



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

DISPOSICIÓN N° 6791

BUENOS AIRES, 25 SEP 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006539-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para los productos TOPAMAC / TOPIRAMATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, TOPIRAMATO 25 mg; TOPIRAMATO 50 mg; TOPIRAMATO 100 mg; y TOPAMAC SPRINKLE / TOPIRAMATO, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULA DISPERSABLE, TOPIRAMATO 15 mg; TOPIRAMATO 25 mg, autorizado por el Certificado N° 45.539.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 263 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.



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

DISPOSICIÓN N° 6791

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 39 a 146, e información para el paciente de fojas 147 a 176, desglosando de fojas 39 a 74 y 147 a 156, para la Especialidad Medicinal denominada TOPAMAC / TOPIRAMATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, TOPIRAMATO 25 mg; TOPIRAMATO 50 mg; TOPIRAMATO 100 mg; y TOPAMAC SPRINKLE / TOPIRAMATO, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULA DISPERSABLE, TOPIRAMATO 15 mg; TOPIRAMATO 25 mg, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., anulando los anteriores.

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

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente



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

DISPOSICIÓN N° 6791

disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-006539-14-1

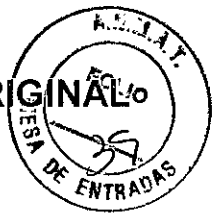
DISPOSICIÓN N° 6791

nc

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

679

ORIGINAL



Proyecto de prospecto

TOPAMAC®
Topiramato
JANSSEN CILAG

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza
Industria Norteamericana

FÓRMULA
FORMULA:

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

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

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

Cada cápsula dispersable de Topamac Sprinkle 15 mg contiene: Topiramato 15 mg, Excipientes: Esferas de azúcar, Povidona, Acetato de Celulosa, c.s., Cápsula de gelatina dura N° 2.

Cada cápsula dispersable de Topamac Sprinkle 25 mg contiene: Topiramato 25 mg, Excipientes: Esferas de azúcar, Povidona, Acetato de Celulosa, c.s., Cápsula de gelatina dura N° 1.

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico.

INDICACIONES

Epilepsia

TOPAMAC® está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes epilépticos recientemente diagnosticados o por conversión a monoterapia en pacientes con epilepsia.

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

TOPAMAC® está también indicado en adultos y niños como terapia adyuvante en el tratamiento de crisis asociadas al síndrome Lennox Gastaut.

Migraña

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apothecaria
Mat. Nac. N° 11414

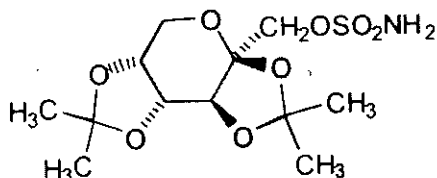
TOPAMAC® está indicado en pacientes adultos para la profilaxis de la migraña. No ha sido estudiada la utilidad de TOPAMAC® en el tratamiento agudo de la cefalea migrañosa.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Topiramato es un compuesto antiepiléptico el cual se designa químicamente como sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa.

La fórmula empírica es C₁₂H₂₁NO₆S. 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

Grupo farmacoterapéutico: otros antiepilépticos, código ATC N03AX11.

Topiramato es un agente antiepiléptico clasificado como monosacárido sulfamato sustituido. El preciso mecanismo de acción por el cuál topiramato ejerce su 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 γ 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.

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 γ-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 1mM a 200 mM, con mínima actividad observada con 1mM a 10 mM.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Andarada
Mat. Nac: N° 11414



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 test de MES (crisis 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 pentilenetetrazol.

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 comprimido y la formulación en sprinkles son bioequivalentes.

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 las concentraciones plasmáticas de topiramato. En ensayos clínicos, no se observó una relación consistente entre las concentraciones plasmáticas y la eficacia o efectos adversos.

Absorción

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 mcg/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 C¹⁴ fue de por lo menos el 81%. No hubo un efecto clínico significativo de la comida en la biodisponibilidad de topiramato.

Distribución

Generalmente, 13 a 17% del topiramato se une a proteínas plasmáticas. Se ha observado que con concentraciones plasmáticas superiores a los 4 mcg/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 1.200 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.

Metabolismo

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 6 metabolitos, formados por

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



hidroxilación, hidrólisis y glucuronización, detectados e identificados del 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 C14. Dos metabolitos, que conservan en gran parte la estructura de topiramato, fueron testeados y se encontró que poseen poca o ninguna acción anticonvulsivante.

Eliminación

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 C14 se excretó sin cambios 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 aclaramiento 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 aclaramiento renal de topiramato. El aclaramiento 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 farmacocinética de topiramato en voluntarios sanos es lineal con un aclaramiento 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, 2 veces al día, la vida media de eliminación del plasma fue en promedio de 21 horas aproximadamente.

Uso concomitante con otras drogas antiepilépticas

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.

Poblaciones especiales

Farmacocinética pediátrica (hasta los 12 años de edad)

La farmacocinética de topiramato en niños, como en adultos que reciben una terapia complementaria, es lineal, con un *clearance* independiente de la dosis y con concentraciones plasmáticas estables que aumentan en proporción a la dosis. Sin embargo, los niños tienen un *clearance* más alto y una vida media de eliminación más breve. Consecuentemente, las concentraciones plasmáticas de topiramato para la misma dosis en mg/kg pueden ser inferiores en niños en comparación con los adultos. Como en el caso de los adultos, las drogas antiepilépticas inductoras de las enzimas hepáticas disminuyen las concentraciones plasmáticas estables.

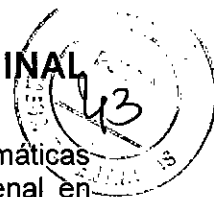
Ancianos

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

Deterioro renal

El aclaramiento plasmático y renal de topiramato disminuye en pacientes con función renal deteriorada moderado y severo ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min). El aclaramiento plasmático disminuye en

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



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. Además, los pacientes con deterioro renal requerirán un tiempo más prolongado para alcanzar el estado estable con cada dosis. En pacientes con deterioro renal moderado y severo, se recomienda la mitad de la dosis habitual inicial y de mantenimiento.

Topiramato se elimina eficazmente del plasma mediante hemodiálisis. Un período prolongado de hemodiálisis puede causar que la concentración de topiramato disminuya por debajo de los niveles que se requieren para mantener un efecto antiepiléptico. A fin de evitar rápidas disminuciones en la concentración plasmática de topiramato, se puede requerir una dosis complementaria de topiramato. El ajuste actual debe tener en cuenta 1) la duración del período de diálisis, 2) el índice de eliminación del sistema de diálisis que se está utilizando, y 3) el aclaramiento renal efectivo de topiramato del paciente en diálisis.

Deterioro hepático

El aclaramiento plasmático de topiramato disminuye una media del 26% en pacientes con daño hepático moderado a severo. Por lo tanto, se debe administrar con precaución topiramato en pacientes con deterioro hepático.

Farmacocinética Pediátrica hasta los 12 años de edad

La farmacocinética de topiramato en niños, como en adultos que reciben una terapia complementaria, es lineal, con un *clearance* independiente de la dosis y con concentraciones plasmáticas estables que aumentan en proporción a la dosis. Sin embargo, los niños tienen un *clearance* más alto y una vida media de eliminación más breve. Consecuentemente, las concentraciones plasmáticas de topiramato para la misma dosis en mg/kg pueden ser inferiores en niños en comparación con los adultos. Como en el caso de los adultos, las drogas antiepilépticas inductoras de las enzimas hepáticas disminuyen las concentraciones plasmáticas estables.

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

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

Carcinogénesis y mutagénesis

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 a la débil inhibición de la anhidrasa carbónica.

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

Toxicología en la reproducción y el desarrollo

Como con otras drogas antiepilépticas, topiramato demostró ser teratógeno en ratones, ratas y conejos. En ratones, el peso fetal y la osificación esquelética se redujo a 500 mg/kg/día en conjunción

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mx: Nac. N° 11414



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 embriofetal (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 embriofetal (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 lactancia de ratas hembra tratadas con 20 o 100 mg/kg/día durante la gestación y la lactancia. En ratas, topiramato cruza la barrera placentaria.

En ratas juveniles, la administración oral diaria de topiramato en dosis de hasta 300 mg/kg/día durante el período de desarrollo correspondiente a la infancia, niñez y adolescencia produjo toxicidades similares a aquellas en animales adultos (menor consumo de alimentos con menor aumento de peso, hipertrofia hepatocelular centrolobular e hiperplasia urotelial leve en la vejiga urinaria). No hubo efectos relevantes en el crecimiento del hueso largo (tibia) o la densidad mineral ósea (fémur), predestete y desarrollo reproductivo, desarrollo neurológico (incluyendo evaluaciones en la memoria y el aprendizaje), apareamiento y fertilidad o parámetros de histerotomía.

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

Fertilidad

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.

Ensayos Clínicos de Epilepsia

Los resultados de los ensayos clínicos controlados establecieron la eficacia de TOPAMAC® (topiramato) comprimidos y TOPAMAC® (topiramato) *Sprinkle* cápsulas como monoterapia para adultos y niños (de 6 años de edad o mayores) con epilepsia, terapia adjunta en adultos y en pacientes pediátricos de 2 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial o crisis tónico-clónicas generalizadas, y en pacientes de 2 años de edad y mayores con crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.

Monoterapia

La eficacia de topiramato como monoterapia en adultos y niños de 6 años de edad y mayores con epilepsia recientemente diagnosticada fue establecida en 4 ensayos randomizados, a doble ciego, en grupo paralelo. El estudio EPMN-106 fue realizado en 487 pacientes (6 a 83 años de edad) quienes tuvieron un diagnóstico nuevo de epilepsia (inicio parcial o generalizado) o un diagnóstico de epilepsia recurrente mientras no tomaban drogas antiepilépticas (DAEs). Los pacientes fueron randomizados para recibir 50 mg/día de topiramato o 400 mg/día de topiramato. Los pacientes permanecieron en la fase a doble ciego hasta que experimentaron una primera crisis tónico-clónica de inicio parcial o generalizado, hasta la finalización de la fase a doble ciego de 6 meses después de

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac. N° 11414

la randomización del último sujeto, o hasta el retiro por razones especificadas en el protocolo. La evaluación de eficacia primaria se basó en la comparación entre los grupos a los que se les administró dosis de topiramato con respecto al tiempo hasta la primera crisis tónico-clónica de inicio parcial o generalizado durante la fase a doble ciego. La comparación de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera crisis favoreció a la dosis de 400 mg/día de topiramato sobre la dosis de 50 mg/día de topiramato ($p=0,0002$, test de log-rango). La separación entre los grupos a favor del grupo de dosis más alta ocurrió al inicio de la fase de titulación temprana y fue estadísticamente significativa tan temprano como 2 semanas posterior a la randomización ($p = 0,046$), cuando al seguir el esquema semanal de titulación, los sujetos en el grupo de dosis más alta habían alcanzado una dosis máxima de topiramato de 100 mg/día. El grupo de dosis más alta también fue superior al grupo de dosis inferior con respecto a la proporción de sujetos que permanecieron sin crisis, en base a los cálculos de Kaplan-Meier, durante un mínimo de 6 meses de terapia (82,9% vs. 71,4%; $p = 0,005$), y durante un mínimo de 1 año de terapia (75,7% vs. 58,8%; $p = 0,001$). La relación de porcentajes de peligro para el tiempo hasta la primera crisis fue 0,516 (intervalo de confianza del 95%, 0,364 a 0,733). Los efectos del tratamiento con respecto al tiempo hasta la primera crisis fueron consistentes a través de varios subgrupos de sujetos definidos por edad, sexo, región geográfica, peso corporal basal, tipo de crisis basal, tiempo desde el diagnóstico, y uso de DAE basal.

En el estudio YI, un estudio monocéntrico, los pacientes con edades entre 15-63 con crisis refractarias de inicio parcial ($n=48$) fueron convertidos de su tratamiento existente a TOPAMAC® 100 mg/día o 1.000 mg/día como monoterapia. El grupo de dosis alta fue estadísticamente superior al grupo de dosis baja para variables de eficacia. El 54% de los pacientes tratados con dosis altas alcanzaron monoterapia en comparación con el 17% en el grupo de dosis baja siendo la diferencia entre las dosis estadísticamente significativa ($p=0,005$). El tiempo medio hasta la terminación fue significativamente mayor en el grupo de dosis alta ($p=0,002$). Las evaluaciones globales del investigador y del sujeto de la respuesta clínica favoreció estadísticamente al grupo de dosis alta ($\leq 0,002$).

En el estudio EPMN-104, los pacientes adultos y pediátricos (edades 6-85) con epilepsia recientemente diagnosticada ($n=252$) fueron randomizados en el grupo de dosis baja (25 o 50 mg/día) o en el grupo de dosis alta (200 o 500 mg/día) en base a su peso corporal. En total, se reportó que el 54% de los pacientes en el grupo de dosis alta y el 39% de los pacientes en el grupo de dosis baja no tuvieron crisis durante la fase a doble ciego ($p=0,022$). El grupo de dosis alta también fue superior que el grupo de dosis baja con respecto a la distribución de frecuencia de las crisis ($p=0,008$) y la diferencia en el tiempo hasta la primera crisis a través de tres estratos de concentración plasmática de topiramato ($p=0,015$).

En el estudio EPMN-105, los pacientes entre 6-84 años con epilepsia recientemente diagnosticada ($n=613$) fueron randomizados para recibir ya sea 100 o 200 mg/día de TOPAMAC® o tratamiento antiepiléptico estándar (carbamazepina o valproato). TOPAMAC® fue al menos tan eficaz como la carbamazepina o el valproato en reducir las crisis en estos pacientes; los intervalos de confianza del 95% para la diferencia entre los dos grupos de tratamiento fueron estrechos e incluyeron el cero, indicando que no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre grupos. Los dos grupos de tratamiento también fueron comparables con respecto a todos los parámetros clínicos de utilidad y eficacia incluyendo el tiempo hasta la terminación, proporción de sujetos sin crisis y el tiempo hasta la primera crisis.

Los pacientes ($n=207$; 32 tenían ≤ 16 años de edad) que completaron la fase a doble ciego del estudio YI y EPMN-104 fueron reclutados en estudios de extensión a largo plazo con la mayoría de los pacientes que recibieron TOPAMAC® durante 2 a 5 años. En estos estudios, la eficacia sostenida fue demostrada con la administración a largo plazo de TOPAMAC® como monoterapia. No hubo cambio significativo en la dosificación durante el período de extensión y no hay indicación alguna que la eficacia de la monoterapia disminuyó con la exposición continua.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac. N° 11414



Terapia Adyuvante

Ensayos Controlados en Pacientes con Crisis de Inicio Parcial

Adultos con convulsiones de inicio parcial

La eficacia de topiramato como tratamiento adyuvante para adultos con crisis de inicio parcial fue establecida en seis ensayos multicéntricos, randomizados, a doble ciego, con control de placebo, dos que compararon varias dosis de topiramato y placebo y cuatro que compararon una única dosis con placebo, en pacientes con una historia de crisis de inicio parcial, con o sin crisis secundariamente generalizadas.

A los pacientes en estos estudios se les permitió un máximo de dos drogas antiepilépticas (DAEs) además de TOPAMAC® comprimidos o placebo. En cada estudio, los pacientes fueron estabilizados con dosis óptimas de sus DAEs concomitantes durante la fase de admisión hasta entre 4 y 12 semanas. Los pacientes que experimentaron un número mínimo pre-especificado de crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, durante la fase de admisión (12 crisis durante período basal de 12 semanas, 8 durante período basal de 12 semanas, 8 durante período basal de 8 semanas, o 3 durante período basal de 4 semanas) fueron randomizados a placebo o una dosis especificada de TOPAMAC® comprimidos además de sus otras DAEs.

Después de la randomización, los pacientes comenzaron la fase a doble ciego del tratamiento. En cinco de los seis estudios, los pacientes recibieron droga activa comenzando con 100 mg por día; luego la dosis se aumentó en incrementos de 100 mg o 200 mg/día semanalmente o semana por medio hasta alcanzar la dosis asignada, a menos que la intolerancia impidiera los aumentos. En el sexto estudio (119), las dosis iniciales de 25 o 50 mg/día de topiramato fueron seguidas de los aumentos respectivos de 25 o 50 mg/día hasta alcanzar la dosis blanco de 200 mg/día. Después de la titulación, los pacientes entraron en un período de estabilización de 4, 8, o 12 semanas. Los números de pacientes randomizados a cada dosis, y las dosis medias y promedio reales en el período de estabilización se muestran en las Tablas 2 y 3.

Pacientes pediátricos entre 2 y 16 años de edad con crisis de inicio parcial

La eficacia de topiramato como un tratamiento adyuvante para pacientes pediátricos entre 2 y 16 años de edad con crisis de inicio parcial fue establecida en un ensayo multicéntrico, randomizado, a doble ciego, con control de placebo, en el que se comparó topiramato y placebo en pacientes con antecedentes de crisis de inicio parcial, con o sin crisis secundariamente generalizadas.

A los pacientes en este estudio se les permitió un máximo de dos drogas antiepilépticas (DAEs) además de TOPAMAC® comprimidos or placebo. En este estudio, los pacientes fueron estabilizados con dosis óptimas de sus DAEs concomitantes durante una fase de admisión de 8 semanas. Los pacientes que experimentaron al menos seis crisis de inicio parcial, con o sin crisis secundariamente generalizadas, durante la fase de admisión fueron randomizados a placebo o TOPAMAC® comprimidos además de sus otras DAEs.

Después de la randomización, los pacientes comenzaron la fase de tratamiento a doble ciego. Los pacientes recibieron droga activa comenzando con 25 o 50 mg por día; luego la dosis fue aumentada en incrementos de 25 mg a 150 mg/día semana por medio hasta alcanzar la dosis asignada de 125, 175, 225, o 400 mg/día en base al peso de los pacientes hasta aproximarse a una dosis de 6 mg/kg por día, a menos que la intolerancia impidiera los aumentos. Después de la titulación, los pacientes entraron en un período de estabilización de 8 semanas.

Ensayos Controlados en Pacientes con Crisis Tónico-Clónicas Primarias Generalizadas

La eficacia de topiramato como un tratamiento adyuvante para crisis tónico-clónicas primarias generalizadas en pacientes de 2 años y mayores fue establecida en un ensayo multicéntrico,

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
ApoDERADA
Mat. Nac. N° 11414



% Respondedores	10	--	--	47 ^c	--	--	--
Y3 N	28	--	--	--	28	--	--
% de reducción promedio	-20,6	--	--	--	24,3 ^c	--	--
% Respondedores	0	--	--	--	43 ^c	--	--
119 N	91	168	--	--	--	--	--
% de reducción promedio	20,0	44,2 ^c	--	--	--	--	--
% Respondedores	24	45 ^c	--	--	--	--	--
Estudios en pacientes pediátricos							
YP N	45	--	--	--	--	--	41
% de reducción promedio	10,5	--	--	--	--	--	33,1 ^d
% Respondedores	20	--	--	--	--	--	39
Convulsiones tónico-clónicas primarias generalizadas ^h							
YTC N	40	--	--	--	--	--	39
% de reducción promedio	9,0	--	--	--	--	--	56,7 ^d
% Respondedores	20	--	--	--	--	--	56 ^c
Síndrome de Lennox-Gastaut ⁱ							
YL N	49	--	--	--	--	--	46
% de reducción promedio	-5,1	--	--	--	--	--	14,8 ^d
% Respondedores	14	--	--	--	--	--	28 ^g
Mejora en la severidad de las crisis ^j	28	--	--	--	--	--	52 ^d

Comparaciones con placebo: ^a p=0,080; ^b p<0,010; ^c p<0,001; ^d p<0,050; ^e p=0,065; ^f p<0,005; ^g p=0,071;

^h Mediana %(porcentual) de reducción y % de respondedores se reportan para crisis PGTC;

ⁱ Mediana %(porcentual) de reducción y % de respondedores para las crisis de caída, por ejemplo, crisis tónicas o atónicas

^j Porcentaje de sujetos con una mejoría mínima, mayor o muy mayor desde la admisión.

* Para los protocolos YP y YTC, las dosis blanco especificadas por protocolo (<9,3 mg/kg/día) fueron asignadas en base al peso del sujeto hasta aproximarse a una dosis de 6 mg/kg por día; éstas dosis correspondieron a dosis mg/día de 125, 175, 225, y 400 mg/día.

Los análisis de subgrupo de la eficacia antiepiléptica de TOPAMAC[®] comprimidos en estos estudios no mostraron diferencias como una función de género, raza, edad, porcentaje de crisis en la admisión, o DAE concomitante.

Ensayos Clínicos de Migraña

El programa de desarrollo clínico para evaluar la eficacia de TOPAMAC[®] en la profilaxis de la migraña incluyó dos ensayos pivote, multicéntricos, randomizados, a doble ciego, de grupo paralelo realizado en Norteamérica (MIGR-001 y MIGR-002). El parámetro de eficacia primaria fue la reducción en la frecuencia de cefalea migrañosa, según se midió por el cambio en el porcentaje de migraña en la semana 4 desde la fase de admisión hasta la fase a doble ciego del tratamiento en cada grupo de tratamiento de TOPAMAC[®] en comparación con placebo en la población de intención de tratar (ITT). Los resultados combinados de los dos ensayos pivote que evaluaron las dosis de TOPAMAC[®] de 50 (N=233), 100 (N=244) y 200 mg/día (N=228) encontraron una reducción porcentual promedio en el porcentaje mensual promedio del período de migraña de 35%, 51% y 49% respectivamente, en comparación con el 21% para el grupo tratado con placebo (N=229). La dosis de 100 y 200 mg/día de TOPAMAC[®] fueron estadísticamente mejores que el placebo. De manera notable, el 27% de los pacientes a los que se les administró TOPAMAC[®] 100 mg/día alcanzaron al menos un 75% de reducción en la frecuencia de migraña, mientras que el 52% alcanzó al menos una reducción del 50%.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac. N° 11414



Un estudio de soporte adicional, MIGR-003, demostró que TOPAMAC® 100/mg/día fue comparable desde el punto de vista de la eficacia con propranolol 160 mg/día. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en el parámetro de eficacia primaria.

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.

TOPAMAC® está disponible en comprimidos y sprinkles para administración oral. Se recomienda que los comprimidos no se partan. La formulación en sprinkle está destinada a aquellos pacientes que no pueden tragar comprimidos, por ej: pacientes ancianos y niños. TOPAMAC® sprinkles puede ser tragado entero o puede ser administrado abriendo la cápsula y dispersando el contenido sobre una pequeña cantidad (una cucharada de té) de comida blanda. Esta mezcla fármaco/alimento debería ser tragada inmediatamente sin masticar. No debería ser almacenada para uso futuro.

TOPAMAC® puede ingerirse independientemente de la comidas.

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

EPILEPSIA - Tratamiento adyuvante

Adultos

La titulación debería comenzar con 25 a 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 o bisemanales, la dosis debería incrementarse de 25 a 50 (a 100) mg/día, dividido en 2 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 1.600 mg/día.

Dado que TOPAMAC® es removido del plasma por hemodiálisis, se debería administrar una dosis suplementaria de TOPAMAC® 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 *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

Niños de 2 años o mayores

La dosis diaria total recomendada como terapia adyuvante de TOPAMAC® es de aproximadamente 5 a 9 mg/kg/día en 2 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 1 ó 2 semanas en incrementos de 1 a 3 mg/kg/día (administrada en 2 dosis divididas),

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



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.

EPILEPSIA - Monoterapia

Cuando se suspenden fármacos antiepilépticos (DAEs) concomitantes para alcanzar la monoterapia con topiramato, debería considerarse el efecto que esto podría producir en el control de las crisis. Salvo por razones de seguridad que requirieran 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 (véase *Advertencias y Precauciones - Suspensión de TOPAMAC®*).

Cuando se suspenden fármacos inductores del metabolismo, los niveles de topiramato pueden incrementarse. Una reducción en la dosis de TOPAMAC® puede ser necesaria si está clínicamente indicada.

Adultos

La titulación debería comenzar con 25 mg por la noche durante una semana. La dosis debería ser luego incrementada en intervalos de 1 a 2 semanas en incrementos de 25 a 50 mg/día administrados en 2 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 1.000 mg/día. Estas recomendaciones posológicas se aplican a todos los adultos incluyendo los ancianos en ausencia de enfermedad renal subyacente.

Niños de 2 años de edad o más

El tratamiento de niños de 2 años de edad o más debería comenzar con 0,5 a 1 mg/kg por la noche durante la primer semana. Las dosis deberían ser luego incrementadas en intervalos de 1 a 2 semanas en 0,5 a 1 mg/kg/día, administradas 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 para la monoterapia con topiramato en niños de 2 años de edad o más es 100 a 400 mg/día. Los niños con diagnóstico reciente de crisis de inicio parcial han recibido dosis de hasta 500 mg/día.

Migraña

Adultos

La dosis diaria total recomendada de topiramato para la profilaxis de la migraña es de 100 mg/día administradas en dos dosis divididas. La titulación debe comenzar con 25 mg todas las noches durante 1 semana. Se debe aumentar la dosis con incrementos de 25 mg/día administradas en intervalos de 1 semana. Si el paciente no puede tolerar el régimen de titulación, se pueden utilizar intervalos más prolongados entre los ajustes de dosis.

Algunos pacientes pueden experimentar un beneficio con una dosis total diaria de 50 mg/día. Los pacientes recibieron una dosis diaria total de hasta 200 mg/día. Se debe guiar la dosis y la velocidad de titulación por el resultado clínico.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apde
Mat. Nac. N° 11414



POBLACIONES ESPECIALES

Deterioro Renal

Los pacientes con deterioro renal moderado y severo ($CL_{CR} < 70$ ml/min) pueden requerir una reducción de la dosis. Se recomienda la mitad de la dosis habitual de inicio y de mantenimiento.

Hemodiálisis

Debido a que TOPAMAC® se remueve del plasma mediante hemodiálisis, se debe administrar una dosis complementaria de TOPAMAC® equivalente a aproximadamente la mitad de la dosis diaria durante los días de hemodiálisis. La dosis complementaria debe administrarse en dosis divididas en el comienzo y terminación del procedimiento de hemodiálisis. La dosis complementaria puede diferir en base a las características del equipo de diálisis que se está utilizando.

Deterioro Hepático

Se debe administrar con precaución topiramato en pacientes con deterioro hepático.

Administración de TOPAMAC® *Sprinkle* (Cápsulas dispersables)

Las cápsulas de TOPAMAC® *Sprinkle* (Cápsulas dispersables) pueden tragarse enteras o pueden administrarse abriendo la cápsula con cuidado y colocando el contenido total en una pequeña cantidad (una cucharada de té) de comida blanda. La mezcla de medicación y comida debería tragarse inmediatamente y no ser masticada. No debe ser guardada para uso posterior.

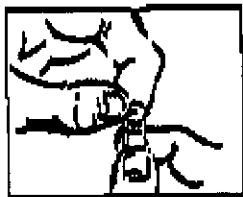


Ingerir el medicamento con los alimentos

Puede espolvorear el contenido de la cápsula sobre una pequeña cantidad (una cucharadita de té) de alimento blando, como por ej.: puré de manzanas, flan, helado, sopa de avena, budín o yogurt.

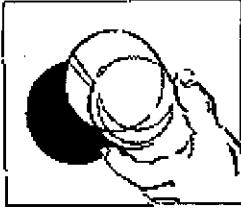


Mantenga la cápsula en forma vertical, de tal manera que le permita leer la palabra 'top'.



Girar cuidadosamente la parte libre de la cápsula. Es conveniente hacer esto sobre la pequeña porción de alimento que va a utilizar para ingerir el medicamento. Espolvorear el contenido de la cápsula sobre el alimento.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Asegúrese que el paciente trague inmediatamente todo el contenido de la mezcla del alimento con el medicamento. No debe masticarse. Es aconsejable que el paciente beba después algún líquido para asegurarse que la mezcla ha sido tragada completamente. **IMPORTANTE:** no conserve restos de la mezcla alimento/medicamento para un uso posterior.



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de sus componentes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Retiro de TOPAMAC®

En pacientes con o sin historia de convulsiones o epilepsia, las drogas antiepilépticas (DAE), incluyendo TOPAMAC®, deben ser retiradas en forma gradual para minimizar el potencial convulsivo o el aumento de frecuencia de crisis. En los ensayos clínicos, las dosis diarias fueron disminuidas en intervalos semanales por 50 a 100 mg en adultos con epilepsia y por 25 a 50 mg en adultos que recibían TOPAMAC® en dosis de hasta 100 mg/día para la profilaxis de la migraña. En ensayos clínicos de niños, se discontinuó TOPAMAC® en forma gradual durante un período de 2 a 8 semanas.. En situaciones donde el rápido retiro de TOPAMAC® es médicamente requerido, es recomendado un monitoreo apropiado.

Deterioro renal

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 crisis, prevención de efectos colaterales) con el conocimiento que los pacientes con daño renal conocido pueden requerir un tiempo más prolongado para alcanzar niveles estables con cada dosis (ver *Posología y Modo Administración – Poblaciones Especiales. Dano renal*).

Hidratación

Oligohidrosis (transpiración disminuida) y anhidrosis han sido reportadas en asociación con el uso de topiramato. Transpiración disminuida e hipertermia (aumento en la temperatura corporal) pueden ocurrir especialmente en niños jóvenes expuestos a temperaturas ambientales altas (ver *Reacciones Adversas*).

La hidratación adecuada durante el uso de topiramato es muy importante. La hidratación puede reducir el riesgo de nefrolitiasis (ver *Advertencias y Precauciones - nefrolitiasis*). 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 *Reacciones Adversas*).

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aptorada
Mat. Nac. N° 11414

6791



Trastornos en el estado de ánimo/depresión

Se observó un aumento en la incidencia de trastornos en el estado de ánimo y de depresión durante el tratamiento con topiramato.

Suicidio/ideación suicida

Las drogas antiepilépticas (AEDs), incluyendo TOPAMAC®, aumentan el riesgo de pensamientos o de comportamiento suicidas en los pacientes que toman estas drogas para cualquier indicación. Un meta-análisis de ensayos randomizados de drogas antiepilépticas controlados por placebo ha demostrado un riesgo creciente de ideación y comportamiento suicidas (0,43% en las drogas antiepilépticas vs. 0,24% en placebo). El mecanismo de este riesgo es desconocido.

En ensayos clínicos de doble ciego, los acontecimientos relacionados con suicidio (ideación, tentativas del suicidio y suicidio) ocurrieron en una frecuencia de 0,5% en los pacientes tratados con topiramato (46 de 8.652 pacientes tratados) comparados a 0,2% tratado con placebo (8 de 4.045 pacientes tratados).

Un suicidio fue reportado en un ensayo doble ciego de desorden bipolar, en un paciente con topiramato. Los pacientes por lo tanto deben ser supervisados en cuanto al comportamiento e ideación suicida y se debe considerar el tratamiento adecuado. Los pacientes (y, cuando sea apropiado, los cuidadores de los pacientes) deben ser aconsejados a buscar consejo médico de inmediato si aparecen signos de ideación o comportamiento suicida.

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.

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 predecir con seguridad 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 (véase *Interacciones - Otras formas de interacciones, agentes predisponentes a la nefrolitiasis*).

Daño hepático

En pacientes con función hepática alterada, topiramato debería ser administrado con precaución dado que el clearance de 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 TOPAMAC®. Los síntomas incluyen inicio agudo de la disminución de agudeza visual y/o dolor ocular. 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 el desplazamiento anterior de las lentes e iris, con glaucoma de ángulo cerrado secundario. Los síntomas típicamente ocurren dentro de 1 mes de iniciado el tratamiento con TOPAMAC®. En contraste con el glaucoma de ángulo estrecho 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 en pacientes pediátricos como en adultos.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



El tratamiento principal para revertir los síntomas es discontinuar TOPAMAC® tan pronto como sea posible, de acuerdo con el criterio del médico tratante y apropiadas medidas para reducir la presión ocular. Estas medidas generalmente resultan 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.

Defectos en el campo visual

Existen reportes de defectos en el campo visual de pacientes que toman topiramato, independientemente del aumento en la presión intraocular. En estudios clínicos, la mayoría de estos eventos fue reversible después de suspender el topiramato. Si existen problemas visuales en cualquier momento durante el tratamiento con topiramato, debe considerarse la suspensión del fármaco.

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 o mayores, en adultos y 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 cetogénica 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 esta medicación.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES

Efectos de otras drogas antiepilépticas sobre TOPAMAC®

Fenitoína y carbamazepina disminuyen las concentraciones plasmáticas de TOPAMAC®. La adición o el retiro de fenitoína o carbamazepina al tratamiento con TOPAMAC® puede requerir un ajuste de la dosis de éste 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 TOPAMAC® y, por lo tanto, no requiere ajustes de la dosis de TOPAMAC®.

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

Andrea Violante
C6-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Lic. N° 11414



Droga antiepiléptica co-administrada	Concentración de la droga antiepiléptica	Concentración de TOPAMAC®
Fenitoína	<=>**	↓48%
Carbamacepina (CBZ)	<=>	↓40%
Ácido valproico	<=>	<=>
Lamotrigina	<=>	<=>
Fenobarbital	<=>	NS
Primidona	<=>	NS

<=> Sin efecto sobre la concentración plasmática (cambio $\leq 15\%$)

** Las concentraciones plasmáticas aumentan en determinados pacientes

↓ Las concentraciones plasmáticas disminuyen

NS No estudiado

Efectos de TOPAMAC® sobre otras drogas antiepilépticas

La adición de TOPAMAC® a otras drogas antiepilépticas (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) no ejerce ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas estables de estas drogas, excepto en el paciente ocasional, en el cual la adición de TOPAMAC® a fenitoína puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Esto posiblemente se deba a la inhibición de la enzima específica isomorfa polimórfica (CYP2C19). Consecuentemente, a cualquier paciente bajo tratamiento con fenitoína, que presente signos o síntomas clínicos de toxicidad, se le deben monitorear los niveles de fenitoína.

Un estudio de interacción farmacocinética de pacientes con epilepsia indicó que la adición del 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).

Otras Interacciones Medicamentosas

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

Depresores del sistema nervioso central (SNC): La administración concomitante de TOPAMAC® y alcohol u otros depresores del SNC no ha sido evaluada en estudios clínicos. Se recomienda que TOPAMAC® 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 ug de etinilestradiol (EE), TOPAMAC® 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 administró como tratamiento adyuvante en pacientes tomando ácido valproico. En ambos estudios, TOPAMAC® (50 mg/día 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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

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 TOPAMAC®. Las pacientes que consumen anticonceptivos a base de estrógenos deberían ser informados para que reporten cualquier cambio en su patrón de sangrado. La eficacia anticonceptiva puede disminuir aún en ausencia de sangrado intermenstrual.

Litio: En voluntarios sanos, se observó una reducción (18% para AUC) en la exposición sistémica para litio durante la administración concomitante con 200 mg./día de topiramato. En pacientes con trastorno bipolar, no estuvo afectada la farmacocinética del litio durante el tratamiento con topiramato con dosis de 200 mg/día; sin embargo, se observó un aumento en la exposición sistémica (26% para AUC) seguida de dosis de topiramato de hasta 600 mg/día. Se deben controlar los niveles de litio al co-administrar con topiramato.

Risperidona: Los estudios de interacciones droga-droga conducidos bajo condiciones de dosis única y múltiples dosis en voluntarios sanos y en pacientes con trastorno bipolar arrojaron resultados similares. Cuando se administró en forma concomitante con topiramato en dosis crecientes de 100, 250 y 400 mg/día se observó una reducción en risperidona (administrada con dosis que oscilaban de 1 a 6 mg/día) exposición sistémica (16% y 33% para el AUC estable con las dosis de 250 y 400 mg/día, respectivamente). Se observaron alteraciones mínimas en la farmacocinética del grupo funcional activo total (risperidona más 9-hidroxirisperidona) y no se observaron alteraciones para 9-hidroxirisperidona. No existieron cambios clínicamente significativos en la exposición sistémica del grupo funcional activo total de risperidona o de topiramato, por lo tanto esta interacción no es probable que sea de significancia clínica.

Hidroclorotiazida (HCTZ): Se realizó un estudio en voluntarios sanos de interacción droga-droga para evaluar la farmacocinética estable de 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_{max} 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 de topiramato. Los resultados clínicos de laboratorio 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_{max} media y el AUC_{0-12hs} 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_{max} 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 Topamac® 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 de pioglitazona sin

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

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 cetometabolito activo. Se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Cuando se agrega TOPAMAC® al tratamiento con pioglitazona o se agrega pioglitazona al tratamiento con TOPAMAC®, se debe prestar especial atención al monitoreo de rutina para el adecuado control del estado diabético.

Gliburida: Un estudio de interacción droga-droga conducido en pacientes con diabetes tipo 2 evaluó la farmacocinética estable de gliburida (5 mg/día) sola y en forma concomitante con topiramato (150 mg/día). Hubo una reducción del 25% en el AUC_{24} de gliburida durante la administración de topiramato. La exposición sistémica de los metabolitos activos, 4-*trans*-hidroxigliburida (M1) y 3-*cis*-hidroxigliburida (M2), también se redujeron en 13% y 15%, respectivamente. La farmacocinética estable de topiramato no estuvo afectada por la administración concomitante de gliburida. Cuando se agrega topiramato a la terapia con gliburida o se agrega gliburida a la terapia con topiramato, se debe prestar una atención cuidadosa al control de rutina de los pacientes para el control adecuado de su estado de enfermedad diabética.

Otras formas de interacción

Agentes que predisponen a la nefrolitiasis

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

Ácido Valproico

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se asoció con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada una de estas drogas por separado. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos se redujeron con la discontinuación de cualquiera de las drogas. Este evento adverso no es debido a una interacción farmacocinética. No se ha establecido una asociación de hiperamonemia con la monoterapia con topiramato o tratamiento concomitante con otros antiepilépticos.

Hipotermia, definida como una caída no intencional en la temperatura central del cuerpo a $<35^{\circ}C$, ha sido reportada en asociación con el uso concomitante de topiramato y ácido valproico (VPA), ambos en conjunción con hiperamonemia y en la ausencia de hiperamonemia. Este evento adverso en pacientes que utilizan concomitantemente topiramato y valproato puede ocurrir después de iniciado el tratamiento con topiramato o después de incrementar la dosis diaria de topiramato.

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 qué le sucede a la concentración de la droga concomitante enumerada en la primera columna cuando se agrega topiramato. La tercera columna (concentración de topiramato) describe de qué manera la coadministración de una droga enumerada en la primera columna modifica la concentración de topiramato.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



**Resumen de Resultados de Estudios Clínicos Adicionales de Interacciones
Farmacocinéticas de Drogas**

Droga Concomitante	Concentración de la Droga Concomitante ^a	Concentración de Topiramato ^a
Amitriptilina	↔ 20% de aumento en la C _{máx} y AUC del metabolito nortriptilina	NS
Dihidroergotamina (Oral y Subcutánea)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31% de aumento en el AUC del metabolito reducido	NS
Propranolol	↔ 17% de aumento en la C _{máx} para 4-OH-propranolol (50mg de TPM cada 12h)	9% y 16% de aumento en la C _{máx} , 9% y 17% de aumento en el AUC (40 -80mg de propranolol cada 12h) respectivamente NS
Sumatriptán (Oral y Subcutánea)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25% de disminución en el AUC de diltiazem y 18% de disminución en DEA, y ↔ para DEM*	20% de aumento en el AUC
Venlafaxina	↔	↔
Flunarizina	16% de aumento en el AUC (50 mg de TPM cada 12h) ^b	↔

^a % de los valores son los cambios en C_{máx} o AUC medias del tratamiento con respecto a la monoterapia. Los valores % son los cambios de la media C_{máx} o AUC del tratamiento con respecto a la monoterapia.

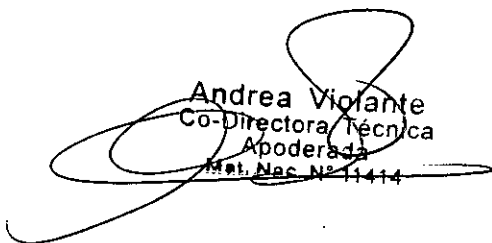
↔ = Sin efecto sobre C_{máx} y AUC (≤ 15% de cambio) del compuesto original

NS = No estudiado

*DEA = des-acetil-diltiazem, DEM = N-demetil-diltiazem

^b El AUC de flunarizina aumentó el 14% en sujetos que tomaban flunarizina sola. Un aumento en la exposición se puede atribuir a la acumulación durante el logro del alcance del estado de equilibrio.

Embarazo y Lactancia


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. En ratas, topiramato cruza barrera placentaria.

No hay estudios adecuados y bien controlados usando TOPAMAC® en mujeres embarazadas.

TOPAMAC® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los datos de registros de embarazo indican que los lactantes expuestos a topiramato *in utero* tienen un mayor riesgo de malformaciones congénitas (e.j. defectos craneofaciales, tales como labio leporino, hipospadias, y anomalías que implican varios sistemas del cuerpo). Esto ha sido reportado con monoterapia de topiramato y topiramato como parte de un régimen de politerapia.

Además, los datos de estos registros y de otros estudios indican que, comparado con monoterapia, existe un riesgo creciente de efectos teratogénicos asociados al uso de drogas antiepilépticas en terapia combinada.

Por lo tanto, TOPAMAC® debería ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

En el tratamiento y el asesoramiento de mujeres con potencial de maternidad, el médico que prescribe debe evaluar las ventajas de la terapia contra los riesgos de la misma y considerar opciones terapéuticas alternativas. Si esta droga se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras que toma esta droga, la paciente deberá ser informada del peligro potencial al feto.

Como otras drogas antiepilépticas, topiramato demostró ser teratogénico en ratones, ratas y conejos. En ratas, topiramato cruza la barrera placentaria.

Topiramato se excreta en leche de ratas en período de lactancia. 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. Dado que muchas drogas se excretan en la leche materna, se deberá tomar una decisión en cuanto a discontinuar el amamantamiento o discontinuar el tratamiento, tomando en consideración la importancia de la medicación para la madre.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias

TOPAMAC® actúa en el sistema nervioso central y puede producir somnolencia, mareos u otros síntomas relacionados. También puede causar trastornos visuales y/o visión borrosa. Estos efectos adversos podrían potencialmente ser 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

En toda esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son fenómenos desafortunados que se consideran razonablemente relacionados con el uso de topiramato con base en la valoración completa de la información disponible sobre el evento adverso. No puede establecerse de manera confiable una relación causal con la levofloxacina en casos individuales. Además, como los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse de manera

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



directa con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco, y es probable que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

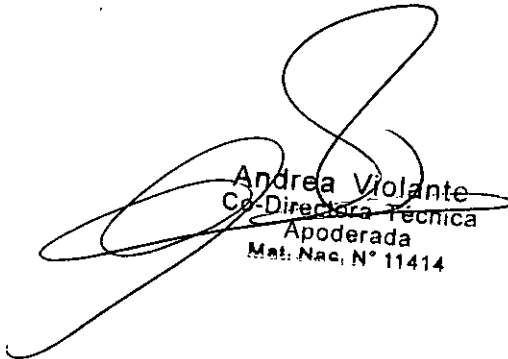
Datos de Ensayos Clínicos

La seguridad de TOPAMAC® fue evaluada a partir de una base de datos de ensayos clínicos que consistía en 4.111 pacientes (3.182 tratados con TOPAMAC® y 929 con placebo) quienes participaron en 20 ensayos a doble ciego y 2.847 pacientes que participaron en 34 ensayos abiertos, respectivamente, para el tratamiento de crisis tónico-clónicas primarias generalizadas, crisis de inicio parcial, crisis asociadas al Síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsias nuevas o recientemente diagnosticadas o migraña. La información presentada en esta sección fue derivada de datos combinados.

La mayoría de todas las reacciones adversas fueron leves a moderadas en severidad.

Ensayos con Datos a Doble Ciego, controlado con Placebo de Terapia Adyuvante en Epilepsia – Pacientes Adultos

Las reacciones adversas a la droga (ADRs) informadas en $\geq 1\%$ de pacientes adultos tratados con TOPAMAC® en ensayos de terapia adyuvante en epilepsia, a doble ciego, con control de placebo se muestran en la Tabla 2. Las reacciones adversas que tuvieron una incidencia de $>5\%$ en el rango de dosis recomendado (200 a 400 mg/día) en adultos, en estudios de terapia adyuvante en epilepsia, a doble ciego, con control de placebo en orden descendente de frecuencia incluyeron somnolencia, mareos, fatiga, irritabilidad, disminución de peso, bradifrenia, parestesias, diplopia, coordinación anormal, náuseas, nistagmo, letargo, anorexia, disartria, visión borrosa, disminución del apetito, deterioro de la memoria y diarrea.



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

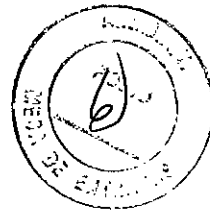


Tabla 2: Reacciones Adversas a la Droga Informadas por $\geq 1\%$ de Pacientes Adultos Tratados con TOPAMAC® en Ensayos de Terapia Adyuvante en Epilepsia a Doble Ciego, controlados con Placebo

Clase de Órgano/Sistema Reacción Adversa	TOPAMAC® 200-400 mg/día (N=354)	TOPAMAC® 600-1000 mg/día (N=437)	PLACEBO (N=382)
	%	%	%
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición			
Anorexia	5,4	6,2	1,8
Disminución del apetito	5,1	8,7	3,7
Trastornos Psiquiátricos			
Bradifrenia	8,2	19,5	3,1
Trastorno del lenguaje expresivo	4,5	9,4	1,6
Estado de confusión	3,1	5,0	0,8
Depresión	3,1	11,7	3,4
Insomnio	3,1	6,4	4,5
Agresión	2,8	3,2	1,8
Agitación	1,7	2,3	1,3
Ira	1,7	2,1	0,5
Ansiedad	1,7	6,6	2,9
Desorientación	1,7	3,2	1,0
Alteración del humor	1,7	4,6	1,0
Trastornos del Sistema Nervioso			
Somnolencia	17,8	17,4	8,4
Mareos	16,4	34,1	13,6
Parestesia	8,2	17,2	3,7
Coordinación anormal	7,1	11,4	4,2
Nistagmo	6,2	11,7	6,8
Letargo	5,6	8,0	2,1
Disartria	5,4	6,2	1,0
Deterioro de la memoria	5,1	10,8	1,8
Dificultades en la atención	4,5	11,9	1,8
Temblores	4,0	9,4	5,0
Amnesia	3,4	5,3	1,0
Trastornos del equilibrio	3,4	3,9	2,4
Hipoestesia	3,1	5,9	1,0
Temblor intencional	3,1	4,8	2,9
Disgeusia	1,4	4,3	0,8
Deterioro mental	1,4	5,0	1,3
Trastornos del habla	1,1	2,7	0,5
Trastornos Oculares			
Diplopia	7,3	12,1	5,0
Visión borrosa	5,4	8,9	2,4
Alteración visual	2,0	1,4	0,3
Trastornos Gastrointestinales			
Náuseas	6,8	15,1	8,4
Diarrea	5,1	14,0	5,2
Dolor abdominal superior	3,7	3,9	2,1
Constipación	3,7	3,2	1,8

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Tabla 2: Reacciones Adversas a la Droga Informadas por $\geq 1\%$ de Pacientes Adultos Tratados con TOPAMAC® en Ensayos de Terapia Adyuvante en Epilepsia a Doble Ciego, controlados con Placebo

Clase de Órgano/Sistema	TOPAMAC®	TOPAMAC®	PLACEBO
	200-400 mg/día (N=354)	600-1000 mg/día (N=437)	(N=382)
Reacción Adversa	%	%	%
Malestar abdominal	3,1	3,2	1,3
Dispepsia	2,3	3,0	2,1
Boca seca	1,7	3,7	0,3
Dolor abdominal	1,1	2,7	0,8
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			
Mialgia	2,0	2,5	1,3
Espasmos musculares	1,7	2,1	0,8
Dolor torácico	1,1	1,8	0,3
musculoesquelético			
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración			
Fatiga	13,0	30,7	11,8
Irritabilidad	9,3	14,6	3,7
Astenia	3,4	3,0	1,8
Trastornos de la marcha	1,4	2,5	1,3
Investigaciones			
Disminución de peso	9,0	11,9	4,2

La dosis recomendada para terapia adyuvante en epilepsia en adultos es 200-400 mg/día.

Ensayos con Datos a Doble Ciego, controlado con Placebo de Terapia Adyuvante en Epilepsia – Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas a la droga (ADRs) informadas en $>2\%$ de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAC® (2 a 16 años de edad) en ensayos de terapia adyuvante en epilepsia, a doble ciego, controlado con placebo se muestran en la Tabla 3. Las reacciones adversas que tuvieron una incidencia de $>5\%$ en el rango de dosis recomendado (5 a 9 mg/kg/día) en orden descendente de frecuencia incluyeron disminución del apetito, fatiga, somnolencia, letargo, irritabilidad, dificultades en la atención, disminución de peso, agresión, rash, conducta anormal, anorexia, trastornos del equilibrio y constipación.

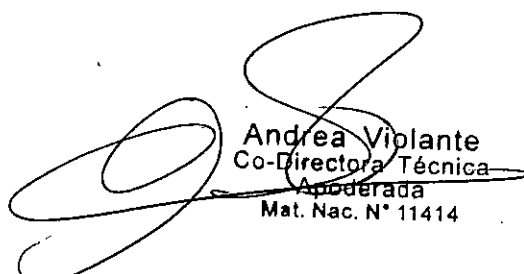

 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



Tabla 3: Reacciones Adversas a la Droga Informadas por $\geq 2\%$ de Pacientes Pediátricos Tratados con TOPAMAC® en Ensayos de Terapia Adyuvante en Epilepsia, a Doble ciego, controlado con Placebo

Clase de Órgano/Sistema Reacción Adversa	TOPAMAC® (N=104) %	PLACEBO (N=102) %
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición		
Disminución del apetito	19,2	12,7
Anorexia	5,8	1,0
Trastornos Psiquiátricos		
Agresión	8,7	6,9
Conducta anormal	5,8	3,9
Estado de confusión	2,9	2,0
Alteración del humor	2,9	2,0
Trastornos del Sistema Nervioso		
Somnolencia	15,4	6,9
Letargo	13,5	8,8
Dificultades en la atención	10,6	2,0
Trastornos del equilibrio	5,8	2,0
Mareos	4,8	2,9
Deterioro de la memoria	3,8	1,0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino		
Epistaxis	4,8	1,0
Trastornos Gastrointestinales		
Constipación	5,8	4,9
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo		
Rash	6,7	5,9
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración		
Fatiga	16,3	4,9
Irritabilidad	11,5	8,8
Trastornos de la marcha	4,8	2,0
Investigaciones		
Disminución de peso	9,6	1,0

La dosis recomendada para terapia adyuvante en epilepsia en niños (2-16 años de edad) es 5 a 9 mg/kg/día.

Ensayos con Datos a Doble Ciego, controlado con Placebo en Monoterapia en Epilepsia – Pacientes Adultos

Las reacciones adversas a la droga (ADRs) informadas en $\geq 1\%$ de pacientes adultos tratados con TOPAMAC® en ensayos de monoterapia en epilepsia, a doble ciego, controlado con placebo se muestran en la Tabla 4. Las reacciones adversas que tuvieron una incidencia de $>5\%$ en la dosis recomendada (400 mg/día) en orden descendente de frecuencia incluyeron parestesia, disminución de peso, fatiga, anorexia, depresión, deterioro de la memoria, ansiedad, diarrea, astenia, disgeusia e hipoestesia.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

679

ORIGINAL

1



Tabla 4: Reacciones Adversas a la Droga Informadas por $\geq 1\%$ de Pacientes Adultos Tratados con TOPAMAC® en Ensayos de Monoterapia en Epilepsia, Controlados, a Doble Ciego

Clase de Órgano/Sistema Reacción Adversa	TOPAMAC® 50 mg/día (N=257) %	TOPAMAC® 400 mg/día (N=153) %
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia	0,8	2,0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición		
Anorexia	3,5	12,4
Disminución del apetito	2,3	2,6
Trastornos Psiquiátricos		
Depresión	4,3	8,5
Ansiedad	3,9	6,5
Bradifrenia	2,3	4,6
Trastorno del lenguaje expresivo	3,5	4,6
Estado de ánimo depresivo	0,8	2,6
Alteración del humor	0,4	2,0
Cambios bruscos del humor	1,6	2,0
Trastornos del Sistema Nervioso		
Parestesia	18,7	40,5
Deterioro de la memoria	1,2	7,2
Disgeusia	2,3	5,9
Hipoestesia	4,3	5,2
Trastornos del equilibrio	1,6	3,3
Disartria	1,6	2,6
Trastorno cognitivo	0,4	2,0
Letargo	1,2	2,0
Deterioro mental	0,8	2,0
Deterioro en las habilidades psicomotoras	0	2,0
Sedación	0	1,3
Defecto en el campo visual	0,4	1,3
Trastornos Oculares		
Ojo seco	0	1,3
Trastornos del Oído y del Laberinto		
Dolor de oído	0	1,3
Tinnitus	1,6	1,3
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino		
Disnea	1,2	2,0
Rinorrea	0	1,3

La dosis recomendada para la monoterapia en adultos es de 400 mg/día.

(continúa)

Tabla 4: Reacciones Adversas a la Droga Informadas por $\geq 1\%$ de Pacientes Adultos Tratados con TOPAMAC® en Ensayos de Monoterapia en Epilepsia, Controlados, a Doble Ciego

TOPAMAC®

TOPAMAC®

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apodada
Mat. Nac. N° 11414



Clase de Órgano/Sistema	50 mg/día (N=257)	400 mg/día (N=153)
Reacción Adversa	%	%
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	5,4	6,5
Parestesia oral	1,2	3,3
Boca seca	0,4	2,6
Gastritis	0,8	2,6
Dolor abdominal	1,2	2,0
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	0,4	2,0
Hemorragia gingival	0	1,3
Trastornos de la Piel y del Tejido		
Subcutáneo		
Rash	0,4	3,9
Alopecia	1,6	3,3
Prurito	0,4	3,3
Hipoestesia facial	0,4	2,0
Prurito generalizado	0	1,3
Trastornos Musculoesqueléticos y del		
Tejido Conectivo		
Espasmos musculares	2,7	3,3
Artralgia	1,9	2,0
Contracciones musculares	0,4	1,3
Trastornos Renales y Urinarios		
Nefrolitiasis	0	2,6
Disuria	0,8	2,0
Polaquiuria	0,8	2,0
Trastornos del Sistema Reproductivo y de		
las Mamas		
Disfunción eréctil	0,8	1,3
Trastornos Generales y Condiciones en el		
Sitio de Administración		
Fatiga	15,2	14,4
Astenia	3,5	5,9
Irritabilidad	3,1	3,3
Investigaciones		
Disminución de peso	7,0	17,0

La dosis recomendada para monoterapia en adultos es de 400 mg/día.

Ensayos con Datos a Doble Ciego, controlado con Placebo de Monoterapia en Epilepsia – Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas a la droga (ADRs) informadas en $\geq 2\%$ de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAC® (10 a 16 años de edad) en ensayos de monoterapia en epilepsia, a doble ciego, controlado con placebo se muestran en la Tabla 5. Las reacciones adversas que tuvieron una incidencia de $>5\%$ en la dosis recomendada (400 mg/día) en orden descendente de frecuencia incluyeron disminución de peso, parestesia, diarrea, dificultades en la atención, pirexia y alopecia.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

679



Tabla 5: Reacciones Adversas a la Droga Informadas por $\geq 2\%$ de Pacientes Pediátricos Tratados con TOPAMAC® en Ensayos de Monoterapia en Epilepsia, Controlados, a Doble Ciego

Clase de Órgano/Sistema Reacción Adversa	TOPAMAC® 50 mg/día (N=77)	TOPAMAC® 400 mg/día (N=63)
	%	%
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	1,3	4,8
Trastornos Psiquiátricos		
Bradifrenia	0	4,8
Alteración del humor	1,3	4,8
Depresión	0	3,2
Trastornos del Sistema Nervioso		
Parestesia	3,9	15,9
Dificultades en la atención	3,9	7,9
Trastornos del Oído y del Laberinto		
Vértigo	0	3,2
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino		
Epistaxis	0	3,2
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	3,9	9,5
Vómitos	3,9	4,8
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo		
Alopecia	0	6,3
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio De Administración		
Pirexia	0	6,3
Astenia	0	4,8
Investigaciones		
Disminución de peso	7,8	20,6
Circunstancias Sociales		
Problemas de aprendizaje	0	3,2

La dosis recomendada para monoterapia en niños de 10 años y más es de 400 mg/día.

Ensayos con Datos a Doble Ciego, con Control de Placebo de Profilaxis de la Migraña – Pacientes Adultos

Las reacciones adversas a la droga (ADRs) informadas en $\geq 1\%$ % de pacientes adultos tratados con TOPAMAC® en ensayos de profilaxis de la migraña, a doble ciego, controlado con placebo se muestran en la Tabla 6. Las reacciones adversas que tuvieron una incidencia de $>5\%$ en la dosis recomendada (100 mg/día) en orden descendente de frecuencia incluyeron parestesia, fatiga, náuseas, diarrea, disminución de peso, disgeusia, anorexia, disminución del apetito, insomnio, hipoestesia, dificultades en la atención, ansiedad, somnolencia y trastorno del lenguaje expresivo.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mex. Nac. N° 11414

Tabla 6: Reacciones Adversas a la Droga Informadas por $\geq 1\%$ de Pacientes Adultos Tratados Con TOPAMAC® en Ensayos de Profilaxis de la Migraña, a Doble Ciego, controlado con Placebo



Clase de Órgano/Sistema Reacción Adversa	TOPAMAC® 50 mg/día (N=227) %	TOPAMAC® 100 mg/día (N=374) %	TOPAMAC® 200 mg/día (N=501) %	PLACEBO (N=436) %
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición				
Anorexia	3,5	7,5	7,2	3,0
Disminución del apetito	5,7	7,0	6,8	3,0
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	4,8	7,0	5,6	3,9
Ansiedad	4,0	5,3	5,0	1,8
Trastorno del lenguaje expresivo	6,6	5,1	5,2	1,4
Depresión	3,5	4,8	7,4	4,1
Estado de ánimo depresivo	0,4	2,9	2,0	0,9
Estado de confusión	0,4	1,6	2,0	1,1
Cambios bruscos del humor	1,8	1,3	1,0	0,2
Labilidad afectiva	0,4	1,1	0,2	0,2
Bradifrenia	1,8	1,1	3,4	1,4
Trastornos del Sistema Nervioso				
Parestesia	35,7	50,0	48,5	5,0
Disgeusia	15,4	8,0	12,6	0,9
Hipoestesia	5,3	6,7	7,4	1,4
Dificultades en la atención	2,6	6,4	9,2	2,3
Somnolencia	6,2	5,1	6,8	3,0
Deterioro de la memoria	4,0	4,5	6,2	1,6
Amnesia	3,5	2,9	5,2	0,5
Temblores	1,3	1,9	2,4	1,4
Trastornos del equilibrio	0,4	1,3	0,4	0
Deterioro mental	0,4	1,1	1,8	0,9
Trastornos Oculares				
Visión borrosa	4,0	2,4	4,4	2,5
Trastornos del Oído y del Laberinto				
Tinnitus	0,4	1,3	1,6	0,7
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino				
Disnea	1,3	2,7	1,6	1,4
Epistaxis	0,4	1,1	0,6	0,5
Trastornos Gastrointestinales				
Náuseas	9,3	13,6	14,6	8,3
Diarrea	9,3	11,2	10,0	4,4
Boca seca	1,8	3,2	5,0	2,6
Parestesia oral	1,3	2,9	1,6	0,5
Constipación	1,8	2,1	1,8	1,4

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Tabla 6: Reacciones Adversas a la Droga Informadas por $\geq 1\%$ de Pacientes Adultos Tratados Con TOPAMAC® en Ensayos de Profilaxis de la Migraña, a Doble Ciego, controlado con Placebo

Clase de Órgano/Sistema Reacción Adversa	TOPAMAC® 50 mg/día (N=227)	TOPAMAC® 100 mg/día (N=374)	TOPAMAC® 200 mg/día (N=501)	PLACEBO (N=436)
	%	%	%	%
Distensión abdominal	0	1,3	0,2	0,2
Malestar abdominal	2,2	1,3	1,0	0,2
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	0,4	1,1	1,2	0,5
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Contracciones musculares	1,8	1,3	1,8	0,7
Trastornos generales y condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	15,0	15,2	19,2	11,2
Astenia	0,9	2,1	2,6	0,5
Irritabilidad	3,1	1,9	2,4	0,9
Sed	1,3	1,6	1,0	0,5
Investigaciones				
Disminución de peso	5,3	9,1	10,8	1,4

La dosis recomendada para profilaxis de la migraña es de 100 mg/día.

Otros Ensayos Clínicos – Pacientes adultos

Las reacciones adversas a la droga (ADRs) informadas en ensayos clínicos, a doble ciego, con control de placebo en $<1\%$ de pacientes adultos tratados con TOPAMAC® o en cualquier porcentaje en ensayos clínicos abiertos de pacientes adultos tratados con TOPAMAC® se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Reacciones Adversas a la Droga Informadas en Ensayos Clínicos Controlados, a Doble Ciego en $<1\%$ de los Pacientes Adultos Tratados con TOPAMAC® o en Cualquier Porcentaje en Ensayos Abiertos de Pacientes Adultos Tratados con TOPAMAC®

Trastornos Sanguíneos y del Sistema Linfático Leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia
Trastornos del Sistema Inmune Hipersensibilidad
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición Acidosis hiperclorémica, hipocalcemia, aumento de apetito, acidosis metabólica, polidipsia
Trastornos Psiquiátricos

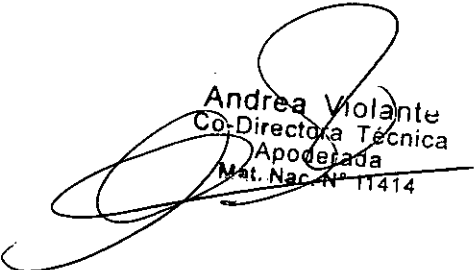

 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



Tabla 7: Reacciones Adversas a la Droga Informadas en Ensayos Clínicos Controlados, a Doble Ciego en <1% de los Pacientes Adultos Tratados con TOPAMAC® o en Cualquier Porcentaje en Ensayos Abiertos de Pacientes Adultos Tratados con TOPAMAC®

Conducta anormal, anorgasmia, apatía, llanto, distracción, trastornos del estímulo sexual, disfemia, despertarse a la mañana temprano, estado de ánimo elevado, estado de ánimo eufórico, afecto aplanado, alucinaciones, alucinaciones auditivas, alucinaciones visuales, hipomanía, insomnio inicial, falta de habla espontánea, disminución de la libido, decaimiento, pérdida de la libido, manía, insomnio medio, disminución de la sensación orgásmica, ataque de pánico, trastorno de pánico, reacción de pánico, paranoia, perseveración, trastorno de la lectura, inquietud, trastorno del sueño, ideas suicidas, intentos suicidas, estado lagrimoso, pensamiento anormal

Trastornos del Sistema Nervioso

Ageusia, aquinesia, anosmia, afasia, apraxia, aura, sensación de ardor, síndrome cerebelar, trastorno del sueño del ritmo circadiano, torpeza, convulsiones parciales complejas, convulsiones, menor nivel de conciencia, mareos posturales, babeo, disestesia, disgrafía, disquinesia, disfasia, distonía, temblores esenciales, fornicación, convulsiones grand mal, hiperestesia, hipersomnio, hipogeusia, hipoquinesia, hiposmia, neuropatía periférica, parosmia, pobre calidad del sueño, presíncope, habla repetitiva, alteración de la sensibilidad, pérdida de la sensibilidad, estupor, síncope, insensible a los estímulos

Trastornos Oculares

Trastorno de acomodación, percepción profunda visual alterada, ambliopía, blefaroespasma, ceguera transitoria, ceguera unilateral, glaucoma, aumento del lagrimeo, midriasis, ceguera nocturna, fotopsia, presbiopía, escotoma centelleante, escotoma, menor agudeza visual

Trastornos del Oído y del Laberinto

Sordera, sordera neurosensorial, sordera unilateral, malestar en los oídos, deterioro auditivo

Trastornos Cardíacos

Bradycardia, bradicardia sinusal, palpitaciones

Trastornos Vasculares

Rubor, sofocos, hipotensión ortostática, fenómeno de Raynaud

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino

Disfonía, disnea por esfuerzo, congestión nasal, hipersecreción del seno paranasal

Trastornos Gastrointestinales

Malestar abdominal, dolor abdominal inferior, sensibilidad abdominal, mal aliento, malestar epigástrico, flatulencias, glosodinia, hipoestesia oral, dolor oral, pancreatitis, hipersecreción salival

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

Anhidrosis, dermatitis alérgica, eritema, rash macular, decoloración de la piel, olor anormal de la piel, hinchazón facial, urticaria, urticaria localizada

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Dolor en el flanco, fatiga muscular, debilidad muscular, entumecimiento musculoesquelético

Trastornos Renales y Urinarios

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Tabla 7: Reacciones Adversas a la Droga Informadas en Ensayos Clínicos Controlados, a Doble Ciego en <1% de los Pacientes Adultos Tratados con TOPAMAC® o en Cualquier Porcentaje en Ensayos Abiertos de Pacientes Adultos Tratados con TOPAMAC®

Cálculos ureterales, cálculos urinarios, hematuria, incontinencia, urgencia de micción, cólicos renales, dolor renal, incontinencia urinaria

Trastornos del Sistema Reproductivo y de las Mamas

Disfunción sexual

Trastornos Generales

Calcinosis, edema facial, sensación anormal, sensación de "borrachera", sensación de inquietud, malestar profundo, enfriamiento periférico, pereza

Investigaciones

Disminución de bicarbonato en sangre, cristales presentes en la orina, prueba de marcha en tándem anormal, disminución del recuento de glóbulos blancos.

Otros Ensayos Clínicos - Pacientes pediátricos

Las reacciones adversas informadas en ensayos clínicos controlados, a doble ciego, en <2% de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAC® o en cualquier porcentaje en ensayos clínicos abiertos de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAC® se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Reacciones Adversas a la Droga Informadas en Ensayos Clínicos Controlados, a Doble Ciego en <2% de Pacientes Pediátricos Tratados con TOPAMAC® o en Cualquier Porcentaje en Ensayos Clínicos Abiertos de Pacientes Pediátricos Tratados con TOPAMAC®

Trastornos Sanguíneos y del Sistema Linfático

Eosinofilia, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia

Trastornos del Sistema Inmune

Hipersensibilidad

Trastornos del Metabolismo y la Nutrición

Acidosis hiperclorémica, hipocalemia, aumento de apetito

Trastornos Psiquiátricos

Ira, apatía, llanto, distracción, trastorno del lenguaje expresivo, insomnio inicial, insomnio, insomnio medio, cambios de estado de ánimo, perseveración, trastorno del sueño, ideas suicidas, intentos suicidas

Trastornos del Sistema Nervioso

Trastorno del sueño del ritmo circadiano, convulsiones, disartria, disgeusia, crisis grandmal, hipoestesia, deterioro mental, nistagmo, parosmia, pobre calidad del sueño, hiperactividad psicomotora, deterioro en las habilidades psicomotoras, síncope, temblores

Trastornos Oculares

Diplopia, aumento del lagrimeo, visión borrosa

Trastornos del Oído y del Laberinto

Dolor de oído

Trastornos Cardíacos

Palpitaciones, bradicardia sinusal

Trastornos Vasculares

Hipotensión ortostática

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino

Congestión nasal, hipersecreción del seno paranasal, rinorrea

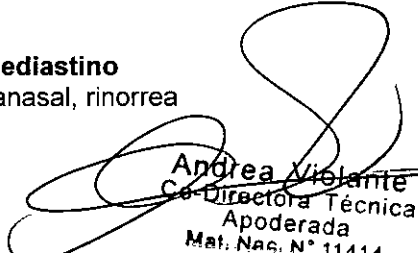

 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nos. N° 11414



Tabla 8: Reacciones Adversas a la Droga Informadas en Ensayos Clínicos Controlados, a Doble Ciego en <2% de Pacientes Pediátricos Tratados con TOPAMAC® o en Cualquier Porcentaje en Ensayos Clínicos Abiertos de Pacientes Pediátricos Tratados con TOPAMAC®

Trastornos Gastrointestinales

Malestar abdominal, dolor abdominal, boca seca, flatulencias, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorragia gingival, glosodinia, pancreatitis, parestesia oral, malestar abdominal

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Artralgia, entumecimiento musculoesquelético, mialgia

Trastornos Renales y Urinarios

Incontinencia, urgencia de micción, polaquiuria

Trastornos Generales

Sensación anormal, hipertermia, malestar profundo, pereza

Datos post-marketing

Los eventos adversos que se identificaron primero como ADRs durante la experiencia post-marketing con TOPAMAC® se incluyen en las Tablas 9 y 10. En cada tabla, se proporcionan las frecuencias de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuentes	≥1/10
Frecuentes	≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes	≥1/1.000 a <1/100
Raros	≥1/10.000 a <1/1.000
Muy raros	<1/10.000; incluyendo informes aislados

En la Tabla 9, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia en base a porcentajes de informes espontáneos, mientras que en la Tabla 10, las mismas reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia en base a la incidencia en ensayos clínicos, cuando se conocen.

Tabla 9: Reacciones Adversas A La Droga Identificadas Durante La Experiencia Post-Marketing con TOPAMAC® por Categoría de Frecuencia Estimada de Porcentajes de Informes Espontáneos

Infecciones e Infestaciones

Muy raros Nasofaringitis

Trastornos Sanguíneos y del Sistema Linfático

Muy raros Neutropenia

Trastornos del Sistema Inmune

Muy raros Edema alérgico

Muy raros Edema conjuntival

Trastornos Respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raros Tos

Trastornos Psiquiátricos

Muy raros Sensación de desesperación

Trastornos Oculares

Muy raros Sensación anormal en el ojo

Muy raros Glaucoma de ángulo cerrado

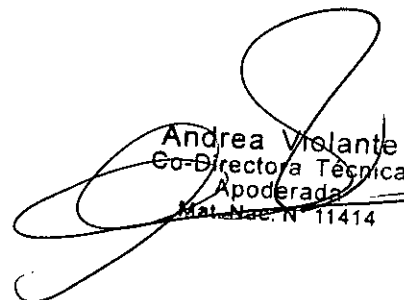

 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



Tabla 9: Reacciones Adversas A La Droga Identificadas Durante La Experiencia Post-Marketing con TOPAMAC® por Categoría de Frecuencia Estimada de Porcentajes de Informes Espontáneos

<i>Muy raros</i>	Trastorno del movimiento del ojo
<i>Muy raros</i>	Edema del párpado
<i>Muy raros</i>	Maculopatía
<i>Muy raros</i>	Miopía

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

<i>Muy raros</i>	Eritema multiforme
<i>Muy raros</i>	Edema periorbital
<i>Muy raros</i>	Síndrome de Stevens-Johnson
<i>Muy raros</i>	Necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

<i>Muy raros</i>	Hinchazón de las articulaciones
<i>Muy raros</i>	Malestar en las extremidades

Trastornos Renales y Urinarios

<i>Muy raros</i>	Acidosis tubular renal
------------------	------------------------

Trastornos Generales y Reacciones en el Sitio de Administración

<i>Muy raros</i>	Edema generalizado
<i>Muy raros</i>	Síndrome gripal

Investigaciones

<i>Muy raros</i>	Aumento de peso
------------------	-----------------

Tabla 10: Reacciones Adversas a la Droga Identificadas Durante la Experiencia Post-Marketing con TOPAMAC® por Categoría de Frecuencia Estimada de Ensayos Clínicos

Infecciones e Infestaciones

<i>Muy Frecuentes</i>	Nasofaringitis*
-----------------------	-----------------

Trastornos Sanguíneos y del Sistema Linfático

<i>Raros</i>	Neutropenia
--------------	-------------

Trastornos del Sistema Inmune

<i>Desconocidos</i>	Edema alérgico
<i>Desconocidos</i>	Edema conjuntival

Trastornos Respiratorios, torácicos y mediastínicos

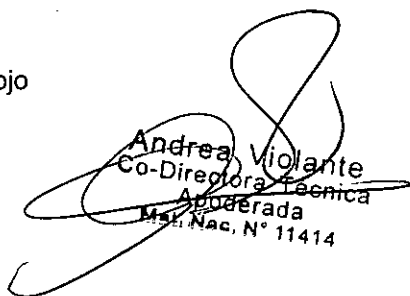
<i>Frecuentes</i>	Tos
-------------------	-----

Trastornos Psiquiátricos

<i>Raros</i>	Sensación de desesperación
--------------	----------------------------

Trastornos Oculares

<i>Raros</i>	Sensación anormal en el ojo
<i>Raros</i>	Edema del párpado
<i>Raros</i>	Miopía
<i>Desconocidos</i>	Glaucoma de ángulo cerrado
<i>Desconocidos</i>	Trastorno del movimiento del ojo
<i>Desconocidos</i>	Maculopatía


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Aprobada
 Mat. Nac. N° 11414

**Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo**

<i>Raros</i>	Eritema multiforme
<i>Raros</i>	Edema periorbital
<i>Raros</i>	Síndrome de Stevens-Johnson
<i>Desconocidos</i>	Necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

<i>Poco frecuentes</i>	Hinchazón de las articulaciones
<i>Raros</i>	Malestar en las extremidades

Trastornos Renales y Urinarios

<i>Raros</i>	Acidosis tubular renal
--------------	------------------------

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración

<i>Poco frecuentes</i>	Síndrome gripal
<i>Desconocidos</i>	Edema generalizado

Investigaciones

<i>Frecuentes</i>	Aumento de peso
-------------------	-----------------

*La nasofaringitis en la base de datos de ensayos clínicos fue atribuida a causas infecciosas o a otras causas, y se no se consideró una reacción adversa. Nota: la frecuencia de estos eventos en la base de datos post-marketing (Tabla 9) fue muy rara.

SOBREDOSIS*Signos y síntomas:*

Han sido reportados casos de sobredosis con topiramato. Los signos y síntomas incluyen crisis, somnolencia, trastornos del habla, visión borrosa, diplopía, enlentecimiento del pensamiento, letargo, coordinación anormal, estupor, hipotensión, dolor abdominal, agitación, mareos y depresión. Las consecuencias clínicas no fueron severas en la mayor parte de los casos, pero fueron reportados algunos casos de muerte en pacientes que presentaron sobredosis luego de una intoxicación con varias drogas entre las que estaba incluida el topiramato.

Una sobredosis con topiramato puede resultar en acidosis metabólica severa (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

La sobredosis más alta reportada de Topiramato fue calculada entre 96 y 110 mg y resultó en un estado de coma que perduró de 20 a 24 hs, seguido de una recuperación total luego de 3 a 4 días.

Tratamiento

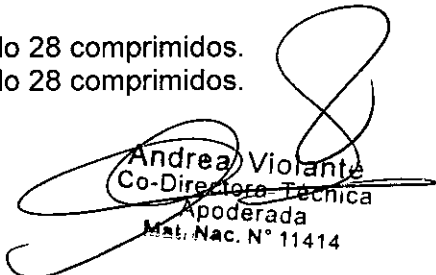
En sobredosis agudas, en las que la ingestión de topiramato fue reciente, el estómago puede ser vaciado con lavajes gástricos o induciendo el vómito. El carbón activado ha mostrado la adsorción de topiramato *in vitro*. El tratamiento de soporte debe ser apropiado. La hemodiálisis ha mostrado ser efectiva en la remoción de topiramato del cuerpo. El paciente debe ser bien hidratado.

En caso de sobredosis concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con el Centro de Intoxicaciones del HOSPITAL RICARDO GUTIERREZ, teléfonos: (011) 4962-6666/2247.

PRESENTACIONES*Comprimidos recubiertos con película*

TOPAMAC® 25 mg se presenta en estuches conteniendo 28 comprimidos.

TOPAMAC® 50 mg se presenta en estuches conteniendo 28 comprimidos.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



TOPAMAC® 100 mg se presenta en estuches conteniendo 28 y 56 comprimidos.

Cápsulas para espolvorear

TOPAMAC® Sprinkle, cápsulas dispersables. 15 mg se presenta en estuches conteniendo 60 cápsulas.

TOPAMAC® Sprinkle, cápsulas dispersables. 25 mg se presenta en estuches conteniendo 60 cápsulas.

CONSERVACIÓN:

Mantener en lugar seco a una temperatura igual o inferior a 25° C.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.
Por cualquier problema consulte al médico.

Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°45.539.

Topamac® Comprimidos: Elaborado en CILAG AG, Suiza.

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

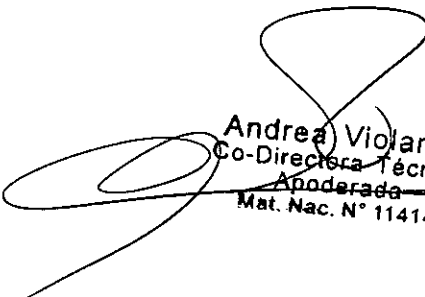
Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.

Mendoza 1259 (1428) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina.

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

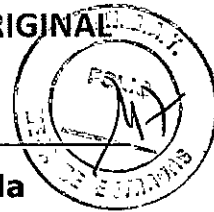
® Marca Registrada

Fecha de última revisión:


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
~~ApoDERada~~
Mat. Nac. N° 11414

679

ORIGINAL



Prospecto: Información para el Paciente

TOPAMAC® 25, 50 y 100 mg comprimidos recubiertos con película TOPAMAC® 15 y 25 mg cápsulas para espolvorear Topiramato

Industria Suiza
Industria Norteamericana

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- τ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- τ Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- τ Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- τ Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

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

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

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

- τ tratar las crisis en adultos y niños desde 2 años de edad, administrado solo
- τ tratar las crisis en adultos y niños desde 2 años de edad, administrado junto con otros medicamentos
- τ tratar las crisis asociadas al síndrome Lennox-Gastaut, en adultos y niños desde 2 años de edad, administrado junto con otros medicamentos
- τ para prevenir la migraña en adultos

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

No tome TOPAMAC®

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Pág. 1 de 10



- ⌞ si es alérgico (hipersensible) al topiramato o a cualquiera de los demás componentes de Topamac® (listados en la sección 6).
- ⌞ en la prevención de la migraña si está embarazada o puede quedarse embarazada y no está usando un anticonceptivo eficaz (para más información ver sección "embarazo y lactancia").

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

Tenga especial cuidado con TOPAMAC®

Antes de iniciar el tratamiento con Topamac®, consulte a su médico o farmacéutico si:

- ⌞ tiene problemas de riñón, especialmente cálculos en el riñón, o está recibiendo diálisis
- ⌞ tiene antecedentes de alteraciones de la sangre o de los fluidos del organismo (acidosis metabólica)
- ⌞ tiene problemas de hígado
- ⌞ tiene problemas en los ojos, especialmente glaucoma
- ⌞ tiene problemas de crecimiento
- ⌞ sigue una dieta con alto contenido en grasa (dieta cetogénica).

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

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

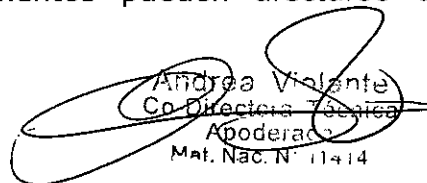
Debe consultar a su médico antes de tomar cualquier otro medicamento conteniendo topiramato que se le dé como alternativa a Topamac®.

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

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

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, vitaminas o las plantas medicinales. Topamac® y ciertos medicamentos pueden afectarse entre ellos.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



Algunas veces habrá que ajustar la dosis de alguno de los otros medicamentos o de Topamac®.

Especialmente informe a su médico o farmacéutico si está tomando:

- τ 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);
- τ píldoras anticonceptivas. Topamac® puede hacer que disminuya la eficacia de la píldora anticonceptiva que esté tomando.

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

Guarde una lista con todos los medicamentos que usted toma. Muestre esta lista a su médico y farmacéutico antes de usar Topamac®.

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.

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

Toma de TOPAMAC® con los alimentos y las bebidas

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

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de utilizar Topamac® si está embarazada, si está intentando quedarse embarazada o si está en periodo de lactancia. Su médico decidirá si puede tomar Topamac®. Como cualquier otro medicamento antiepiléptico, hay un riesgo de que se produzcan daños al feto si se utiliza Topamac® durante el embarazo. Asegúrese de tener muy claros los riesgos y los beneficios de utilizar Topamac® para la epilepsia durante el embarazo.

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

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

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Andree Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. N.ºs. N.º 14474



Conducción y uso de máquinas

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

3. ¿CÓMO TOMAR TOPAMAC®?

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

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

Si toma más TOPAMAC® del que debería

- τ Consulte inmediatamente con su médico. Lleve el medicamento con usted.
- τ 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 Topamac®.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



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

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

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

Si olvidó tomar TOPAMAC®

- τ Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si ya es casi el momento de tomar su siguiente dosis, saltee la dosis olvidada y continúe como siempre. Consulte a su médico si olvida 2 o más dosis.
- τ No tome una dosis doble (2 dosis al mismo tiempo) para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con TOPAMAC®

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

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

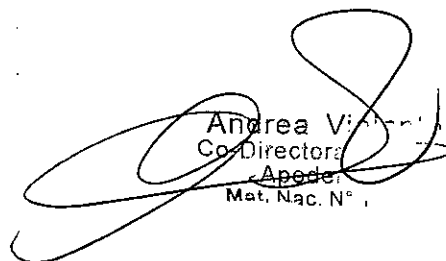
Al igual que todos los medicamentos, TOPAMAC® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación está definida utilizando el siguiente convenio:

- τ Muy frecuentes: afecta a más de 1 de cada 10 personas
- τ Frecuentes: afecta entre 1 y 10 de cada 100 personas
- τ Poco frecuentes: afecta entre 1 y 10 de cada 1.000 personas
- τ Raros: afecta entre 1 y 10 de cada 10.000 personas
- τ Muy raros: afecta a menos 1 de cada 10.000 personas
- τ Desconocidos: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

τ Efectos adversos **muy frecuentes** que incluyen:

- Cansancio
- Congestión, moqueo y dolor de garganta
- Depresión
- Diarrea
- Hormigueo en brazos y piernas
- Mareos
- Náuseas
- Pérdida de peso
- Somnolencia o adormecimiento.


 Andrea Villarreal
 Co-Directora
 Apoderada
 Mat. Nac. N°

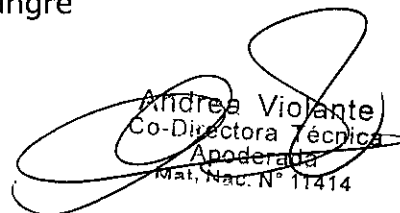


z. Efectos adversos **frecuentes** que incluyen:

- Agitación involuntaria de los brazos, manos o piernas
- Alteración del gusto
- Alteración visual, visión borrosa, visión doble
- Aumento de peso
- Boca seca
- Cambios en el humor o en el comportamiento, incluyendo ira, nerviosismo, tristeza
- Cambios en el pensamiento o el estado de alerta, incluyendo confusión, problemas de concentración, memoria o lentitud en el pensamiento
- Disminución del número de glóbulos rojos
- Disminución del tacto o su sensación
- Disminución o pérdida del apetito
- Dolor articular
- Dolor de estómago
- Dolor de oídos
- Dolor en el pecho
- Enrojecimiento y/o picor de la piel
- Espasmos musculares, tirones musculares o debilidad muscular
- Estreñimiento
- Falta de aire
- Fiebre
- Hormigueo o adormecimiento de la boca
- Indigestión
- Mala pronunciación al hablar
- Micción dolorosa
- Micción frecuente
- Movimiento involuntario de los ojos
- Pérdida de fuerza
- Pérdida de pelo
- Piedras en el riñón
- Reacción alérgica
- Sangrado de nariz
- Sensación general de malestar
- Torpeza o problemas al andar
- Vómitos
- Zumbido en los oídos.

z. Efectos adversos **poco frecuentes** que incluyen:

- Acidez del estómago
- Alteración de la función sexual (disfunción eréctil, pérdida de la libido)
- Alteración o distorsión del olfato
- Alucinaciones
- Aumento de la sed e ingestión de grandes cantidades de líquido
- Aumento de las convulsiones
- Aumento de los niveles ácidos de la sangre
- Aumento del apetito
- Babeo


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



- Decoloración de la piel
- Deseo urgente de orinar
- Desmayos
- Disminución de la comunicación verbal
- Disminución de la presión arterial o disminución de la presión sanguínea al ponerse de pie
- Disminución del potasio en la sangre
- Disminución o ausencia de sudoración
- Disminución o pérdida auditiva
- Dolor en la zona del riñón y/o de la vejiga causada por piedras en el riñón
- Extremidades frías (Ej.: manos y cara)
- Gases
- Hinchazón de la cara
- Hinchazón de las articulaciones
- Hinchazón de los ganglios del cuello, axila o ingle
- Hinchazón localizada de la piel
- Inflamación del páncreas
- Inquietud o aumento de la actividad mental y física
- Latido irregular o enlentecimiento del latido del corazón
- Mal aliento
- Movimientos lentos o disminuidos
- Pérdida de consciencia
- Pérdida de la sensibilidad al tacto en la boca
- Pérdidas de orina y/o heces
- Presencia de cristales en la orina
- Problemas al escribir a mano
- Problemas de aprendizaje
- Problemas de comunicación verbal
- Problemas en los ojos incluyendo ojo seco, sensibilidad a la luz, palpitación involuntaria y disminución de la visión
- Recuento sanguíneo anormal, incluyendo reducción del número de glóbulos blancos o plaquetas, o aumento de los eosinófilos
- Rigidez musculoesquelética
- Ronquera
- Sangrado de encías
- Sensación de estar lleno o hinchazón
- Sensación de movimiento bajo la piel
- Sensación dolorosa o de quemazón en la boca
- Síndrome gripal
- Sofoco
- Sueño alterado o de poca calidad.

7. Efectos adversos raros que incluyen:

- Acidosis tubular renal
- Calcificación de los tejidos (calcinosis)
- 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
- Hinchazón de los tejidos alrededor de los ojos

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



- Incapacidad para oler
- Olor
- Reacción grave en la piel, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, una enfermedad grave de la piel en la 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
- Sensibilidad excesiva de la piel
- Síndrome de Raynaud, un trastorno que afecta a los vasos sanguíneos, en los dedos de las manos y los pies, y orejas, y provoca dolor y sensibilidad al frío.

z. Efectos adversos de frecuencia desconocida:

- Hinchazón de la conjuntiva del ojo
- 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
- Necrólisis tóxica epidérmica que es una variedad más grave del síndrome de Stevens-Johnson (ver efectos adversos poco frecuentes).

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

5. CONSERVACIÓN DE TOPAMAC®

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

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

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

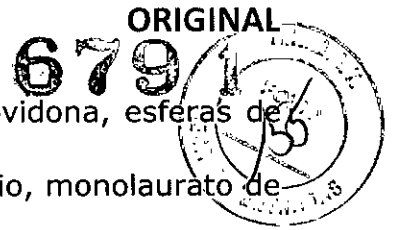
6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de TOPAMAC®

El principio activo es topiramato.

- ☛ Cada comprimido recubierto con película de Topamac® contiene 25, 50, 100 mg de topiramato. Los demás componentes se denominan excipientes, y son:
 - ≈ en el centro del comprimido: lactosa monohidratada, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, glucolato de almidón sódico;
 - ≈ en la película cobertora: cera carnaúba, OPADRY® blanco (25mg), amarillo claro (50mg), amarillo (100mg) que contienen: hipromelosa, polietilenglicol, polisorbato, dióxido de titanio, y óxidos de hierro sintéticos (sólo en los comprimidos amarillos).
- ☛ Cada cápsula para espolvorear de Topamac® contiene 15, 25 mg de topiramato. Los demás componentes se denominan excipientes, y son:

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º N° 11414



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

Aspecto de TOPAMAC® y presentaciones

Comprimidos recubiertos con película

Los comprimidos están sin grabado, grabados o labrados.

τ. Comprimidos 25 mg

Tableta redonda, blanca impresa con "TOP" por un lado y "25" por el otro. Cada tableta contiene 25 mg de topiramato.

τ. Comprimidos 50 mg

Tableta redonda, amarilla clara, impresa con "TOP" por un lado y "50" por el otro. Cada tableta contiene 50 mg de topiramato.

τ. Comprimidos 100 mg

Tableta redonda, amarilla, impresa con "TOP" por un lado y "100" por el otro. Cada tableta contiene 100 mg de topiramato.

Cápsulas para espolvorear

τ. Cápsulas 15 mg

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

τ. Cápsulas 25 mg

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

Presentaciones

TOPAMAC® 25 mg se presenta en estuches conteniendo 28 comprimidos.

TOPAMAC® 50 mg se presenta en estuches conteniendo 28 comprimidos.

TOPAMAC® 100 mg se presenta en estuches conteniendo 28 y 56 comprimidos.

TOPAMAC® Sprinkle, cápsulas dispersables. 15 mg se presenta en estuches conteniendo 60 cápsulas.

TOPAMAC® Sprinkle, cápsulas dispersables. 25 mg se presenta en estuches conteniendo 60 cápsulas.

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

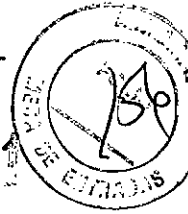
o bien, llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

"Este producto está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes".

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apostada
Mat. Nac. N° 11414

ORIGINAL

679

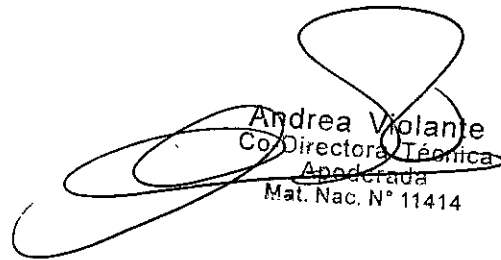


Director Técnico: Miguel A. Larroca, farmacéutico.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 45.539.

Topamac® Comprimidos: Elaborado en CILAG AG, Suiza.
Topamac® Sprinkle: Elaborado en Janssen Ortho LLC, Gurabo, Puerto Rico.

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259 (1428), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión:


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

