos y sistema reticuloendotelial			
Leucopenia	0,7	1,6	1,2

^A Los pacientes en estos ensayos clínicos recibieron 1 o 2 tratamientos concomitantes además de Topiramato o placebo

^B Los valores representan el % de pacientes que reportaron un evento adverso dado. Los pacientes podrían haber reportado más de un evento adverso durante el estudio y pueden estar incluidos en más de una categoría de efectos adversos.

Tabla 3. Incidencia (%) de Efectos Adversos Emergentes del tratamiento en ensayos controlados con placebo como terapia adyuvante (niños < 16 años de edad) (> 10% en el grupo tratado con topiramato).

Sistema Efecto Adverso	Placebo (N = 101)	Topiramato (N = 98)
Organismo en General		
Fatiga	5,0	16,3
Lesión	12,9	14,3
Trastornos psiquiátricos		


Andrea Ventrice
ANDREA VENTRICE
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 Mat. 12.793

José Luis Milone
José Luis Milone
 APODERADO

Somnolencia	15,8	25,5
Anorexia	14,9	24,5
Nerviosismo	6,9	14,3
Trastornos de la personalidad (trastornos de conducta)	8,9	11,2
Dificultad en la concentración/atención	2,0	10,2
Trastornos del aparato respiratorio		
Infección del tracto respiratorio superior	36,6	36,7

Tabla 4. Incidencia (%) de Efectos Adversos del tratamiento de ensayos controlados con placebo como terapia adyuvante en niños (< 16 años de edad) ($\geq 1\%$ y $\leq 10\%$ en el grupo tratado con topiramato).

Sistema Efectos Adverso	Placebo (N = 101)	Topiramato (N = 98)
Organismo en General		
Reacción alérgica	1,0	2,0
Dolor de espalda	0,0	1,0
Palidez	0,0	1,0
Trastorno cardiovasculares		
Hipertensión	0,0	1,0
Trastornos gastrointestinales		
Nausea	5,0	6,1
Sialorrea	4,0	6,1
Constipación	4,0	5,1
Gastroenteritis	2,0	3,1
Disfagia	0,0	1,0
Flatulencia	0,0	1,0
Reflujo gastroesofagico	0,0	1,0
Glositis	0,0	1,0
Hiperplasia gingival	0,0	1,0
Trastornos del SNC y periférico		
Anormalidades de la marcha	5,0	8,2
Ataxia	2,0	6,1
Hiperquinesia	4,0	5,1
Mareos	2,0	4,1
Trastornos del lenguaje/habla	2,0	4,1


 ANDREA VENTRICE
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 Mat. 12.793


 José Luis Milone
 APODERADO



Agravación de convulsiones	3,0	3,1
Hiporreflexia	0,0	2,0
Crisis Grand Mal	0,0	1,0
Incontinencia fecal	0,0	1,0
Parestesia	0,0	1,0
Frecuencia cardíaca y trastornos del ritmo		
Bradicardia	0,0	1,0
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución de peso	1,0	9,2
Sed	1,0	2,0
Hipoglucemia	0,0	1,0
Incremento del peso	0,0	1,0
Trastornos plaquetarios y de la coagulación		
Púrpura	4,0	8,2
Epistaxis	1,0	4,1
Hematoma	0,0	1,0
Incremento de la protrombina	0,0	1,0
Trombocitopenia	0,0	1,0
Trastornos psiquiátricos		
Reacción agresiva	4,0	9,2
Insomnio	6,9	8,2
Trastornos afectivos	6,9	7,1
Dificultad en la memoria NOS	0,0	5,1
Labilidad emocional	5,0	5,1
Confusión	3,0	4,1
Retraso psicomotor	2,0	3,1
Incremento del apetito	0,0	1,0
Neurosis	0,0	1,0
Trastorno del aparato reproductor femenino		
Leucorrea	0,0	2,3
Trastornos de resistencia a las infecciones		
Infección viral	3,0	7,1
Infección	3,0	3,1
Trastornos del aparato respiratorio		
Neumonía	1,0	5,1
Trastornos respiratorios	0,0	1,0

ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

José Luis Milone
APODERADO

Trastornos de piel y faneras		
Trastornos de la piel	2,0	3,1
Alopecia	1,0	2,0
Dermatitis	0,0	2,0
Hipertrichosis	1,0	2,0
Rash Eritematoso	0,0	2,0
Eczema	0,0	1,0
Seborrea	0,0	1,0
Decoloración de la piel	0,0	1,0
Trastornos del aparato urinario		
Incontinencia urinaria	2,0	4,1
Nocturia	0,0	1,0
Trastornos de la visión		
Anormalidad ocular	1,0	2,0
Visión anormal	1,0	2,0
Diplopía	0,0	1,0
Lagrimo anormal	0,0	1,0
Miopía	0,0	1,0
Trastorno de los leucocitos y SER		
Leucopenia	0,0	2,0

^A Los pacientes en estos ensayos clínicos recibieron 1 o 2 tratamientos concomitantes además de Topiramato o placebo

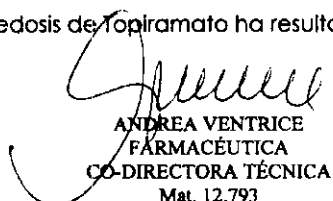
^B Los valores representan el % de pacientes que reportaron un evento adverso dado. Los pacientes podrían haber reportado más de un evento adverso durante el estudio y pueden estar incluidos en más de una categoría de efectos adversos.

SOBREDOSIS

Signos y síntomas:

Se han reportado sobredosis de Topiramato. Los signos y síntomas incluyen convulsiones, somnolencia, trastornos en el habla, visión borrosa, diplopía, letargia, coordinación anormal, estupor, hipotensión, dolor abdominal, agitación, mareos y depresión. Las consecuencias clínicas no fueron severas en la mayoría de los casos, pero se han reportado muertes después de una sobredosis poli-droga que involucraba Topiramato.

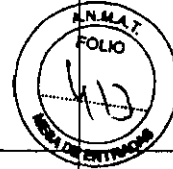
Sobredosis de Topiramato ha resultado en acidosis metabólica severa (Ver ADVERTENCIAS).


 ANDREA VENTRICE
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 Mat. 12.793


 José Luis Milone
 APODERADO



3 3 2



Un paciente que había ingerido una dosis calculada entre 96 a 110 g de Topiramato fue ingresado en el hospital en estado de coma de 20 a 24 horas de evolución, y se recuperó totalmente luego de 3 a 4 días.

Tratamiento:

Están indicadas medidas generales de soporte y debe ser removido del tracto gastrointestinal por lavado gástrico o carbón activado la porción no digerida. La hemodiálisis puede ser una medida efectiva para remover el Topiramato del organismo. El paciente debe ser bien hidratado.

Ante la eventualidad de toma accidental o en caso de sobredosis, concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con el Centro de Intoxicaciones de:

HOSPITAL RICARDO GUTIERREZ, tel.: (011) 4962-6666 ó 4962-2247

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

PRESENTACIONES

Topiramato 25 mg se presenta en envases conteniendo 10, 20, 28, 40, 56, 60 comprimidos recubiertos además de 500 y 1000 comprimidos en envase hospitalario .

Topiramato 50 mg se presenta en envases conteniendo 10, 20, 28, 40, 56, 60 comprimidos recubiertos además de 500 y 1000 comprimidos en envase hospitalario.

Topiramato 100 mg se presenta en envases conteniendo 10, 20, 28, 40, 56, 60 comprimidos recubiertos además de 500 y 1000 comprimidos en envase hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

Proteger de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Por cualquier problema consulte al médico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT.

Certificado N°

Director Técnico: Rubén A. J. Miniaci, Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 - (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires.

Tel.: 5167-0555 - Fax: 5167-0505

ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

José Luis Milone
APODERADO




3 1 3 2



www.craveri.com.ar

info@craveri.com.ar

Última fecha de revisión: / /


ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793


José Luis Milone
APODERADO