

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **TOPAMAX® TOPIRAMATO 25 mg; 50 mg y 100 mg Comprimidos recubiertos**

Vía oral

#### **COMPOSICIÓN**

TOPAMAX se encuentra disponible en comprimidos recubiertos para administración oral conteniendo 25, 50 ó 100 mg de topiramato.

Lista de excipientes: Lactosa monohidrato; celulosa microcristalina; almidón glicolato de sodio; almidón pregelatinizado; almidón glicolato de sodio; estearato de magnesio y cera carnauba. Además, los comprimidos de 25 mg contienen OPADRY blanco YS-1-7706-G, los comprimidos de 50 mg contienen OPADRY amarillo claro YS-1-6382-G y los comprimidos de 100 mg contienen OPADRY amarillo YS-1-6370-G.

#### **INDICACIONES**

##### **Epilepsia**

TOPAMAX® está indicado como monoterapia inicial en pacientes desde 6 años de edad con crisis de inicio parcial o crisis tónico clónicas generalizadas primarias.

TOPAMAX® está indicado como terapia adyuvante para adultos y niños de 2 años o más con convulsiones parciales o convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

TOPAMAX® está también indicado en adultos y niños como terapia adyuvante en el tratamiento de convulsiones asociadas con el síndrome Lennox-Gastaut.

##### **Migraña**

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

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

No es necesario monitorear las concentraciones plasmáticas de topiramato para optimizar el tratamiento con TOPAMAX®. En raras ocasiones, la adición de TOPAMAX® a fenitoína puede requerir un ajuste de la dosis de fenitoína para alcanzar un óptimo resultado clínico. La adición o

la discontinuación de fenitoína y carbamazepina a la terapia adyuvante con TOPAMAX<sup>®</sup> puede requerir un ajuste de la dosis de TOPAMAX<sup>®</sup>.

### **Posología**

Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas, titulándolo posteriormente hasta alcanzar la dosis efectiva.

#### ***Epilepsia - Terapia adyuvante***

- ***Adultos***

La terapia debe comenzar con 25 a 50 mg por la noche durante una semana. Se ha reportado el uso de dosis iniciales más bajas, pero no ha sido estudiado sistemáticamente. Luego, con intervalos semanales o cada dos semanas, la dosis debe aumentarse en incrementos de 25 a 50 (a 100) mg/día, dividida en 2 tomas separadas. La titulación de la dosis debería hacerse en base a la respuesta clínica. Algunos pacientes pueden alcanzar eficacia con una sola dosis diaria.

En estudios clínicos como terapia 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 200 a 400 mg en dos dosis divididas. Los pacientes individuales han recibido dosis tan altas como 1600 mg/día.

Las dosis recomendadas aplican a todos los adultos, incluyendo aquellos de edad avanzada, en ausencia de enfermedad renal subyacente (ver “Advertencias y precauciones- Insuficiencia renal”).

- ***Niños de 2 años y mayores***

La dosis diaria total recomendada como terapia adyuvante de TOPAMAX<sup>®</sup> es de aproximadamente 5 a 9 mg/kg/día en dos dosis divididas. La titulación debe comenzar en 25 mg (o menos, basado en un rango de 1 a 3 mg/kg/día) por la noche durante la primera semana. La dosis debe ser aumentada a intervalos de 1 ó 2 semanas en aumentos de 1 a 3 mg/kg/día (administrado en dos dosis divididas), para alcanzar la respuesta clínica óptima. La titulación de la dosis debe guiarse por el resultado clínico.

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

#### ***Epilepsia – Monoterapia***

Cuando se suspenden drogas antiepilépticas (DAEs) concomitantes para alcanzar la monoterapia con topiramato, deben considerarse los efectos que esto podría causar en el control de las crisis. Salvo por razones de seguridad que requirieran la abrupta suspensión de la DAE concomitante, se recomienda una discontinuación gradual a una tasa de aproximadamente un tercio de la dosis de la DAE concomitante cada 2 semanas (ver “Advertencias y precauciones – Discontinuación de TOPAMAX<sup>®</sup>”).

Cuando se suspenden drogas inductoras de enzimas, los niveles de topiramato aumentarán. Una reducción en la dosis de TOPAMAX® puede ser necesaria si está clínicamente indicado.

- **Adultos**

La titulación debe comenzar con 25 mg por la noche durante 1 semana. La dosis luego debe aumentarse en intervalos de 1 ó 2 semanas en aumentos de 25 ó 50 mg/día, administrado en dos dosis divididas. Si el paciente no puede tolerar el régimen de titulación, pueden utilizarse aumentos menores o intervalos más prolongados entre los incrementos. La frecuencia de la titulación y de la dosis debe guiarse por el resultado clínico.

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

- **Niños de 6 años o más**

El tratamiento de niños con edades de 6 años o más, debe comenzar con 0,5 a 1 mg/kg por la noche durante la primera semana. La dosis debe ser luego aumentada en intervalos de 1 ó 2 semanas en incrementos de 0,5 a 1 mg/kg/día, administrado en dos dosis divididas. Si el niño no puede tolerar el régimen de titulación, pueden usarse incrementos menores o intervalos más prolongados entre los incrementos. La frecuencia de la titulación y de la dosis debe guiarse por el resultado clínico.

La dosis objetivo inicial recomendada para la monoterapia con topiramato en niños con edades de 6 años o más es de 100 a 400 mg/día. Los niños recientemente diagnosticados con ataques parciales, 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 administrado en dos dosis divididas. La titulación debe comenzar con 25 mg por la noche durante 1 semana. La dosis debe ser incrementada en intervalos semanales de 25 mg/día. 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. Pacientes han recibido una dosis diaria total de hasta 200 mg/día. Se debe guiar la dosis y la velocidad de titulación por el resultado clínico (ver “Propiedades farmacodinámicas – Estudios clínicos de migraña”).

## **Poblaciones especiales**

### ***Insuficiencia renal***

Los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave ( $CL_{CR} < 70$  ml/min) pueden requerir una reducción de la dosis. Se recomienda la mitad de la dosis habitual de inicio y de mantenimiento (ver “Propiedades farmacocinéticas – Poblaciones especiales, Insuficiencia renal”).

Debido a que TOPAMAX<sup>®</sup> se remueve del plasma mediante hemodiálisis, se debe administrar una dosis complementaria de TOPAMAX<sup>®</sup> equivalente a aproximadamente la mitad de la dosis diaria en los días de hemodiálisis. La dosis complementaria debe administrarse en dosis divididas al comienzo y finalización del procedimiento de hemodiálisis. La dosis complementaria puede diferir en base a las características del equipo de diálisis que se está utilizando (ver “Propiedades farmacocinéticas – Poblaciones especiales, Insuficiencia renal”).

### ***Insuficiencia hepática***

Topiramato se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver “Propiedades farmacocinéticas – Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática”).

## **Administración**

TOPAMAX<sup>®</sup> está disponible en comprimidos para administración oral. Se recomienda no romper los comprimidos de TOPAMAX<sup>®</sup>.

TOPAMAX<sup>®</sup> se puede tomar independientemente de las comidas.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Discontinuación de TOPAMAX<sup>®</sup>**

En pacientes con o sin antecedentes de convulsiones o epilepsia, las DAEs incluyendo TOPAMAX<sup>®</sup> se deben discontinuar gradualmente para minimizar la posibilidad de convulsiones o un aumento en la frecuencia de convulsiones. En estudios clínicos, las dosis diarias fueron disminuidas en intervalos semanales en 50 a 100 mg en adultos con epilepsia y en 25 a 50 mg en adultos que recibían TOPAMAX<sup>®</sup> en dosis de hasta 100 mg/día para la profilaxis de la migraña. En estudios clínicos en niños, TOPAMAX<sup>®</sup> fue retirado en forma gradual durante un período de

2 a 8 semanas. Se recomienda un monitoreo adecuado en situaciones en donde por motivos médicos se requiere un retiro rápido de TOPAMAX®.

### **Insuficiencia renal**

La principal vía de eliminación de topiramato inalterado y de sus metabolitos es renal. La eliminación renal depende de la función renal y es independiente de la edad. Aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada o grave pueden tardar entre 10 y 15 días en alcanzar concentraciones plasmáticas en estado estacionario en comparación con 4 a 8 días en pacientes con función renal normal.

Como con todos los pacientes, el esquema de titulación debe guiarse por el resultado clínico (es decir, control de las convulsiones, prevención de efectos adversos) con el conocimiento que los pacientes con insuficiencia renal conocida pueden requerir un tiempo más prolongado para alcanzar el estado estacionario con cada dosis (ver “Posología y modo de administración – Poblaciones especiales, Insuficiencia renal” y “Propiedades farmacocinéticas – Poblaciones especiales, Insuficiencia renal”).

### **Hidratación**

Oligohidrosis (transpiración disminuida) y anhidrosis han sido reportadas en asociación con el uso del 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 puede reducir el riesgo de efectos adversos relacionados con el calor (ver “Reacciones adversas”).

### **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 / ideas suicidas**

DAEs, incluyendo TOPAMAX®, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estas drogas para cualquier indicación. Un meta-análisis de estudios aleatorizados, controlados con placebo, de DAEs ha mostrado un aumento del riesgo de la idea o comportamiento suicida (0,43% con DAEs en comparación con 0,24% con placebo). Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

En estudios clínicos, doble ciego, los eventos relacionados con el suicidio (idea suicida, intentos de suicidio, y suicidio) ocurrieron con una frecuencia del 0,5% en los pacientes tratados con topiramato (46 de 8.652 pacientes tratados) en comparación con el 0,2% tratado con placebo (8

de 4.045 pacientes tratados). Se informó un suicidio en un estudio de trastorno bipolar doble ciego en un paciente tratado con topiramato.

Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes por signos de idea o comportamiento suicida y se debe considerar un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y, cuando corresponda, a los cuidadores de los pacientes) que busquen asesoramiento médico inmediato si ocurren signos de idea o comportamiento suicida.

### **Nefrolitiasis**

Algunos pacientes, especialmente aquellos con predisposición a las nefrolitiasis, pueden encontrarse frente a un mayor riesgo de formación de cálculos renales y sus signos y síntomas asociados como cólicos renales, dolor renal o dolor en el costado.

Los factores de riesgo para nefrolitiasis incluyen antecedentes de formación de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo puede, con seguridad, predecir la formación de cálculos durante el tratamiento con topiramato. Además, los pacientes a quienes se les administre otra medicación que se asocie con nefrolitiasis pueden estar frente a un mayor riesgo (ver “Interacciones – Otras formas de interacciones, Agentes predisponentes a la nefrolitiasis”).

### **Insuficiencia hepática**

En pacientes con función hepática alterada, topiramato debe ser administrado con precaución dado que el aclaramiento de topiramato puede estar disminuido (ver “Posología y modo de administración -Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática” y “Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática”).

### **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 TOPAMAX<sup>®</sup>. Los síntomas incluyen: disminución de agudeza visual y/o dolor ocular de comienzo agudo. Los hallazgos oftalmológicos pueden incluir miopía, estrechamiento de la cámara ocular anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. Midriasis puede o no puede estar presente. Este síndrome puede estar asociado con efusión supraciliar resultando en desplazamiento anterior de las lentes e iris, con glaucoma de ángulo cerrado secundario. Los síntomas por lo general ocurren dentro de 1 mes de iniciado el tratamiento con TOPAMAX<sup>®</sup>. En contraste con el glaucoma de ángulo estrecho primario, el cual es raro en pacientes menores de 40 años de edad, el glaucoma de ángulo cerrado secundario asociado con topiramato ha sido reportado tanto en pacientes pediátricos como en adultos. El tratamiento incluye la discontinuación de TOPAMAX<sup>®</sup> tan pronto como sea posible, de acuerdo con el criterio del médico tratante y medidas apropiadas para reducir la presión ocular. Estas medidas generalmente resultan en una disminución de la presión intraocular.

La presión intraocular elevada de cualquier etiología, si se deja sin tratar, puede conducir a graves secuelas que incluyen la pérdida permanente de la visión.

### **Defectos en el campo visual**

Defectos en el campo visual han sido reportados en pacientes que toman topiramato, independientemente de la presión intraocular elevada. En estudios clínicos, la mayoría de estos eventos fue reversibles después de suspender el topiramato. Si existen problemas visuales en cualquier momento durante el tratamiento con topiramato, debe considerarse la suspensión del medicamento.

### **Acidosis Metabólica**

La acidosis metabólica, sin anión GAP, 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 6 mg/kg/día aproximadamente en pacientes pediátricos). Raramente, 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, status 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 (usando disminución gradual de la dosis).

### **Hiperamonemia y encefalopatía**

La hiperamonemia con o sin encefalopatía ha sido reportada con el tratamiento con topiramato (ver “Reacciones adversas”). El riesgo de hiperamonemia con topiramato parece estar relacionado con la dosis. Hiperamonemia ha sido reportada más frecuentemente cuando topiramato es usado concomitantemente con ácido valproico (ver “Interacciones”).

Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargo. En la mayoría de los casos, la encefalopatía hiperamonémica disminuyó con la discontinuación del tratamiento. En pacientes que desarrollaron letargo inexplicable, o cambios en el estado mental asociados con la

monoterapia con topiramato o como terapia adyuvante, se recomienda tener en cuenta la encefalopatía hiperamonémica y la medición de los niveles de amoníaco.

**Mujeres en edad fértil**

TOPAMAX® puede causar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. Existe un aumento de riesgo de trabajo de parto prematuro y nacimiento prematuro asociado con el uso de DAEs, incluyendo topiramato.

TOPAMAX® debería usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto (ver “Embarazo y Lactancia”).

**Suplemento nutricional**

Un suplemento dietario o un aumento en la ingesta de alimentos pueden considerarse si el paciente pierde peso durante el tratamiento con esta medicación.

**INTERACCIONES**

(Para los fines de esta sección, una dosis sin efecto se define como un cambio ≤ 15%).

**Efectos de otras DAEs sobre TOPAMAX®**

Fenitoína y carbamazepina disminuyen las concentraciones plasmáticas de TOPAMAX®. La adición o discontinuación de fenitoína o carbamazepina al tratamiento con TOPAMAX® puede requerir un ajuste de la dosis de este último. Esto debe hacerse mediante titulación del efecto clínico. La adición o discontinuación de ácido valproico no produce cambios clínicamente significativos en las concentraciones plasmáticas de TOPAMAX® y, por lo tanto, no requiere ajustes de la dosis de TOPAMAX®. Los resultados de estas interacciones se resumen en la siguiente tabla:

DAE co-administrada	Concentración de DAE	Concentración de TOPAMAX®
---------------------	----------------------	---------------------------

Fenitoína	↔**	↓ (48%)
Carbamazepina (CBZ)	↔	↓ (40%)
Ácido valproico	↔	↔
Lamotrigina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NE
Primidona	↔	NE

↔ = Sin efecto sobre la concentración plasmática (cambio ≤ 15%)

\*\* = Aumento de concentraciones plasmáticas en determinados pacientes

↓ = Disminución de concentraciones plasmáticas

NE = No estudiado

DAE = Droga antiepiléptica

### Efectos de TOPAMAX® sobre otras DAEs

La adición de TOPAMAX® a otras DAEs (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) no ejerce ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de estas drogas, excepto en el paciente ocasional, en el cual la adición de TOPAMAX® a fenitoína puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Esto posiblemente se deba a la inhibición de la isoforma de una enzima específica polimórfica (CYP2C19). Consecuentemente, los niveles de fenitoína deben monitorearse para cualquier paciente bajo tratamiento con fenitoína que presente signos o síntomas clínicos de toxicidad.

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

### Otras Interacciones Medicamentosas

#### *Digoxina*

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

#### *Depresores del sistema nervioso central (SNC)*

La administración concomitante de TOPAMAX<sup>®</sup> y alcohol u otros depresores del SNC no ha sido evaluada en estudios clínicos. Se recomienda que TOPAMAX<sup>®</sup> no se administre concomitantemente con alcohol u otros depresores del SNC.

### ***Anticonceptivos orales***

En un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos con una administración concomitante de un producto anticonceptivo oral combinado conteniendo 1 mg de noretindrona (NET) más 35 µg de etinilestradiol (EE), TOPAMAX<sup>®</sup> administrado en ausencia de otras medicaciones en dosis de 50 a 200 mg/día no se asoció con cambios estadísticamente significativos en la exposición media (AUC) a cualquier componente del anticonceptivo oral. En otro estudio, la exposición a EE se redujo en una forma estadísticamente significativa en dosis de 200, 400 y 800 mg/día (18%, 21% y 30%, respectivamente) cuando se administró como terapia adyuvante en pacientes tomando ácido valproico. En ambos estudios, TOPAMAX<sup>®</sup> (50 mg/día a 800 mg/día) no afectó significativamente la exposición a NET. A pesar de que se registró una disminución dosis dependiente en la exposición de EE en dosis de entre 200-800 mg/día, no hubo un cambio dosis dependiente en la exposición al EE en dosis de 50-200 mg/día. No se conoce la importancia clínica de los cambios observados. La posibilidad de una disminución de la eficacia anticonceptiva y aumento del sangrado intermenstrual debería ser considerada en pacientes tomando anticonceptivos orales combinados con TOPAMAX<sup>®</sup>. Se debe solicitar a las pacientes que utilizan anticonceptivos conteniendo estrógenos que informen cualquier cambio en sus patrones 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 al 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 cuando es co-administrado con topiramato.

### ***Risperidona***

Los estudios de interacciones droga-droga conducidos bajo condiciones de dosis única y dosis múltiples en voluntarios sanos y en pacientes con trastorno bipolar arrojaron resultados similares. Cuando se administró risperidona (en dosis que oscilaban de 1 a 6 mg/día) en forma concomitante con topiramato, en dosis crecientes de 100, 250 y 400 mg/día, se observó una reducción en la exposición sistémica a risperidona (16% y 33% para el AUC en estado estacionario con las dosis de 250 y 400 mg/día, respectivamente). Se observaron alteraciones mínimas en la farmacocinética de la fracción total activa (risperidona más 9-hidroxisperidona) y no se observaron alteraciones para 9-hidroxisperidona. No hubo cambios clínicamente significativos en la

exposición sistémica de la fracción total activa de la risperidona o del topiramato, por lo que esta interacción no es probable que tenga importancia clínica.

### ***Hidroclorotiazida (HCTZ)***

Se realizó un estudio de interacción droga-droga en voluntarios sanos para evaluar la farmacocinética en estado estacionario 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  $C_{max}$  de topiramato aumentó en un 27% y la AUC aumentó en un 29% cuando se agregó HCTZ a topiramato. Se desconoce la significancia clínica de este resultado. La adición de HCTZ al tratamiento con topiramato puede requerir un ajuste de la dosis de topiramato. La farmacocinética en estado estacionario de HCTZ no 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 concomitantemente.

### ***Metformina***

Se realizó un estudio de interacción droga-droga en voluntarios sanos para evaluar la farmacocinética en estado estacionario de metformina y topiramato en plasma, al administrar metformina sola y cuando metformina y topiramato se administran concomitantemente. Los resultados de este estudio indicaron que la  $C_{max}$  media y el  $AUC_{0-12hs}$  medio de metformina aumentan un 18% y 25%, respectivamente, mientras que la  $CL/F$  media disminuye un 20% cuando la metformina es co-administrada con topiramato. Topiramato no afectó el  $t_{max}$  de metformina. La significancia clínica del efecto de topiramato sobre la farmacocinética de metformina es incierta. El aclaramiento plasmático oral de topiramato parece reducirse cuando es administrado con metformina. Se desconoce la extensión del cambio en el aclaramiento. La significancia clínica del efecto de metformina sobre la farmacocinética de topiramato es incierta. Cuando TOPAMAX<sup>®</sup> es administrado o discontinuado en pacientes bajo tratamiento con metformina, se debe prestar especial atención al monitoreo de rutina de los pacientes para el adecuado control del estado diabético.

### ***Pioglitazona***

Se realizó un estudio de interacción droga-droga en voluntarios sanos para evaluar la farmacocinética en estado estacionario de topiramato y pioglitazona cuando se administraron solos y concomitantemente. Se observó una disminución del 15% en el  $AUC_{\tau,ss}$  de pioglitazona sin alteración en la  $C_{max,ss}$ . Este hallazgo no fue estadísticamente significativo. Además, se observó una disminución del 13% y 16% en la  $C_{max,ss}$  y el  $AUC_{\tau,ss}$ , respectivamente, del metabolito-hidroxi activo, así como también una disminución del 60% en la  $C_{max,ss}$  y el  $AUC_{\tau,ss}$  del metabolito-ceto activo. Se desconoce la significancia clínica de estos hallazgos. Cuando se agrega TOPAMAX<sup>®</sup> al tratamiento con pioglitazona o se agrega pioglitazona al tratamiento con

TOPAMAX<sup>®</sup>, se debe prestar especial atención al monitoreo de rutina de los pacientes para el adecuado control del estado diabético.

### ***Gliburida***

Un estudio de interacción droga-droga conducido en pacientes con diabetes tipo 2 evaluó la farmacocinética en estado estacionario de gliburida (5 mg/día) sola y en forma concomitante con topiramato (150 mg/día). Hubo una reducción del 25% del AUC<sub>24</sub> de gliburida durante la administración de topiramato. La exposición sistémica de los metabolitos activos, 4-*trans*-hidroxi-gliburida (M1) y 3-*cis*-hidroxigliburida (M2), también se redujeron en 13% y 15%, respectivamente. La farmacocinética en estado estacionario de topiramato no fue 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 especial atención al monitoreo de rutina de los pacientes para el adecuado control del estado diabético.

### **Otras formas de interacciones**

#### ***Agentes predisponentes a la nefrolitiasis***

Al administrar TOPAMAX<sup>®</sup> concomitantemente con otras drogas predisponentes a la nefrolitiasis, se puede aumentar el riesgo de nefrolitiasis. Mientras se administra TOPAMAX<sup>®</sup>, agentes como estos deben evitarse dado que pueden crear un entorno fisiológico que aumenta el riesgo de formación de cálculos renales.

#### ***Ácido Valproico***

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico fue asociada con hiperamonemia con o sin encefalopatía en aquellos pacientes que han tolerado cualquiera de estas drogas por separado. En la mayoría de los casos, los signos y síntomas se redujeron con la discontinuación de cualquiera de las drogas (ver “Advertencias y precauciones” y “Reacciones adversas”). Esta reacción adversa no es debida a una interacción farmacocinética.

Se ha informado hipotermia, definida como una disminución involuntaria de la temperatura corporal central menor a 35 ° C, en asociación con el uso concomitante de topiramato y ácido valproico (VPA), tanto en conjunción con como en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa en pacientes que usan topiramato y valproato concomitantes puede ocurrir después de iniciar el tratamiento con topiramato o después de aumentar la dosis diaria de topiramato.

#### ***Medicación anticoagulante, antagonistas de la Vitamina K***

Se reportaron casos de disminución de la respuesta del Tiempo de Protrombina/Relación Internacional Normalizada (TP/RIN) luego de la administración concomitante de topiramato con medicamentos anticoagulantes antagonistas de la vitamina K. Monitorear de cerca el RIN durante la administración concomitante de la terapia con topiramato con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K.

***Estudios adicionales de interacción medicamentosa farmacocinética***

Se han llevado a cabo estudios clínicos para evaluar la potencial interacción medicamentosa farmacocinética entre topiramato y otros agentes. Los cambios en la  $C_{max}$  o el AUC como resultado de las interacciones se resumen a continuación. La segunda columna (concentración de la droga concomitante) describe lo que le sucede a la concentración de la droga concomitante enumerada en la primera columna cuando se agrega topiramato. La tercer columna (concentración de topiramato) describe de qué manera la coadministración de una droga enumerada en la primera columna modifica la concentración de topiramato.

**Resumen de los resultados de estudios farmacocinéticos clínicos adicionales de interacción medicamentosa**

<b>Droga concomitante</b>	<b>Concentración de la droga concomitante <sup>a</sup></b>	<b>Concentración de topiramato <sup>a</sup></b>
Amitriptilina	↔ 20% de aumento en la C <sub>max</sub> y AUC del metabolito nortriptilina	NE
Dihidroergotamina (Oral y Subcutánea)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31% de aumento en el AUC del metabolito reducido	NE
Propranolol	↔ 17% de aumento en la C <sub>max</sub> para 4-OH propranolol (50 mg de TPM cada 12h)	↔ 9 y 16 % de aumento en la C <sub>max</sub> , 9% y 17% de aumento en el AUC (40 mg y 80 mg de propranolol cada 12h respectivamente)
Sumatriptan (Oral y Subcutánea)	↔	NE
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25% de disminución en el AUC de diltiazem y 18% de disminución en DAE, y ↔ para DEM*	20% de aumento en el AUC
Venlafaxina	↔	↔
Flunarizina	16% de aumento en el AUC (50 mg de TPM cada 12h) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> = % de los valores son los cambios en C<sub>max</sub> o AUC medias del tratamiento con respecto a la monoterapia

↔ = Sin efecto sobre la C<sub>max</sub> y el AUC (≤ 15% de cambio) del compuesto madre

NE = No estudiado

\*DAE = des acetil diltiazem, DEM = N-demetil diltiazem

<sup>b</sup> = 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 estado estacionario.

## EMBARAZO Y LACTANCIA

### Uso durante el Embarazo

Los estudios llevados a cabo en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver “Información preclínica - Toxicología reproductiva y de desarrollo”). En ratas, topiramato atraviesa la barrera placentaria. En humanos, topiramato atraviesa la placenta y concentraciones similares han sido reportadas en cordón umbilical y sangre materna.

No existen estudios adecuados y bien controlados que utilicen TOPAMAX<sup>®</sup> en mujeres embarazadas.

TOPAMAX<sup>®</sup> puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los datos de los registros de embarazo indican que los niños expuestos a topiramato *in utero* tienen un mayor riesgo de sufrir malformaciones congénitas (por ejemplo, defectos craneofaciales, tales como labio leporino/ paladar hendido, hipospadias; y anomalías de diversos sistemas del cuerpo). Esto se ha informado para topiramato como monoterapia y para topiramato como parte de un régimen de politerapias.

Además, los datos de otros estudios indican que, en comparación con la monoterapia, existe un mayor riesgo de efectos teratogénicos asociados con el uso de las drogas antiepilépticas (DAEs) en la terapia combinada. El riesgo ha sido observado en todas las dosis y los efectos reportados fueron dosis-dependientes. En mujeres tratadas con topiramato que han tenido un hijo con malformaciones congénitas, parece haber un aumento de riesgo de malformaciones en embarazos subsecuentes cuando están expuestas a topiramato. Hay un aumento de riesgo de trabajo de parto prematuro y nacimientos prematuros asociados con el uso de DAEs, incluyendo topiramato.

En comparación con el grupo de referencia que no recibió DAEs, los datos registrados para TOPAMAX<sup>®</sup> como monoterapia mostraron una mayor prevalencia de bajo peso al nacer (<2.500 gramos). Un solo registro de embarazos reportó un aumento en la frecuencia de niños que eran pequeños para su edad gestacional (PEG, definido como el peso al nacer inferior al décimo percentil corregido por su edad gestacional, estratificado por sexo) entre los expuestos al topiramato como monoterapia *in utero*. Se ha observado PEG en todas las dosis y es dosis dependiente. La prevalencia de PEG es mayor en mujeres que recibieron mayores dosis de topiramato durante el embarazo. Además, la prevalencia de PEG para mujeres que continuaron con el uso de topiramato luego durante el embarazo es mayor en comparación con las mujeres que detuvieron el uso antes del tercer trimestre. Las consecuencias a largo plazo del hallazgo de PEG no pudieron ser determinadas. No se ha establecido una relación causal entre el bajo peso al nacer y el PEG.

TOPAMAX<sup>®</sup> solamente debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Al tratar y aconsejar a mujeres en edad fértil, el médico que

prescribe debe evaluar los beneficios terapéuticos contra los riesgos y considerar otras alternativas terapéuticas. Si esta droga es usada durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando esta droga, la paciente debe ser advertida sobre el peligro potencial para el feto.

### **Lactancia**

Topiramato es excretado por la leche de aquellas ratas que se encuentran en período de lactancia. La excreción de topiramato en la leche humana no ha sido evaluada en estudios controlados. Observaciones limitadas en pacientes sugieren una excreción extensa de topiramato en leche materna. Se ha reportado diarrea y somnolencia en lactantes cuyas madres recibieron tratamiento con topiramato. Por lo tanto, se deberá tomar una decisión en cuanto a si discontinuar la lactancia o discontinuar el tratamiento con la droga, tomando en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la droga para la madre.

## **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y/U OPERAR MAQUINARIAS**

TOPAMAX<sup>®</sup> 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 eventos adversos podrían potencialmente ser peligrosos en aquellos pacientes que se encuentren conduciendo un vehículo u operando maquinarias, particularmente hasta que se establezca la experiencia individual del paciente con el medicamento.

## **REACCIONES ADVERSAS**

A lo largo de esta sección, se presentan reacciones adversas. Las reacciones adversas son los eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de topiramato basándose en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre eventos adversos. No se puede establecer en forma fehaciente una relación causal en casos individuales con topiramato. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de una droga no pueden ser comparados directamente con las tasas en los estudios clínicos de otra droga y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

### **Datos de Estudios Clínicos**

La seguridad de TOPAMAX<sup>®</sup> fue evaluada a partir de una base de datos de estudios clínicos, la cual consistía en 4.111 pacientes (3.182 tratados con TOPAMAX<sup>®</sup> y 929 con placebo) quienes participaron en 20 estudios doble ciego y 2.847 pacientes que participaron en 34 estudios abiertos, respectivamente, para el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas primarias

generalizadas, convulsiones de inicio parcial, convulsiones asociadas al Síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia o migraña nuevas o recientemente diagnosticadas. La información presentada en esta sección fue derivada de datos combinados.

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

***Datos de estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo de tratamiento adyuvante en epilepsia – pacientes adultos***

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

Clasificación por órganos y sistemas	TOPAMAX® 200-400 mg/día	TOPAMAX® 600-1.000 mg/día	PLACEBO
	(N=354)	(N=437)	(N=382)
Reacción adversa	%	%	%
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>			
Anorexia	5,4	6,2	1,8
Disminución del apetito	5,1	8,7	3,7
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
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 en el estado de ánimo	1,7	4,6	1,0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
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
Letargia	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**

Diplopía	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
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 musculoesquelético	1,1	1,8	0,3

#### **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.

#### ***Datos de estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo, de tratamiento adyuvante en epilepsia – pacientes pediátricos***

Las reacciones adversas reportadas en >2% de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAX<sup>®</sup> (2 a 16 años de edad) en estudios doble ciego, controlados con placebo, de terapia adyuvante en epilepsia se muestran en la Tabla 2. Las reacciones adversas que tuvieron una incidencia de >5% en el rango de dosis recomendada (5 a 9 mg/kg/día) en orden decreciente de frecuencia incluyeron disminución del apetito, fatiga, somnolencia, letargia, irritabilidad, dificultades en la atención, disminución de peso, agresión, salpullido, conducta anormal, anorexia, trastornos del equilibrio y constipación.

**Tabla 2: Reacciones adversas a la droga informadas por  $\geq 2\%$  de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAX<sup>®</sup> en estudios de terapia adyuvante en epilepsia, a doble ciego, con control de placebo**

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	TOPAMAX <sup>®</sup> (N=104) %	PLACEBO (N=102) %
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>		
Disminución del apetito	19,2	12,7
Anorexia	5,8	1,0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Agresión	8,7	6,9
Conducta anormal	5,8	3,9
Estado de confusión	2,9	2,0
Alteración en el estado de ánimo	2,9	2,0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Somnolencia	15,4	6,9
Letargia	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
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Epistaxis	4,8	1,0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Constipación	5,8	4,9
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Erupción	6,7	5,9
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>		
Fatiga	16,3	4,9
Irritabilidad	11,5	8,8
Trastornos de la marcha	4,8	2,0
<b>Investigaciones</b>		
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.

***Datos de estudios clínicos doble ciego, controlados, como monoterapia en la epilepsia – pacientes adultos***

Las reacciones adversas reportadas en  $\geq 1\%$  de los pacientes adultos tratados con TOPAMAX<sup>®</sup> en estudios de monoterapia en epilepsia, a doble ciego, controlados, se muestran en la Tabla 3. Las reacciones adversas que tuvieron una incidencia  $>5\%$  en la dosis recomendada (400 mg/día) en orden

decreciente de frecuencia incluyeron parestesia, disminución de peso, fatiga, anorexia, depresión, deterioro de la memoria, ansiedad, diarrea, astenia, disgeusia, e hipoestesia.

**Tabla 3: Reacciones adversas informadas por  $\geq 1\%$  de pacientes adultos tratados con TOPAMAX<sup>®</sup> en estudios de monoterapia en epilepsia, controlados, a doble ciego**

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	TOPAMAX <sup>®</sup> 50 mg/día (N=257) %	TOPAMAX <sup>®</sup> 400 mg/día (N=153) %
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b>		
Anemia	0,8	2,0
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>		
Anorexia	3,5	12,4
Disminución del apetito	2,3	2,6
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
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 en el estado de ánimo	0,4	2,0
Cambios de estado de ánimo	1,6	2,0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
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
Letargia	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
<b>Trastornos oculares</b>		
Ojo seco	0	1,3
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		
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

---

**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**

Erupción	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.

***Datos de estudios clínicos doble ciego, controlados, de monoterapia en la epilepsia – pacientes pediátricos***

Las reacciones adversas reportadas en  $\geq 2\%$  de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAX<sup>®</sup> (10 a 16 años de edad) en estudios de monoterapia en epilepsia, a doble ciego, controlados, se muestran en la Tabla 4. Las reacciones adversas que tuvieron una incidencia  $>5\%$  en la dosis recomendada (400 mg/día) en orden decreciente de frecuencia incluyeron disminución de peso, parestesia, diarrea, dificultades en la atención, pirexia, y alopecia.

**Tabla 4: Reacciones adversas informadas por  $\geq 2\%$  de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAX<sup>®</sup> en estudios de monoterapia en epilepsia, controlados, a doble ciego**

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	TOPAMAX <sup>®</sup> 50 mg/día (N=77) %	TOPAMAX <sup>®</sup> 400 mg/día (N=63) %
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>		
Disminución del apetito	1,3	4,8
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Bradifrenia	0	4,8
Alteración en el estado de ánimo	1,3	4,8
Depresión	0	3,2
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Parestesia	3,9	15,9
Dificultades en la atención	3,9	7,9
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		
Vértigo	0	3,2
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Epistaxis	0	3,2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	3,9	9,5
Vómitos	3,9	4,8
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
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.

***Datos de estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo, de profilaxis de la migraña – pacientes adultos***

Las reacciones adversas reportadas en  $\geq 1\%$  de pacientes adultos tratados con TOPAMAX<sup>®</sup> en estudios de profilaxis de la migraña, a doble ciego, con control de placebo se muestran en la Tabla 5. Las reacciones adversas que tuvieron una incidencia  $>5\%$  en la dosis recomendada (100 mg/día) en orden decreciente 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.

**Tabla 5: Reacciones adversas informadas por  $\geq 1\%$  de pacientes adultos tratados con TOPAMAX<sup>®</sup> en estudios de profilaxis de la migraña, a doble ciego, con control de placebo**

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	TOPAMAX <sup>®</sup> 50 mg/día (N=227)	TOPAMAX <sup>®</sup> 100 mg/día (N=374)	TOPAMAX <sup>®</sup> 200 mg/día (N=501)	PLACEBO (N=436)
	%	%	%	%
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>				
Anorexia	3,5	7,5	7,2	3,0
Disminución del apetito	5,7	7,0	6,8	3,0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
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 de estado de ánimo	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
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
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
<b>Trastornos oculares</b>				
Visión borrosa	4,0	2,4	4,4	2,5
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>				
Tinnitus	0,4	1,3	1,6	0,7
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>				
Disnea	1,3	2,7	1,6	1,4
Epistaxis	0,4	1,1	0,6	0,5
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
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	2,5
Parestesia oral	1,3	2,9	1,6	0,5
Constipación	1,8	2,1	1,8	1,4
Distensión abdominal	0	1,3	0,2	0,2
Malestar estomacal	2,2	1,3	1,0	0,2
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	0,4	1,1	1,2	0,5
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Contracciones musculares	1,8	1,3	1,8	0,7
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>				
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
<b>Investigaciones</b>				
Disminución de peso	5,3	9,1	10,8	1,4

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

**Datos de otros estudios clínicos – Pacientes adultos**

Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos, a doble ciego, con control de placebo en <1% de pacientes adultos tratados con TOPAMAX® o en cualquier porcentaje en estudios clínicos abiertos de pacientes adultos tratados con TOPAMAX® se muestran en la Tabla 6.

<p><b>Tabla 6: Reacciones adversas informadas en estudios clínicos controlados, a doble ciego en &lt;1% de los pacientes adultos tratados con TOPAMAX® o en cualquier porcentaje en estudios abiertos de pacientes adultos tratados con TOPAMAX®</b></p> <p><b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b> Leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia</p> <p><b>Trastornos del sistema inmune</b> Hipersensibilidad</p> <p><b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b> Acidosis hiperclorémica, hipocalemia, aumento de apetito, acidosis metabólica, polidipsia</p> <p><b>Trastornos psiquiátricos</b> Conducta anormal, anorgasmia, apatía, llanto, distracción, trastornos del estímulo sexual, disfemia, despertar precoz, 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</p> <p><b>Trastornos del sistema nervioso</b> Ageusia, aquinesia, anosmia, afasia, apraxia, aura, sensación de ardor, síndrome cerebeloso, trastorno del ritmo circadiano del sueño, torpeza, crisis parciales complejas, convulsiones, menor nivel de conciencia, mareos posturales, babeo, disestesia, disgrafia, disquinesia, disfasia, distonía, temblores esenciales, hormigueo, convulsión de grand mal, hiperestesia, hipersomnia, hipogeusia, hipoquinesia, hiposmia, neuropatía periférica, parosmia, pobre calidad del sueño, pre-síncope, habla repetitiva, alteración de la sensibilidad, pérdida de la sensibilidad, estupor, síncope, insensible a los estímulos</p> <p><b>Trastornos oculares</b> Trastorno de acomodación, percepción profunda visual alterada, ambliopia, blefaroespasma, ceguera transitoria, ceguera unilateral, glaucoma, aumento del lagrimeo, midriasis, ceguera nocturna, fotopsia, presbicia, escotoma centelleante, escotoma, menor agudeza visual</p> <p><b>Trastornos del oído y del laberinto</b> Sordera, sordera neurosensorial, sordera unilateral, malestar en los oídos, deterioro auditivo</p> <p><b>Trastornos cardíacos</b> Bradicardia, bradicardia sinusal, palpitaciones</p> <p><b>Trastornos vasculares</b> Rubor, sofocos, hipotensión ortostática, fenómeno de Raynaud</p> <p><b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b> Disfonía, disnea por esfuerzo, congestión nasal, hipersecreción del seno paranasal</p> <p><b>Trastornos gastrointestinales</b></p>
---

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**

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**

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

***Datos de otros estudios clínicos –pacientes pediátricos***

Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos, a doble ciego, con control de placebo en <2% de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAX® en cualquier porcentaje en estudios clínicos abiertos de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAX® se muestran en la Tabla 7.

**Tabla 7: Reacciones adversas informadas en estudios clínicos controlados, a doble ciego en <2% de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAX® o en cualquier porcentaje en estudios clínicos abiertos de pacientes pediátricos tratados con TOPAMAX®**

**Trastornos sanguíneos y del sistema linfático**

Eosinofilia, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia

**Trastornos del sistema inmune**

Hipersensibilidad

**Trastornos del metabolismo y 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 ritmo circadiano del sueño, convulsión, disartria, disgeusia, convulsión de grand mal, hipoestesia, deterioro mental, nistagmo, parosmia, pobre calidad del sueño, hiperactividad psicomotora, deterioro en las habilidades psicomotoras, síncope, temblores

**Trastornos oculares**

Diplopía, 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

**Trastornos gastrointestinales**

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

**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 posteriores a la comercialización***

Los eventos adversos que se identificaron primero como reacciones adversas durante la experiencia post-marketing con TOPAMAX<sup>®</sup> se incluyen en la Tabla 8. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	≥1/10
Frecuente	≥1/100 a <1/10
Poco frecuente	≥1/1.000 a <1/100
Raro	≥1/10.000 a <1/1.000
Muy raro	<1/10.000, incluyendo reportes aislados

En la Tabla 8, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia en base a porcentajes de reportes espontáneos.

**Tabla 8: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-marketing con TOPAMAX<sup>®</sup> por categoría de frecuencia estimada de porcentajes de reportes espontáneos**

**Infecciones e infestaciones**

*Muy raro* Nasofaringitis

**Trastornos sanguíneos y del sistema linfático**

*Muy raro* Neutropenia

**Trastornos del sistema inmune**

*Muy raro* Edema alérgico

#### **Trastornos de la Nutrición y el Metabolismo**

*Muy raro* Hiperamonemia

*Muy raro* Encefalopatía hiperamonémica

#### **Trastornos psiquiátricos**

*Muy raro* Sensación de desesperación

#### **Trastornos oculares**

*Muy raro* Sensación anormal en el ojo

*Muy raro* Glaucoma de ángulo cerrado

*Muy raro* Edema conjuntival

*Muy raro* Trastorno del movimiento del ojo

*Muy raro* Edema del párpado

*Muy raro* Maculopatía

*Muy raro* Miopía

#### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

*Muy raro* Tos

#### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

*Muy raro* Eritema multiforme

*Muy raro* Edema periorbital

*Muy raro* Síndrome de Stevens-Johnson

*Muy raro* Necrólisis epidérmica tóxica

#### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**

*Muy raro* Hinchazón de las articulaciones

*Muy raro* Malestar en las extremidades

#### **Trastornos renales y urinarios**

*Muy raro* Acidosis tubular renal

#### **Trastornos generales y reacciones en el sitio de Administración**

*Muy raro* Edema generalizado

*Muy raro* Síndrome gripal

#### **Investigaciones**

*Muy raro* Aumento de peso

---

## **SOBREDOSIS**

## Signos y Síntomas

Se han reportado casos de sobredosis con topiramato. Los signos y síntomas incluyen convulsiones, somnolencia, trastornos del habla, visión borrosa, diplopía, enlentecimiento del pensamiento, letargia, coordinación anormal, estupor, hipotensión, dolor abdominal, agitación, mareos y depresión. Las consecuencias clínicas no fueron severas en la mayor parte de los casos, pero se han reportado casos de muerte por sobredosis luego de una intoxicación con varias drogas, entre las que estaba incluida el topiramato.

La sobredosis con topiramato puede resultar en acidosis metabólica severa (ver “Advertencias y precauciones – Acidosis metabólica”).

La mayor sobredosis de topiramato reportada fue entre 96 a 110 g, aproximadamente, y resultó en estado de coma que duró 20 a 24 hs con recuperación total luego de 3 a 4 días.

## Tratamiento

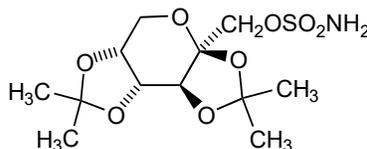
En sobredosis agudas con topiramato, si la ingestión fue reciente, el estómago debe ser vaciado inmediatamente con lavados gástricos o por inducción del vómito. El carbón activado ha mostrado la adsorción de topiramato *in vitro*. El tratamiento debe ser apropiadamente de soporte. La hemodiálisis ha mostrado ser efectiva en la remoción de topiramato del cuerpo. El paciente debe estar bien hidratado.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Topiramato se designa químicamente como sulfamato de 2,3:4,5-bis-*O*-(1- metiletilideno)-β-D-fructopiranososa.

La fórmula empírica es C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub>S. El peso molecular es de 339,36.

La fórmula estructural es:



Topiramato es un polvo blanco cristalino de sabor amargo. El topiramato es más soluble en soluciones alcalinas que contienen hidróxido de sodio o fosfato de sodio y con un pH de 9 a 10. Es libremente 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.

El topiramato es clasificado como monosacárido sulfamato-sustituido. Se desconoce el mecanismo preciso por el cual el topiramato ejerce su efecto anticonvulsivante y profiláctico de

la migraña. Los estudios de electrofisiología y bioquímica realizados con neuronas cultivadas han identificado tres propiedades que pueden llegar a contribuir con la eficacia antiepiléptica del topiramato.

Los potenciales de acción evocados repetidamente por una despolarización sostenida de las neuronas fueron bloqueados por topiramato de manera tiempo-dependiente, sugiriendo una acción bloqueadora estado-dependiente de los canales de sodio. Topiramato aumentó la frecuencia en la cual  $\gamma$ -aminobutirato (GABA) activaba los receptores GABA<sub>A</sub>, y aumentó la habilidad del GABA de inducir un flujo de iones cloruro hacia neuronas, sugiriendo que topiramato potencia la actividad inhibitoria de este neurotransmisor.

Este efecto no fue bloqueado por flumazenil, un antagonista benzodiazepínico, ni el topiramato aumentó la duración del tiempo de apertura del canal, diferenciando al topiramato de los barbitúricos que modulan los receptores GABA<sub>A</sub>.

Dado a que el perfil antiepiléptico de topiramato difiere marcadamente del de las benzodiazepinas, podría modular un subtipo del receptor GABA<sub>A</sub> insensible a las benzodiazepinas. Topiramato antagonizó la habilidad de kainato de activar el kainato/AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilisoaxazol-4-propiónico), un 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 para NMDA. Estos efectos de topiramato fueron dependientes de la concentración en un rango de 1  $\mu$ M a 200  $\mu$ M, y se observó actividad mínima de 1  $\mu$ M a 10  $\mu$ M.

Además, topiramato inhibe algunas isoenzimas de la anhidrasa carbónica. Este efecto farmacológico es mucho más débil comparado con el de acetazolamida, un conocido inhibidor de la anhidrasa carbónica, y no parece ser un componente importante en la actividad antiepiléptica de topiramato.

En estudios en animales, topiramato exhibió actividad anticonvulsivante en el test de convulsión ante electroshock máximo (MES, por sus siglas en inglés) en ratas y ratones, y resultó efectivo, los cuales incluyeron convulsiones tónicas y de ausencia en ratas con epilepsia espontánea (SER, por sus siglas en inglés) y convulsiones tónicas y clónicas inducidas en ratas por estimulación eléctrica de la amígdala o isquemia global. Topiramato solo es débilmente efectivo en el bloqueo de las convulsiones clónicas inducidas por el antagonista del receptor GABA<sub>A</sub>, pentilenetetrazol.

Los estudios en ratones que recibieron concomitantemente topiramato y carbamazepina o fenobarbital mostraron una acción anticonvulsivante sinérgica, mientras que la combinación con fenitoína mostró una acción anticonvulsivante aditiva. En estudios auxiliares bien controlados no

se ha demostrado correlación entre concentraciones plasmáticas mínimas de topiramato y su eficacia clínica. No se ha demostrado evidencia de tolerancia en humanos.

### **Estudios clínicos sobre epilepsia**

Los resultados de estudios clínicos controlados establecieron la eficacia de los comprimidos TOPAMAX<sup>®</sup> como monoterapia para adultos y niños (6 años de edad y mayores) con epilepsia, terapia adyuvante en adultos y pacientes pediátricos de edades de 2 a 16 años con convulsiones parciales o convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias, y en pacientes de 2 años de edad o mayores con convulsiones asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut.

### **Monoterapia**

La eficacia del topiramato como monoterapia en adultos y niños de 6 años de edad y mayores con epilepsia recién diagnosticada se estableció en 4 estudios aleatorios, doble ciego, de grupos paralelos. El estudio EPMN-106 se realizó en 487 pacientes (6 a 83 años de edad) que tenían un nuevo diagnóstico de epilepsia (inicio parcial o generalizado) o un diagnóstico de epilepsia recurrente mientras no tomaban DAEs. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir topiramato 50 mg/día o topiramato 400 mg/día. Los pacientes permanecieron en la fase de doble ciego hasta que experimentaron una primer convulsión de inicio parcial o convulsión tónico-clónica generalizada, hasta la finalización de la fase doble ciega 6 meses después de la asignación al azar del último sujeto, o hasta la suspensión del tratamiento por razones especificadas en el protocolo. La evaluación primaria de eficacia se basó en la comparación entre los grupos de dosis de topiramato con respecto al tiempo transcurrido hasta la primera aparición parcial o convulsión tónico-clónica generalizada durante la fase doble ciego. La comparación de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera convulsión favoreció al topiramato 400 mg/día sobre el topiramato 50 mg/día ( $p = 0,0002$ , prueba log rank). La separación entre los grupos en favor del grupo con la dosis más alta se produjo al inicio de la fase de titulación y fue estadísticamente significativa tan pronto como 2 semanas después de la aleatorización ( $p = 0,046$ ), cuando, siguiendo el programa de titulación semanal, los sujetos en el grupo con la dosis más alta habían alcanzado una dosis máxima de topiramato de 100 mg/día. El grupo con la dosis más alta fue también superior al grupo con la dosis más baja con respecto a la proporción de sujetos que permanecieron libres de convulsiones, basándose en las estimaciones de Kaplan Meier, durante un mínimo de 6 meses de tratamiento (82,9% vs 71,4%  $p = 0,005$ ), y por un mínimo de 1 año de tratamiento (75,7% vs 58,8%,  $p = 0,001$ ). La tasa de riesgo para el tiempo hasta la primera convulsión fue 0,516 (intervalo de confianza del 95%, 0,364 a 0,733). Los efectos del tratamiento con respecto al tiempo transcurrido hasta la primera convulsión fueron consistentes entre varios subgrupos de sujetos definidos por edad, sexo, región geográfica, peso corporal inicial, tipo de convulsión inicial, tiempo transcurrido desde el diagnóstico y uso basal de la DAEs.

En el estudio YI, un estudio de un solo centro, pacientes de 15 a 63 años con convulsiones de inicio parcial refractario (n = 48) fueron convertidos de su tratamiento actual a TOPAMAX<sup>®</sup> 100 mg/día o 1000 mg/día en monoterapia. El grupo con la dosis alta fue estadísticamente superior al grupo con la dosis baja para las variables de eficacia. El 54% de los pacientes con altas dosis alcanzaron la monoterapia en comparación con el 17% en el grupo con la dosis baja, siendo la diferencia entre las dosis estadísticamente significativa (p = 0,005). El tiempo medio de salida fue significativamente mayor en el grupo con la dosis alta (p = 0,002). El investigador y las evaluaciones globales del sujeto de la respuesta clínica favorecieron estadísticamente al grupo con la 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 asignados al azar al grupo con la dosis baja (25 ó 50 mg/día) o con la dosis alta (200 ó 500 mg/día) basado en su peso corporal. En general, se informó que el 54% de los pacientes con dosis altas y el 39% de los pacientes con dosis bajas no presentaron convulsiones durante la fase doble ciego (p = 0,022). El grupo de dosis alta fue también superior al grupo de dosis baja con respecto a la distribución de frecuencia de convulsiones (p = 0,008) y la diferencia en el tiempo hasta la primera convulsión en tres estratos de concentración plasmática de topiramato (p = 0,015).

En el estudio EPMN-105, los pacientes de 6-84 años con epilepsia recién diagnosticada (n = 613) fueron asignados al azar para recibir 100 ó 200 mg/día de TOPAMAX<sup>®</sup> o tratamiento antiepiléptico estándar (carbamazepina o valproato). TOPAMAX<sup>®</sup> fue al menos tan eficaz como la carbamazepina o valproato en la reducción de convulsiones 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 diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Los dos grupos de tratamiento también fueron comparables con respecto a todos los criterios clínicos de utilidad y eficacia, incluyendo el tiempo de salida, la proporción de sujetos libres de crisis y el tiempo hasta la primera convulsión.

Los pacientes (n = 207, 32 tenían edad  $\leq 16$  años) que completaron la fase doble ciego del estudio YI y EPMN-104 se inscribieron en estudios de extensión a largo plazo con la mayoría de los pacientes recibiendo TOPAMAX<sup>®</sup> durante 2 a 5 años. En estos estudios, se demostró la eficacia sostenida con la administración a largo plazo de TOPAMAX<sup>®</sup> como monoterapia. No hubo cambios significativos en la dosis durante el período de extensión y no hay indicación de que la eficacia de TOPAMAX<sup>®</sup> en monoterapia disminuyó con la exposición continua.

## **Terapia complementaria**

### **Estudios controlados en pacientes con crisis de inicio parcial**

#### ***Adultos con crisis de inicio parcial***

La eficacia del topiramato como tratamiento adyuvante para adultos con crisis de inicio parcial se estableció en seis estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, dos comparando varias dosis de topiramato y placebo y cuatro comparando una dosis única con placebo, en pacientes con antecedentes de crisis de inicio parcial, con o sin convulsiones secundariamente generalizadas.

A los pacientes en estos estudios se les permitió un máximo de dos DAEs además de los comprimidos de TOPAMAX<sup>®</sup> o placebo. En cada estudio, los pacientes se estabilizaron en dosis óptimas de sus DAEs concomitantes durante la fase basal que duró entre 4 y 12 semanas. Los pacientes que experimentaron un número mínimo preestablecido de convulsiones de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, durante la fase basal (12 ataques para 12 semanas de referencia, 8 para 8 semanas de referencia o 3 para 4 semanas de referencia) fueron asignados aleatoriamente al placebo o una dosis especificada de comprimidos de TOPAMAX<sup>®</sup> además de sus otros DAEs.

Después de la aleatorización, los pacientes comenzaron la fase de doble ciego del tratamiento. En cinco de los seis estudios, los pacientes recibieron fármaco activo a partir de 100 mg al día; la dosis se incrementó entonces en incrementos de 100 mg o 200 mg/día semanalmente o cada dos semanas hasta que se alcanzó la dosis asignada, a menos que la intolerancia impidiera aumentos. En el sexto estudio (119), las dosis iniciales de 25 ó 50 mg/día de topiramato fueron seguidas de incrementos semanales respectivos de 25 ó 50 mg/día hasta alcanzar la dosis objetivo de 200 mg/día. Después de la titulación, los pacientes entraron en un período de estabilización de 4, 8 ó 12 semanas. El número de pacientes asignados al azar a cada dosis y la media y la mediana de las dosis en el período de estabilización se muestran en las Tabla 1 y 2.

### **Pacientes pediátricos de 2 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial**

La eficacia del topiramato como tratamiento adyuvante para pacientes pediátricos de 2 a 16 años con convulsiones de inicio parcial se estableció en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que comparó topiramato y placebo en pacientes con antecedentes de convulsiones de inicio parcial, con o sin convulsiones secundariamente generalizadas.

A los pacientes en este estudio se les permitió un máximo de dos DAEs además de los comprimidos de TOPAMAX<sup>®</sup> o placebo. En este estudio, los pacientes se estabilizaron en dosis óptimas de sus DAEs concomitantes durante una fase basal de 8 semanas. Los pacientes que experimentaron al menos seis convulsiones de inicio parcial, con o sin convulsiones secundariamente generalizadas, durante la fase basal fueron asignados aleatoriamente a placebo o comprimidos de TOPAMAX<sup>®</sup> además de sus otros DAEs.

Después de la aleatorización, los pacientes comenzaron la fase de doble ciego del tratamiento. Los pacientes recibieron fármaco activo a partir de 25 ó 50 mg al día; La dosis se aumentó entonces en incrementos de 25 mg a 150 mg/día cada dos semanas hasta que la dosis asignada de 125, 175, 225 ó 400 mg/día, basada en el peso de los pacientes, para aproximarse a una dosis de

6 mg/kg por día, a menos que la intolerancia impida aumentos. Después de la titulación, los pacientes entraron en un período de estabilización de 8 semanas.

### **Estudios controlados en pacientes con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias**

La eficacia del topiramato como tratamiento adyuvante para convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes de 2 años de edad o mayores se estableció en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que comparó una dosis única de topiramato y placebo.

A los pacientes en este estudio se les permitió un máximo de dos DAEs además de TOPAMAX<sup>®</sup> o placebo. Los pacientes se estabilizaron en dosis óptimas de sus DAEs concomitantes durante una fase basal de 8 semanas. Los pacientes que experimentaron por lo menos tres convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias durante la fase basal fueron asignados aleatoriamente a placebo o TOPAMAX<sup>®</sup> además de otros DAEs.

Después de la aleatorización, los pacientes comenzaron la fase de doble ciego del tratamiento. Los pacientes recibieron fármaco activo a partir de 50 mg por día durante cuatro semanas; la dosis se aumentó entonces en incrementos de 50 mg a 150 mg/día cada dos semanas hasta que se alcanzó la dosis asignada de 175, 225 ó 400 mg/día basada en el peso corporal de los pacientes para aproximarse a una dosis de 6 mg/kg por día, a menos que la intolerancia impida aumentos. Después de la titulación, los pacientes entraron en un período de estabilización de 12 semanas.

### **Estudio controlado en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut**

La eficacia del topiramato como tratamiento adyuvante para las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox Gastaut se estableció en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que comparó una dosis única de topiramato con placebo en pacientes de 2 años de edad o mayores.

A los pacientes en este estudio se les permitió un máximo de dos DAEs además de TOPAMAX<sup>®</sup> o placebo. Los pacientes que experimentaron al menos 60 convulsiones por mes antes de la entrada al estudio se estabilizaron en dosis óptimas de sus DAEs concomitantes durante una fase basal de cuatro semanas. Después de la línea de base, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a placebo o TOPAMAX<sup>®</sup> además de sus otros DAEs. El fármaco activo se tituló comenzando a 1 mg/kg por día durante una semana; la dosis se aumentó a continuación a 3 mg/kg por día durante una semana y luego a 6 mg/kg por día. Después de la titulación, los pacientes entraron en un período de estabilización de 8 semanas. Las medidas primarias de eficacia fueron el porcentaje de reducción en episodios de caídas y una clasificación global de los padres de la severidad de las convulsiones.

En todos los estudios adicionales, se midió la reducción de la tasa de convulsiones desde la línea de base durante toda la fase doble ciego. El porcentaje mediano de reducción en las tasas de convulsiones y las tasas de respuesta (fracción de pacientes con al menos un 50% de reducción) por grupo de tratamiento para cada estudio se muestran a continuación en la Tabla 9. Como se describió anteriormente, una mejora general en la severidad de las crisis fue evaluada también en el estudio de Lennox-Gastaut.

**Tabla 9: Resultados de eficacia en estudios complementarios de epilepsia de doble ciego, controlados con placebo**

Resultados del protocolo de eficacia	Placebo	Dosis objetivo de Topiramato (mg/día)						≈6 mg/kg/día*
		200	400	600	800	1000		
Convulsiones de inicio parcial								
Estudio en adultos								
YD N	45	45	45	46	--	--	--	--
Mediana % Reducción	11,6	27,2 <sup>a</sup>	47,5 <sup>b</sup>	44,7 <sup>c</sup>	--	--	--	--
% Respondedores	18	24	44 <sup>d</sup>	46 <sup>d</sup>	--	--	--	--
YE N	47	--	--	48	48	47	--	--
Mediana % Reducción	1,7	--	--	40,8 <sup>c</sup>	41,0 <sup>c</sup>	36,0 <sup>c</sup>	--	--
% Respondedores	9	--	--	40 <sup>c</sup>	41 <sup>c</sup>	36 <sup>d</sup>	--	--
Y1 N	24	--	23	--	--	--	--	--
Mediana % Reducción	1,1	--	40,7 <sup>e</sup>	--	--	--	--	--
% Respondedores	8	--	35 <sup>d</sup>	--	--	--	--	--
Y2 N	30	--	--	30	--	--	--	--
Mediana % Reducción	-12,2	--	--	46,4 <sup>f</sup>	--	--	--	--
% Respondedores	10	--	--	47 <sup>c</sup>	--	--	--	--
Y3 N	28	--	--	--	28	--	--	--
Mediana % Reducción	-20,6	--	--	--	24,3 <sup>c</sup>	--	--	--
% Respondedores	0	--	--	--	43 <sup>c</sup>	--	--	--
119 N	91	168	--	--	--	--	--	--
Mediana % Reducción	20,0	44,2 <sup>c</sup>	--	--	--	--	--	--
% Respondedores	24	45 <sup>c</sup>	--	--	--	--	--	--
Estudios en Pacientes								
Pediátricos								
YP N	45	--	--	--	--	--	--	41
Mediana % Reducción	10,5	--	--	--	--	--	--	33,1 <sup>d</sup>
% Respondedores	20	--	--	--	--	--	--	39
Tónico-Clónico generalizada primaria <sup>h</sup>								
YTC N	40	--	--	--	--	--	--	39
Mediana % Reducción	9,0	--	--	--	--	--	--	56,7 <sup>d</sup>
% Respondedores	20	--	--	--	--	--	--	56 <sup>c</sup>

Síndrome Lennox-Gastaut <sup>i</sup>							
YL N	49	--	--	--	--	--	46
Mediana % Reducción	-5,1	--	--	--	--	--	14,8 <sup>d</sup>
% Respondedores	14	--	--	--	--	--	28 <sup>g</sup>
Mejora en la severidad de las crisis <sup>j</sup>	28	--	--	--	--	--	52 <sup>d</sup>

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

<sup>h</sup> Mediana % Reducción y % Respondedores son informados por Convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias;

<sup>i</sup> Mediana % Reducción y % Respondedores para episodios de caídas, es decir, convulsiones tónicas o atónicas;

<sup>j</sup> Porcentaje de sujetos que mejoraron del estado basal mínimamente, mucho o más.

\*Para los Protocolos YP y YTC, las dosis objetivo especificadas en el protocolo (<9,3 mg/Kg/día) fueron asignadas en base al peso de los sujetos para aproximar a una dosis de 6 mg/kg por día; estas dosificaciones corresponden a dosis mg/día de 125, 175, 225 y 400 mg/día.

Análisis de subconjuntos de la eficacia antiepiléptica de TOPAMAX<sup>®</sup> comprimidos en estos estudios no mostraron diferencias en función del sexo, la raza, la edad, la frecuencia basal de convulsiones o el DAE concomitante.

### Estudios clínicos de migraña

El programa de desarrollo clínico para evaluar la eficacia de TOPAMAX<sup>®</sup> en la profilaxis de la migraña incluyó dos estudios pivotaes multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y paralelos realizados en Norteamérica (MIGR-001 y MIGR-002). El criterio de valoración primario de eficacia fue la reducción de la frecuencia de cefaleas migrañosas, medida por el cambio en la tasa de migraña de 4 semanas desde la fase basal hasta la fase de doble ciego en cada grupo tratado con TOPAMAX<sup>®</sup> comparado con placebo en la población con intención de tratar (IT).

Los resultados agrupados de los dos estudios pivotaes que evaluaron las dosis de TOPAMAX<sup>®</sup> de 50 (N = 233), 100 (N = 244) y 200 mg/día (N = 228) encontraron un porcentaje mediano de reducción en la tasa promedio mensual de migraña del 35%, 51% y 49% respectivamente, comparado con 21% para el grupo placebo (N = 229). TOPAMAX<sup>®</sup> 100 y 200 mg/día fueron estadísticamente mejores que el placebo. En particular, el 27% de los pacientes tratados con TOPAMAX<sup>®</sup> 100 mg/día logró al menos una reducción del 75% en la frecuencia de la migraña, mientras que el 52% logró una reducción de al menos un 50%.

Un estudio adicional de apoyo, MIGR-003, demostró que TOPAMAX<sup>®</sup> 100 mg/día era comparable en términos de eficacia a propranolol 160 mg/día. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el criterio de valoración de la eficacia primaria.

### **Propiedades Farmacocinéticas**

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

El topiramato no es un inductor potente de enzimas metabolizadoras de drogas, puede ser administrado independientemente de las comidas y no se requiere el monitoreo de rutina de las concentraciones plasmáticas de topiramato. En estudios clínicos, no se observó una relación consistente entre las concentraciones plasmáticas y la eficacia o eventos adversos.

### **Absorción**

Topiramato tiene una buena y rápida absorción. Después de la administración oral de 100 mg de topiramato a sujetos sanos, se alcanzó una concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) de 1,5  $\mu\text{g/ml}$  en 2 a 3 horas ( $T_{max}$ ). Basados en la recuperación de la radioactividad de la orina, el grado promedio de absorción de una dosis oral de 100 mg de topiramato  $C^{14}$  fue de por lo menos el 81%. No hubo un evento clínico significativo de la comida en la biodisponibilidad de topiramato.

### **Distribución**

Por lo general, 13 a 17% del topiramato se une a proteínas plasmáticas. Se ha observado una baja capacidad de topiramato de ligarse a eritrocitos que es saturable por encima de concentraciones plasmáticas de 4  $\mu\text{g/ml}$ . El volumen de distribución varía en relación inversa a la dosis. El volumen promedio de distribución aparente fue de 0,80 a 0,55 l/kg para una dosis única variable entre 100 y 1200 mg. Se detectó un efecto del 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**

El topiramato no se metaboliza extensamente ( $\sim 20\%$ ) 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 hidroxilación, hidrólisis y glucuronización, detectados e identificados en plasma, orina y heces de humanos. Cada metabolito representa menos del 3% de la radioactividad total excretada. Después de la administración de topiramato  $C^{14}$ , Dos metabolitos, que conservan en gran parte la estructura de topiramato, fueron analizados y se encontró que poseen poca o ninguna acción anticonvulsivante.

### **Eliminación**

En humanos, la principal vía 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  $C^{14}$  se excretó inalterado por orina dentro de los 4 días. 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. Existe evidencia de reabsorción tubular renal. Esto está sustentado por estudios realizados en ratas donde topiramato se administró conjuntamente con probenecid y se observó un aumento 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 muestra una baja variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas, y por lo tanto, tiene una farmacocinética predecible. La farmacocinética de topiramato en sujetos 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 en estado estacionario. La  $C_{max}$  media después de dosis múltiples de 100 mg dos veces al día por vía oral, administradas a sujetos sanos fue de 6,76  $\mu\text{g/ml}$ . Después de la administración de dosis múltiples de 50 mg y 100 mg de topiramato, 2 veces al día, la vida media de eliminación plasmática fue de 21 horas aproximadamente.

### **Uso con otras DAEs**

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

### **Poblaciones especiales**

#### **Pacientes pediátricos (hasta 12 años de edad)**

La farmacocinética de topiramato en niños, al igual que en adultos que reciben terapia auxiliar, es lineal con un aclaramiento independiente de la dosis y concentraciones plasmáticas en estado estacionario que aumentan proporcionalmente con la dosis. Sin embargo, los niños tienen un aclaramiento mayor y una vida media de eliminación menor. Consecuentemente, las concentraciones plasmáticas de topiramato para la misma dosis mg/kg puede ser menor en niños en comparación con adultos. Del mismo modo que en adultos, las DAEs inductoras de las enzimas hepáticas disminuyen las concentraciones plasmáticas en estado estacionario.

#### **Población de edad avanzada**

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

### **Insuficiencia renal**

El aclaramiento plasmático y renal de topiramato disminuye en pacientes con insuficiencia de la función renal moderada y severa ( $CL_{CR} < 70$  ml/min). Como resultado, se esperan concentraciones plasmáticas de topiramato más elevadas en estado estacionario para una dosis dada en pacientes con insuficiencia renal en comparación con aquellos con función renal normal. Además, los pacientes con insuficiencia renal requerirán un tiempo más prolongado para alcanzar el estado estacionario con cada dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada y severa, se recomienda la mitad de la dosis habitual inicial y de mantenimiento (ver “Posología y modo de administración – Poblaciones especiales, Insuficiencia renal”).

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 anti-convulsivo. A fin de evitar rápidas disminuciones en la concentración plasmática de topiramato, se puede requerir una dosis complementaria de topiramato. El ajuste real debe tenerse en cuenta 1) La duración del período de diálisis, 2) índice de eliminación del sistema de diálisis que se está utilizando, y 3) el aclaramiento renal efectivo de topiramato en el paciente a ser dializado.

### **Insuficiencia hepática**

El aclaramiento plasmático de topiramato disminuye una media del 26% en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa. Por lo tanto, se debe administrar topiramato con precaución en aquellos pacientes con insuficiencia hepática.

## **INFORMACIÓN PRECLÍNICA**

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

En una batería de estudios de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo*, topiramato no mostró potencial genotóxico.

### **Toxicología reproductiva y de desarrollo**

En estudios preclínicos, se ha demostrado que el topiramato tiene efectos teratogénicos en las especies estudiadas (ratones, ratas y conejos). En ratones, los pesos fetales y la osificación esquelética se redujeron a 500 mg/kg/día junto con la toxicidad materna. El número total de malformaciones fetales en ratones aumentó para todos los grupos tratados con fármacos (20, 100 y 500 mg/kg/día), pero no se observaron diferencias significativas o relaciones dosis-respuesta para malformaciones generales o específicas, lo que sugiere que pueden estar involucrados otros factores como la toxicidad materna.

En ratas, se observó toxicidad materna y toxicidad embrio-fetal (peso fetal reducido y/u osificación esquelética) con una dosis de 20 mg/kg/día y efectos teratogénicos (defectos en los miembros y en los dedos) con dosis de 400 mg/kg/día y más. En conejos, la toxicidad materna relacionada con la dosis se observó con menos de 10 mg/kg/día, con toxicidad embrio-fetal (aumento de letalidad) con menos de 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 también se indicaron por bajo peso al nacer y durante la lactancia de crías de ratas hembra tratadas con 20 ó 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.

### **Fertilidad**

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

## **VIDA ÚTIL**

36 meses.

## **PRECAUCIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO**

Almacenar a no más de 25°C en su envase original  
No almacenar la mezcla de medicamento / alimento.

## **NATURALEZA Y CONTENIDOS DEL ENVASE**

Fascos de polietileno de alta densidad y tapa de polietileno de baja densidad y unidad desecante.

## **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Fabricado por: Cilag A.G., Hochstrasse 201, CH-8200 Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Johnson & Johnson de Chile S.A. Cerro Colorado 5240 Piso 9 Torres del Parque I, Las Condes. Santiago, Chile.

Distribuido por: Novofarma Service S.A., Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, por cuenta de Johnson & Johnson de Chile S.A.

Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.

Registro N°: F-914 (25 mg); F-915 (50 mg), F-916 (100 mg)

### **Centro de Atención al Cliente**

**Por correo electrónico:** [infojanssen@jancl.jnj.com](mailto:infojanssen@jancl.jnj.com)

**Por teléfono:** 800-835-161

® Marca Registrada

**Fecha de última revisión:** Basado en CCDS marzo, 2018.