

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS MEMBROS

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Áustria	Topamax 100 mg – Filmtabletten	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Áustria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Áustria	Topamax 200 mg - Filmtabletten	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Áustria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Áustria	Topamax 25 mg - Filmtabletten	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Áustria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Áustria	Topamax 50 mg - Filmtabletten	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Áustria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Áustria	Topamax 15 mg - Granulat in Kapseln	15 milligram(s)	granuals in capsule	Oral use
Áustria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Áustria	Topamax 25 mg - Granulat in Kapseln	25 milligram(s)	granuals in capsule	Oral use
Áustria	Janssen-Cilag Pharma GmbH - Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Áustria	Topamax 50 mg - Granulat in Kapseln	50 milligram(s)	granuals in capsule	Oral use
Bélgica	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Bélgica	Topamax 15mg harde capsules	15 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Bélgica	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Bélgica	Topamax 25mg harde capsules	25 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Bélgica	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Bélgica	Topamax 50mg harde capsules	50 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Bélgica	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Bélgica	Topamax 100mg tabletten	100 milligram(s)	Tablet	Oral use
Bélgica	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Bélgica	Topamax 200mg tabletten	200 milligram(s)	Tablet	Oral use
Bélgica	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Bélgica	Topamax 25mg tabletten	25 milligram(s)	Tablet	Oral use
Bélgica	Janssen-Cilag NV – BE	Topamax 50mg tabletten	50 milligram(s)	Tablet	Oral use

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Bélgica				
Bulgária	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Eslovénia	TOPAMAX	15 milligram(s)	Capsule	Oral use
Bulgária	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Eslovénia	TOPAMAX	25 milligram(s)	Capsule	Oral use
Bulgária	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Eslovénia	TOPAMAX	100 milligram(s)	Tablet	Oral use
Bulgária	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Eslovénia	TOPAMAX	25 milligram(s)	Tablet	Oral use
Bulgária	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Eslovénia	TOPAMAX	50 milligram(s)	Tablet	Oral use
Chipre	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica	TOPAMAX 100 mg tabs	100 milligram(s)	Tablet	Oral use
Chipre	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica	TOPAMAX 200 mg tabs	200 milligram(s)	Tablet	Oral use
Chipre	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica	TOPAMAX 25 mg tabs	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Chipre	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica	TOPAMAX 50 mg tabs	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Chipre	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica	TOPAMAX 15 mg Sprinkles	15 milligram(s)	Sprinkle capsule	Oral use
Chipre	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica	TOPAMAX 25 mg Sprinkles	25 milligram(s)	Sprinkle capsule	Oral use
Chipre	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica	TOPAMAX 50 mg Sprinkles	50 milligram(s)	Sprinkle capsule	Oral use
República Checa	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5 República Checa	Topamax 100 mg	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
República Checa	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5 República Checa	Topamax 25 mg	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
República Checa	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5 República Checa	Topamax 50 mg	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
República Checa	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5 República Checa	Topamax 15 mg	15 milligram(s)	Capsule	Oral use
República Checa	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5 República Checa	Topamax 25 mg	25 milligram(s)	Capsule	Oral use
Dinamarca	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Dinamarca	Topimax	15 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Dinamarca	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød,	Topimax	25 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Dinamarca				
Dinamarca	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Dinamarca	Topimax	50 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Dinamarca	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Dinamarca	Topimax	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Dinamarca	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Dinamarca	Topimax	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Dinamarca	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Dinamarca	Topimax	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Dinamarca	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Dinamarca	Topimax	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Estónia	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Lituânia	TOPAMAX 100 MG	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Estónia	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Lituânia	TOPAMAX 200 MG	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Estónia	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Lituânia	TOPAMAX 25 MG	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Estónia	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Lituânia	TOPAMAX 50 MG	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Finlândia	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8	Topimax 15 mg kapseli, kova	15 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	02130 Espoo Finlândia				
Finlândia	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finlândia	Topimax 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Finlândia	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finlândia	Topimax 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Finlândia	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finlândia	Topimax 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Finlândia	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finlândia	Topimax 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Finland	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finlândia	Topimax 25 mg kapseli, kova	25 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Finlândia	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finlândia	Topimax 50 mg kapseli, kova	50 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
França	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 França	EPITOMAX 100 MG, COMPRIME PELLICULE	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
França	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 França	EPITOMAX 200 MG, COMPRIME PELLICULE	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
França	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 França	EPITOMAX 50 MG, COMPRIME PELLICULE	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
França	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9	EPITOMAX 15 MG, GELULE	15 milligram(s)	Sprinkle capsule	Oral use

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	França				
França	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 França	EPITOMAX 25 MG, GELULE	25 milligram(s)	Sprinkle capsule	Oral use
França	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 França	EPITOMAX 50 MG, GELULE	50 milligram(s)	Sprinkle capsule	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topiramát-Cilag 25 mg Hartkapseln	25 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topiramát-Janssen 25 mg Hartkapseln	25 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topiramát-Cilag 50 mg Hartkapseln	50 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topiramát-Janssen 50 mg Hartkapseln	50 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topamax 100 mg Filmtabletten	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topiramát-Janssen 100 mg Filmtabletten	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	TOPAMAX MIGRÄNE 100 mg Filmtabletten	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topiramát - Cilag 100 mg Filmtabletten	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topiramát-Cilag 100 mg Filmtabletten	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topamax 200 mg Filmtabletten	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	TOPAMAX MIGRÄNE 200 mg Filmtabletten	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topiramát - Cilag 200 mg Filmtabletten	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topiramát-Cilag 200 mg Filmtabletten	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topiramát-Janssen 200 mg Filmtabletten	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topamax 25 mg Filmtabletten	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	TOPAMAX MIGRÄNE 25 mg Filmtabletten	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topiramát-Cilag 25 mg Filmtabletten	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topiramát-Janssen 25 mg Filmtabletten	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topamax 50 mg Filmtabletten	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE	TOPAMAX MIGRÄNE	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	50 mg Filmtabletten			
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topiramát-Cilag 50 mg Filmtabletten	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topiramát-Janssen 50 mg Filmtabletten	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topamax 25 mg Kapseln	25 milligram(s)	Capsule hard	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	TOPAMAX MIGRÁNE 25 mg Hartkapseln	25 milligram(s)	Capsule	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	Topamax 50 mg Kapseln	50 milligram(s)	Capsule hard	Oral use
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Alemanha	TOPAMAX MIGRÁNE 50 mg Hartkapseln	50 milligram(s)	Capsule	Oral use
Grécia	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grécia	TOPAMAC	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Grécia	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grécia	TOPAMAC	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Grécia	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grécia	TOPAMAC	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Grécia	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR	TOPAMAC	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grécia				
Grécia	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grécia	TOPAMAC	15 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Grécia	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grécia	TOPAMAC	25 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Grécia	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grécia	TOPAMAC	50 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Hungria	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálint Tó park, Hungria	Topamax 100 mg film-coated tablet	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Hungria	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálint Tó park, Hungria	Topamax 200 mg film-coated tablets	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Hungria	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálint Tó park, Hungria	Topamax 25 mg film-coated tablet	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Hungria	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálint Tó park, Hungria	Topamax 50 mg film-coated tablet	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Islândia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 15 mg hylki, hörð	15 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Islândia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 25 mg hylki, hörð	25 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Islândia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 50 mg hylki, hörð	50 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Islândia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 100 mg filmuhúðaðar töflur	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Islândia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 200 mg filmuhúðaðar töflur	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Islândia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 25 mg filmuhúðaðar töflur	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Islândia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 50 mg filmuhúðaðar töflur	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Irlanda	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Reino Unido	TOPAMAX 100 mg Tablets	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Irlanda	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Reino Unido	TOPAMAX 200 mg Tablets	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Irlanda	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Reino Unido	TOPAMAX 25 mg Tablets	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Irlanda	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Reino Unido	TOPAMAX 50 mg Tablets	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Irlanda	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Reino Unido	TOPAMAX Sprinkle Capsules 15 mg.	15 milligram(s)	Sprinkle capsule	Oral use
Irlanda	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Reino Unido	TOPAMAX Sprinkle Capsules 25 mg.	25 milligram(s)	Sprinkle capsule	Oral use
Irlanda	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton	TOPAMAX Sprinkle Capsules 50 mg	50 milligram(s)	Sprinkle capsule	Oral use

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Reino Unido				
Itália	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Itália	TOPAMAX 15 mg capsule rigide, 60 capsule	15 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Itália	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Itália	TOPAMAX 100 mg compreste rivestite con film, 60 compreste	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Itália	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Itália	EPITOMAX 100 mg compreste rivestite con film, 60 compreste	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Itália	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Itália	TOPAMAX 200 mg compreste rivestite con film, 60 compreste	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Itália	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Itália	EPITOMAX 200 mg compreste rivestite con film, 60 compreste	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Itália	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Itália	TOPAMAX 25 mg compreste rivestite con film, 60 compreste	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Itália	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Itália	EPITOMAX 25 mg compreste rivestite con film, 60 compreste	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Itália	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Itália	TOPAMAX 300 mg compreste rivestite con film, 60 compreste	300 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Itália	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Itália	EPITOMAX 300 mg compreste rivestite con film, 60 compreste	300 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Itália	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Itália	TOPAMAX 400 mg compreste rivestite con film, 60 compreste	400 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Itália	Janssen-Cilag SpA – IT	EPITOMAX 400 mg	400 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Itália	comprimidos revestidos com filme, 60 comprimidos			
Itália	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Itália	TOPAMAX 50 mg comprimidos revestidos com filme, 60 comprimidos	50 miligramas(s)	Film-coated tablet	Uso oral
Itália	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Itália	EPITOMAX 50 mg comprimidos revestidos com filme, 60 comprimidos	50 miligramas(s)	Film-coated tablet	Uso oral
Itália	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Itália	TOPAMAX 25 mg cápsula rígida, 60 cápsulas	25 miligramas(s)	Capsule, hard	Uso oral
Itália	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Itália	TOPAMAX 50 mg cápsula rígida, 60 cápsulas	50 miligramas(s)	Capsule, hard	Uso oral
Letônia	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Lituânia	Topamax 100 mg revestidos tablets	100 miligramas(s)	Coated tablet	Uso oral
Letônia	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Lituânia	Topamax 25 mg revestidos tablets	25 miligramas(s)	Coated tablet	Uso oral
Letônia	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Lituânia	Topamax 50 mg revestidos tablets	50 miligramas(s)	Coated tablet	Uso oral
Letônia	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Lituânia	Topamax 15 mg sprinkle capsules	15 miligramas(s)	Sprinkle capsule	Uso oral
Letônia	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Lituânia	Topamax 25 mg sprinkle capsules	25 miligramas(s)	Sprinkle capsule	Uso oral
Lituânia	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius, Lituânia	Topamax	100 miligramas(s)	Tablet	Uso oral
Lituânia	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius,	Topamax	200 miligramas(s)	Tablet	Uso oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Lituânia				
Lituânia	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius, Lituânia	Topamax	25 milligram(s)	Tablet	Oral use
Lituânia	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius, Lituânia	Topamax	50 milligram(s)	Tablet	Oral use
Luxemburgo	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Bélgica	Topamax gélules 15 mg	15 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Luxemburgo	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Bélgica	Topamax comprimés 100 mg	100 milligram(s)	Tablet	Oral use
Luxemburgo	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Bélgica	Topamax comprimés 200 mg	200 milligram(s)	Tablet	Oral use
Luxemburgo	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Bélgica	Topamax comprimés 25 mg	25 milligram(s)	Tablet	Oral use
Luxemburgo	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Bélgica	Topamax comprimés 50 mg	50 milligram(s)	Tablet	Oral use
Luxemburgo	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Bélgica	Topamax gélules 25 mg	25 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Luxemburgo	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Bélgica	Topamax gélules 50 mg	50 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica	Topamax	100 milligram(s)	Tablet	Oral use
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica	Topamax	200 milligram(s)	Tablet	Oral use
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica	Topamax	25 milligram(s)	Tablet	Oral use
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica	Topamax	50 milligram(s)	Tablet	Oral use

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica	Topamax	15 milligram(s)	Hard capsule	Oral use
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica	Topamax	25 milligram(s)	Hard capsule	Oral use
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica	Topamax	50 milligram(s)	Hard capsule	Oral use
Holanda	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Holanda	Topamax omhulde tabletten 100 mg, omhulde tabletten	100 milligram(s)	Coated tablet	Oral use
Holanda	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Holanda	Topamax omhulde tabletten 200 mg, omhulde tabletten	200 milligram(s)	Coated tablet	Oral use
Holanda	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Holanda	Topamax omhulde tabletten 25 mg, omhulde tabletten	25 milligram(s)	Coated tablet	Oral use
Holanda	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Holanda	Topamax omhulde tabletten 50 mg, omhulde tabletten	50 milligram(s)	Coated tablet	Oral use
Holanda	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Holanda	Topamax Sprinkle capsules 15 mg, capsules	15 milligram(s)	Capsule	Oral use

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Holanda	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Holanda	Topamax Sprinkle capsules 25 mg, capsules	25 milligram(s)	Capsule	Oral use
Holanda	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Holanda	Topamax Sprinkle capsules 50 mg, capsules	50 milligram(s)	Capsule	Oral use
Noruega	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Noruega	Topimax 15 mg Kapsel, hard	15 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Noruega	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Noruega	Topimax 25 mg Kapsel, hard	25 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Noruega	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Noruega	Topimax 50 mg Kapsel, hard	50 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Noruega	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Noruega	Topimax 100 mg Tabletter filmdrasjert	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Noruega	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Noruega	Topimax 200 mg Tabletter filmdrasjert	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Noruega	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Noruega	Topimax 25 mg Tabletter filmdrasjert	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Noruega	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Noruega	Topimax 50 mg Tabletter filmdrasjert	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Polónia	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse	Topamax 100 mg tabletki powlekane	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Bélgica				
Polónia	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Bélgica	Topamax 200 mg tabletki powlekane	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Polónia	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Bélgica	Topamax 25 mg tabletki powlekane	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Polónia	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Bélgica	Topamax 50 mg tabletki powlekane	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Polónia	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Bélgica	Topamax , 15 mg kapsulki	15 milligram(s)	Capsule	Oral use
Polónia	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Bélgica	Topamax , 25 mg kapsulki	25 milligram(s)	Capsule	Oral use
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Topamax	100 milligram(s)	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Topamax	200 milligram(s)	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Topamax	25 milligram(s)	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT	Topamax	50 milligram(s)	Comprimido revestido por	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal			película	
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Topamax	15 milligram(s)	cápsula	Via oral
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Topamax	25 milligram(s)	cápsula	Via oral
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Topamax	50 milligram(s)	cápsula	Via oral
Roménia	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Eslovénia	TOPAMAX 100 tablets	100 milligram(s)	Tablet	Oral use
Roménia	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Eslovénia	TOPAMAX 200 tablets	200 milligram(s)	Tablet	Oral use
Roménia	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Eslovénia	TOPAMAX 25 tablets	25 milligram(s)	Tablet	Oral use
Roménia	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Eslovénia	TOPAMAX 50 tablets	50 milligram(s)	Tablet	Oral use
Roménia	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana,	TOPAMAX sprinkle caps	50 milligram(s)	Sprinkle capsule	Oral use

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Eslovénia				
República Eslovaca	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava República Eslovaca	Topamax 15 mg cps	15 milligram(s)	Prolonged-release capsule, hard	Oral use
República Eslovaca	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava República Eslovaca	Topamax 25 mg cps	25 milligram(s)	Prolonged-release capsule, hard	Oral use
República Eslovaca	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava República Eslovaca	Topamax 100	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
República Eslovaca	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava República Eslovaca	Topamax 200	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
República Eslovaca	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava República Eslovaca	Topamax 25	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
República Eslovaca	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava República Eslovaca	Topamax 50	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Eslovénia	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Eslovénia	TOPAMAX 100 mg filmsko obložene tablete	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Eslovénia	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Eslovénia	TOPAMAX 200 mg filmsko obložene tablete	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Eslovénia	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Eslovénia	TOPAMAX 25 mg filmsko obložene tablete	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Eslovénia	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Eslovénia	TOPAMAX 50 mg filmsko obložene tablete	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Eslovénia	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Eslovénia	TOPAMAX 15 mg kapsule	15 milligram(s)	hard capsule	Oral use
Espanha	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Espanha	TOPAMAX 100 mg Comprimidos recubiertos	100 milligram(s)	Coated tablet	Oral use
Espanha	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Espanha	TOPAMAX 200 mg Comprimidos recubiertos	200 milligram(s)	Coated tablet	Oral use
Espanha	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Espanha	TOPAMAX 25 mg Comprimidos recubiertos	25 milligram(s)	Coated tablet	Oral use
Espanha	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Espanha	TOPAMAX 50 mg Comprimidos recubiertos	50 milligram(s)	Coated tablet	Oral use
Espanha	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Espanha	TOPAMAX DISPERSABLE 15 mg, cápsulas	15 milligram(s)	Sprinkle capsule	Oral use
Espanha	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Espanha	TOPAMAX DISPERSABLE 25 mg, cápsulas	25 milligram(s)	Sprinkle capsule	Oral use
Espanha	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Espanha	TOPAMAX DISPERSABLE 50 mg, cápsulas	50 milligram(s)	Sprinkle capsule	Oral use
Suécia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 15 mg kapslar, hårda	15 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Suécia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 25 mg kapslar, hårda	25 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Suécia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 50 mg kapslar, hårda	50 milligram(s)	Capsule, hard	Oral use
Suécia	Janssen-Cilag AB – SE	Topimax 100 mg tabletter,	100 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	filmdragerade			
Suécia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 200 mg tableter, filmdragerade	200 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Suécia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 25 mg tableter, filmdragerade	25 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Suécia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 50 mg tableter, filmdragerade	50 milligram(s)	Film-coated tablet	Oral use
Reino Unido	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Reino unido	TOPAMAX 100 mg Tablets	100 milligram(s)	Tablet	Oral use
Reino Unido	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Reino unido	TOPAMAX 200 mg Tablets	200 milligram(s)	Tablet	Oral use
Reino Unido	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Reino unido	TOPAMAX 25 mg Tablets	25 milligram(s)	Tablet	Oral use
Reino Unido	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Reino unido	TOPAMAX 50 mg Tablets	50 milligram(s)	Tablet	Oral use
Reino Unido	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Reino unido	TOPAMAX Sprinkle Capsules 15 mg	15 milligram(s)	Sprinkle capsule	Oral use
Reino Unido	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton	TOPAMAX Sprinkle Capsules 25 mg	25 milligram(s)	Sprinkle capsule	Oral use

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Reino unido				
Reino Unido	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Reino unido	TOPAMAX Sprinkle Capsules 50 mg	50 milligram(s)	Sprinkle capsule	Oral use

ANEXO II

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO
DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO
INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA**

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE TOPAMAX E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VER ANEXO I)

O topiramato é um monossacárido sulfamato-substituído. O topiramato potencia os canais de cloreto activados por γ -aminobutirato e inibe a neurotransmissão excitatória através de acções nos subtipos de cainato dos receptores de glutamato e receptores de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico. É também um inibidor de algumas isoenzimas da anidrase carbónica.

A harmonização do topiramato comercializado nos Estados-Membros da UE, Noruega e Islândia, aplica-se a duas formulações:

- comprimidos (25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg)
- cápsulas (15 mg, 25 mg, 50 mg)

O CHMP avaliou várias áreas de dissonância a nível da informação sobre o medicamento relativa ao topiramato, tendo sido adoptada a Informação sobre o Medicamento (IM) revista. As principais áreas de harmonização foram as seguintes:

4.1 – Indicações terapêuticas

Monoterapia na epilepsia

A evidência relativa à eficácia e segurança do topiramato como monoterapia no tratamento da epilepsia foi apresentada com base em 4 estudos controlados aleatorizados.

Em doentes com diagnóstico recente, o topiramato revelou ser vantajoso em monoterapia em dois (TOPMAT-EPMN-105 e TOPMAT-EPMN-106) dos três estudos realizados. O estudo TOPMAT-EPMN-105 apresentou evidências que suportam a extensão para uma indicação mais abrangente de “epilepsia”, uma vez que este foi o único estudo que incluiu doentes com diferentes síndromas, além de crise epiléptica parcial. Neste caso, os estudos dos tipos de crise incluíram crises epilépticas parciais (definidas como parciais, parciais complexas ou parciais com evolução posterior para generalização secundária) e crises generalizadas (definidas como crises tónico-clónicas, tónicas ou clónicas).

A investigação do topiramato como monoterapia na população pediátrica estava relacionada com uma minoria (~20 %) dos doentes avaliados nos estudos controlados aleatorizados da monoterapia com topiramato constituída por crianças (≤ 16 anos). Cerca de 300 doentes com idades compreendidas entre os 6 e os 16 anos foram incluídos no desenvolvimento clínico do topiramato como monoterapia. Os resultados das análises de covariáveis nos estudos TOPMAT-EPMN-104, TOPMAT-EPMN-105 e TOPMAT-EPMN-106 indicam que a eficácia da monoterapia com topiramato não difere em função da idade. Não existem dados que sustentem uma reivindicação de eficácia como monoterapia em doentes com idade inferior a 6 anos.

Após a discussão relativa à redacção desta indicação, o CHMP considerou o seguinte texto aceitável para a utilização do topiramato em monoterapia no tratamento da epilepsia:

“Monoterapia em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos com crises parciais, com ou sem crises de generalização secundária, e com crises tónico-clónicas generalizadas primárias.”

Terapêutica adjuvante da epilepsia em crianças e adultos

A indicação proposta de terapêutica adjuvante encontra-se aprovada em todos os 29 países envolvidos no procedimento nos termos do artigo 30.º. Foram apresentados os resultados de um total de 9 estudos realizados para analisar a eficácia do topiramato como terapêutica adjuvante. Em geral, o desenvolvimento clínico cumpre a Nota de Orientação do CHMP sobre a investigação clínica de medicamentos utilizados no tratamento de perturbações epilépticas (*Note for Guidance on Clinical*

Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Epileptic Disorders) no que respeita às questões principais.

- Crises epilépticas parciais (CEP) com ou sem generalização secundária em Adultos e Crianças
Os resultados de 6 estudos controlados indicam que a terapêutica adjuvante com topiramato em adultos proporciona benefícios terapêuticos significativos no controlo de crises epilépticas parciais com ou sem generalização secundária. A eficácia do topiramato na redução da frequência das crises foi coerente em todos os 6 estudos num grande número de doentes que participaram nestes estudos.

Parece haver evidência clínica e estatisticamente significativa da eficácia do topiramato como terapêutica adjuvante de medicamentos antiepilépticos (MAE) habitualmente utilizados em indicações de CEP. Esta evidência é ainda apoiada pela reduzida taxa de interrupção do tratamento devido a falta de eficácia. Por conseguinte, o CHMP considerou que a utilização do topiramato como terapêutica adjuvante em adultos com crises epilépticas parciais, com ou sem generalização secundária, está fundamentada.

A evidência da eficácia do topiramato como terapêutica adjuvante em crises epilépticas parciais, com ou sem crises generalizadas secundárias, em doentes pediátricos deriva de um estudo multicêntrico, controlado por placebo (YP). Apesar de não ter significância estatística num dos grupos etários indicados 2-5 anos, 6-9 anos, 10-15 anos e ≥ 16 anos, a tendência geral aponta para uma superioridade numérica relativamente ao placebo em cada grupo etário. Os resultados foram apresentados para toda a coorte, demonstrando um efeito de tratamento estatisticamente significativo em todo o grupo de doentes pediátricos. Isto parece sustentar a indicação proposta de topiramato como terapêutica adjuvante em crises epilépticas parciais, com ou sem crises generalizadas secundárias, na população pediátrica.

- Terapêutica Adjuvante para Crises Tónico-Clónicas Generalizadas Primárias (TCGP) em Adultos e Crianças

Dois estudos, YTC e YTC-E, exploraram a eficácia do topiramato como terapêutica adjuvante em doentes com crises tónico-clónicas generalizadas primárias (TCGP). Um dos estudos foi realizado nos EUA/Costa Rica e o outro decorreu na Europa. O topiramato apresentou uma redução da frequência das crises TCGP no estudo realizado nos EUA/CR e quando os dois estudos foram combinados. Os resultados no ensaio realizado na Europa não foram conclusivos principalmente devido a uma resposta ao placebo superior à esperada. O titular da AIM justifica esta diferença afirmando que o desequilíbrio a nível do valor inicial da frequência das crises, da gravidade das crises e da taxa de interrupção selectiva entre os grupos poderá ter contribuído para a subestimação da eficácia do topiramato. Esta explicação foi considerada razoável e a indicação proposta para a utilização do topiramato como terapêutica adjuvante em adultos com crises tónico-clónicas generalizadas primárias pode ser considerada suficientemente fundamentada.

A evidência que suporta a utilização pediátrica em crises de TCGP resulta dos Estudos YTC e YTC-E. O titular da AIM forneceu a análise dos dados por grupo etário para cada estudo. Apesar de não ter significância estatística num dos grupos etários indicados 2-5 anos, 6-9 anos, 10-15 anos e ≥ 16 anos, a tendência geral aponta para uma superioridade numérica relativamente ao placebo em cada grupo etário.

Os resultados dos modelos ANCOVA indicam que a idade não teve impacto no efeito do tratamento (valor $p \geq 0,20$) nos três tipos de crise (CEP, TCGP ou SLG). No entanto, não existe um motivo fisiológico ou farmacológico que faça suspeitar que o mecanismo de acção do medicamento ou que a fisiopatologia da doença possa ser diferente numa criança de 2 anos quando comparada com uma criança de 10 anos. Por conseguinte, é razoável aceitar que, se a eficácia numa determinada indicação tiver sido demonstrada na população pediátrica em geral, esses resultados poderão ser extrapolados até um determinado limite de idade inferior. É inequívoca a existência de uma evidência estatisticamente significativa de eficácia na população pediátrica como um todo, que sustenta a indicação de

terapêutica adjuvante em crianças com os tipos de crise CEP, TCGP ou SLG. A idade mínima envolvida nos ensaios clínicos foi de dois anos.

Deste modo, a indicação harmonizada da terapêutica adjuvante de topiramato em crises epilépticas parciais, com ou sem generalização secundária, ou em crises tónico-clónicas generalizadas primárias em adultos e na população pediátrica foi aceite pelo CHMP:

“Terapêutica adjuvante para adultos, adolescentes e crianças de idade igual ou superior a 2 anos com crises epilépticas parciais, com ou sem generalização secundária, ou com crises tónico-clónicas generalizadas primárias.....”

Crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut (SLG)

A utilização do topiramato como terapêutica adjuvante em doentes (adultos e pediátricos) com SLG tratados com, no máximo, 2 MAE foi sustentada apenas por um pequeno estudo controlado. A justificação apresentada pelo titular da AIM para esta irregularidade, de que estará relacionada com o número limitado de indivíduos e centros de estudo qualificados disponíveis, foi considerada aceitável. Os resultados fornecidos por este estudo reforçaram os resultados derivados do Estudo YP em crianças com Crise Epiléptica Parcial.

Apesar de não atingirem significância estatística num determinado grupo etário pediátrico, a tendência geral aponta para uma superioridade numérica relativamente ao placebo em cada grupo etário.

Deste modo, a seguinte indicação harmonizada para o tratamento de crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut foi adoptada pelo CHMP. Para fins de coerência, foi acordado que as duas indicações de terapêutica adjuvante seriam reunidas no seguinte texto:

“Terapêutica adjuvante para crianças de idade igual ou superior a dois anos, adolescentes e adultos com crises epilépticas parciais, com ou sem generalização secundária, ou com crises tónico-clónicas generalizadas primárias e para o tratamento de crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut.”

Profilaxia da enxaqueca

Na população adulta, o topiramato em doses iguais ou superiores a 100 mg mostrou numa maior redução dos episódios mensais de enxaqueca do que o placebo. Em 2 dos 4 estudos, estas diferenças foram estatisticamente significativas. Resultados-chave secundários (taxa de respostas, taxa de episódios de enxaqueca, utilização de medicamentos de emergência) demonstraram uma resposta consistente. A dose de 200 mg não mostrou benefícios adicionais. Num dos estudos (TOPMAT-MIGR-003), que comparou o topiramato com o propranolol, foi observado um perfil de eficácia semelhante.

Estes resultados podem ser considerados suficientes para sustentar a indicação proposta. Esta indicação é apoiada pelas recomendações actuais do grupo de trabalho (2006) da Federação Europeia de Sociedades de Neurologia (*European Federation of Neurological Societies – EFNS*), onde o topiramato é considerado um medicamento profilático de primeira linha adequado para a enxaqueca, com base na evidência científica de ensaios clínicos e no consenso entre os especialistas da EFNS.

Nalguns países, o topiramato foi aprovado como medicamento profilático de segunda linha para a enxaqueca. O titular da AIM não concordou com a proposta, tendo indicado que em nenhum dos ensaios foi exigido aos doentes que tivessem uma experiência de utilização de medicamentos profiláticos para enxaqueca que tivesse falhado. É certo que os ensaios não foram estruturados especificamente para o recrutamento de doentes resistentes, apesar de serem disponibilizadas informações limitadas no que respeita ao tipo de doentes envolvidos nos ensaios (doentes sem experiência de tratamento vs. doentes resistentes/tratados anteriormente).

Após uma discussão exaustiva sobre a utilização do topiramato na profilaxia da enxaqueca, o CHMP considerou o seguinte texto aceitável:

“O topiramato é indicado para a profilaxia da enxaqueca em adultos após uma cuidadosa avaliação de possíveis opções de tratamento alternativas. O topiramato não se destina ao tratamento agudo.”

4.2 – Posologia

Monoterapia na epilepsia em crianças e adultos

No que respeita à posologia do topiramato, em geral, os programas de ajuste posológico na monoterapia e na terapêutica adjuvante da “Secção 4.2 Posologia” do RCM são coerentes nos RCM dos EM, embora haja diferenças quanto à utilização consoante o grupo etário.

O CHMP aprovou a utilização de uma dosagem recomendada para monoterapia de 100 – 200 mg/dia como dose inicial a atingir e uma dose máxima diária para monoterapia de 500 mg/dia em adultos. Aprovou também a dose inicial a atingir de 100 mg/dia, consoante a resposta clínica, em crianças de idade igual ou superior a 6 anos.

Terapêutica adjuvante na epilepsia em crianças e adultos

- Crises epilépticas parciais com ou sem generalização secundária, crises tónico-clónicas generalizadas primárias ou
- Crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut

O CHMP aprovou um intervalo posológico eficaz de 200-400 mg/dia para adultos. O ajuste incremental máximo da dose semanal foi corrigido para 50 mg/dia, em oposição a 100 mg/dia. O CHMP concordou com o seguinte texto para adultos:

“Adultos

A terapêutica deve ser iniciada com 25-50 mg, administrados à noite, durante uma semana. A utilização de doses iniciais inferiores foi comunicada, mas não foi estudada de uma forma sistemática. Subsequentemente, a dose deve ser aumentada em 25-50 mg/dia, com intervalos de uma ou duas semanas, e tomada em duas tomas divididas. Alguns doentes poderão obter eficácia com uma dose diária.

Em ensaios clínicos como terapêutica adjuvante, a dose mínima eficaz foi de 200 mg. A dose diária habitual corresponde a 200-400 mg, dividida em duas tomas.”

O CHMP aprovou a dose diária total recomendada de aproximadamente 5 - 9 mg/kg/dia, em duas doses divididas, como terapêutica adjuvante na população pediátrica (crianças com idade igual ou superior a 2 anos).

As recomendações posológicas a doentes com insuficiência renal foram indicadas. Não é recomendado nenhum ajuste posológico em idosos cuja função renal seja saudável. Foram igualmente fornecidas informações sobre a dosagem em doentes com insuficiência hepática.

Profilaxia da enxaqueca

O CHMP aprovou a titulação de dose sugerida de 25 mg/dia para uma semana, com incrementos semanais de 25 mg.

Não foram avaliados doentes pediátricos em nenhum dos estudos relativos à enxaqueca, pelo que não foram apresentadas reivindicações no que respeita à eficácia e à segurança.

4.3 - Contra-indicações

O CHMP não considerou necessária a contra-indicação da utilização do topiramato, para a **indicação de epilepsia**, na gravidez e em mulheres em idade fértil que não estejam a utilizar métodos de contraceção eficazes. Foi incluído uma advertência aviso adequada na secção 4.6 relativamente aos riscos do tratamento para a mãe e para o feto, bem como sobre os riscos do não tratamento da epilepsia durante a gravidez (consulte a secção 4.6 do RCM).

Foi incluída, nas secções 4.3 e 4.6 do RCM, uma contra-indicação relativa à utilização de topiramato, para a indicação profilaxia da enxaqueca, na gravidez e em mulheres em idade fértil que não estejam a utilizar métodos de contraceção eficazes.

4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização

As perturbações do humor/depressão, as tendências suicidas, a miopia aguda, o glaucoma de ângulo fechado secundário e a acidose metabólica foram incluídos e identificados como um risco importante no Plano de Gestão de Riscos (PGR). Foram também incluídas declarações de advertência que informam que o topiramato deve ser utilizado com precaução em doentes com patologias ou tratamentos que representem um factor de risco para o aparecimento de acidose metabólica e que qualquer história de afecções oculares em doentes deve ser considerada no tratamento com topiramato.

Tem sido observado que a perda de peso é uma questão pertinente no tratamento com topiramato nalguns doentes, pelo que foi incluída uma advertência que alerta para a necessidade de doentes sujeitos a tratamentos de longa duração com topiramato deverem ser pesados e monitorizados com regularidade no sentido de avaliar uma eventual perda contínua de peso.

Não ficou totalmente comprovado que o topiramato pode ter efeitos ao nível ósseo (além dos já descritos de acidose metabólica) e consequências no crescimento. A avaliação dos dados pediátricos está prevista para um futuro próximo. De momento, não parecem ser necessárias medidas adicionais.

O CHMP aceitou ainda a supressão de qualquer menção nas informações sobre o medicamento relativa à possibilidade de troca entre diferentes medicamentos com topiramato, em doentes individuais.

4.5 - Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Foram apresentados dados que suportam o texto proposto sobre as potenciais interações do topiramato com contraceptivos orais e a risperidona. Parece haver uma redução de todos os parâmetros medidos (C_{máx}, T_{máx} e AUC) no que respeita ao etinilestradiol associado à administração concomitante de topiramato no estudo da epilepsia. Foi incluída e aprovada pelo CHMP uma advertência adequada que informa que deve ser considerada a possibilidade de diminuição da eficácia contraceptiva e de aumento de hemorragias em doentes que tomem simultaneamente contraceptivos orais combinados e Topamax.

Não parece existir uma diferença estatisticamente significativa entre a concentração plasmática da risperidona, quando administrada concomitantemente com topiramato, tanto em pessoas saudáveis como em doentes com Perturbação Bipolar. O texto proposto para o RCM reflecte uma diferença não significativa na concentração observada e conclui, em conformidade, que não é provável que a interacção seja clinicamente significativa. Dado ter sido observado um aumento do número de eventos adversos (bem como dos EA que motivaram a interrupção do estudo) quando a risperidona e o topiramato são administrados concomitantemente, o texto desta subsecção foi sujeito a ligeiras alterações. O texto proposto nesta secção é considerado aceitável pelo CHMP.

Foi ainda incluída uma declaração relativa à interacção do topiramato com o hipericão nas Informações sobre o Medicamento.

4.6 - Gravidez e aleitamento

O titular da AIM forneceu uma análise da recolha de dados da base de dados de farmacovigilância da J&J PRD e os registos prospectivos de gravidez, que identificaram potenciais riscos para o feto em mulheres grávidas tratadas com topiramato. Apesar de uma análise da literatura apresentada pelo titular da AIM indicar que existe um potencial benefício na utilização de um tratamento profiláctico da enxaqueca em mulheres grávidas com enxaqueca, é justo afirmar que a grande maioria das enxaquecas melhora durante a gravidez, embora os números exactos dos estudos sejam variáveis. Nas mulheres em que é necessário o tratamento profiláctico da enxaqueca, é preferível um agente que não demonstre ser teratogénico, numa dose reduzida, em três espécies animais.

Os estudos que apresentam uma associação entre a ocorrência de hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia mais frequentemente em mulheres com enxaqueca não provam uma relação causal entre a enxaqueca e a pré-eclâmpsia ou hipertensão. Nenhum estudo mostrou que um bom controlo da enxaqueca evita a hipertensão gestacional ou a pré-eclâmpsia. Da mesma forma, também não foi provada a existência de ligação entre a enxaqueca e o acidente vascular cerebral isquémico. De momento, não existe evidência que mostre que a profilaxia para a enxaqueca durante a gravidez reduz o risco de AVC.

O CHMP considerou que a contra-indicação relativa à utilização de topiramato para a indicação de profilaxia da enxaqueca durante a gravidez e em mulheres em idade fértil sem contraceção adequada é justificada devido à demonstração de teratogenicidade do topiramato em três espécies animais e à disponibilidade de tratamentos profiláticos e agudos alternativos para a enxaqueca durante a gravidez que não demonstraram ser teratogénicos em três espécies animais.

Sempre que haja dados insuficientes relativos a seres humanos, mas exista evidência de risco em estudos em animais e disponibilidade de tratamentos alternativos mais seguros, é justificada a contra-indicação da utilização na gravidez. Tal como recomendado pelo CHMP, a contra-indicação da utilização do topiramato para a profilaxia da enxaqueca em mulheres grávidas ou em idade fértil sem uma contraceção adequada foi incluída pelo titular da AIM na indicação da profilaxia da enxaqueca.

5.3 - Dados de segurança pré-clínica

Integrado no pedido inicial, o titular da AIM submeteu um pacote não clínico completo que apoia o registo do medicamento, incluindo um pacote completo de relatórios de toxicologia reprodutiva. Não foram apresentados novos dados toxicológicos pelo titular da AIM que apoiem a utilização de topiramato, à excepção de um estudo de toxicidade oral em ratos juvenis.

Os estudos embriofetais mostram uma evidência clara do potencial teratogénico do topiramato. O facto de este efeito ter sido reproduzível e ter sido observado em três espécies, incluindo roedores e não roedores, sugere um risco potencial para seres humanos.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

O CHMP,

- considerando que o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,

- considerando que o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Topamax e denominações associadas (ver Anexo I).

ANNEX III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Nota: Esta versão do RCM, Rotulagem e Folheto Informativo é a versão válida na altura da Decisão da Comissão.

Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes de cada Estado Membro em ligação com o Estado Membro de Referência actualizarão conforme necessário a informação do produto. Como tal, este RCM, rotulagem e folheto informativo podem não necessariamente representar o texto actual.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos revestidos por película
TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos revestidos por película
TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg comprimidos revestidos por película
TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 200 mg comprimidos revestidos por película

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 15 mg cápsulas
TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg cápsulas
TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg cápsulas

[Ver anexo 1 – a ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película

Cápsulas

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Em monoterapia em doentes adultos, adolescentes e crianças de idade superior a 6 anos, com crises parciais com ou sem generalização secundária e crises tónico-clónicas primárias generalizadas.

Terapêutica adjuvante em crianças de idade igual ou superior a 2 anos, adolescentes e adultos com crises parciais com ou sem generalização secundária ou crises tónico-clónicas primárias generalizadas e para o tratamento de crises associadas ao síndrome de Lennox-Gastault.

O topiramato

é indicado para a profilaxia da enxaqueca, em adultos após avaliação cuidadosa de possíveis opções alternativas de tratamento. O topiramato não é indicado para tratamento agudo.

4.2. Posologia e modo de administração

Generalidades

Recomenda-se que a terapêutica seja iniciada com uma dose baixa seguida de uma titulação, até ser alcançada uma dose eficaz. A posologia e a taxa de titulação devem ser efectuadas de acordo com o resultado clínico.

TOPAMAX está disponível em comprimidos revestidos por película e cápsulas. Não se recomenda o fraccionamento dos comprimidos. As cápsulas destinam-se a ser administradas a doentes que não possam engolir os comprimidos, por exemplo crianças e idosos.

As cápsulas de TOPAMAX podem ser engolidas inteiras, ou abrindo cuidadosamente a cápsula e deitando todo conteúdo da cápsula numa pequena porção (colher de chá) de alimento mole. Esta mistura de alimento e medicamento deve ser engolida imediatamente e não mastigada. Não guarde a mistura para utilização futura.

Não é necessário monitorizar as concentrações plasmáticas de topiramato para otimizar a terapêutica com TOPAMAX. Em ocasiões raras, a associação de topiramato à fenitoína pode exigir um ajuste da dose de fenitoína para obter um resultado clínico favorável. A associação ou interrupção de fenitoína e carbamazepina em terapêutica adjuvante com TOPAMAX pode necessitar de ajuste da dose de TOPAMAX.

TOPAMAX pode ser tomado independentemente das refeições.

Em doentes com ou sem historial de convulsões ou epilepsia, fármacos anti-epiléticos incluindo o topiramato devem ser descontinuados gradualmente para minimizar o potencial de convulsões ou aumento da frequência destas. Em ensaios clínicos, as dosagens diárias foram diminuídas com intervalos semanais de 50-100 mg em adultos com epilepsia e 25-50 mg em adultos a receber topiramato com doses até 100 mg/dia para a profilaxia da enxaqueca. Em ensaios clínicos em pediatria, o topiramato foi gradualmente descontinuado durante um período de 2 a 8 semanas.

Monoterapia em epilepsia

Generalidades

Quando se suspende a administração concomitante de anti-epiléticos de forma a possibilitar a monoterapia com topiramato, deverão ser considerados os efeitos que poderão ocorrer no controlo das convulsões. A menos que aspectos de segurança exijam uma interrupção abrupta dos anti-epiléticos administrados concomitantemente, é recomendado uma redução gradual, de aproximadamente um terço do anti-epilético administrado em simultâneo, de duas em duas semanas.

Quando se suspendem medicamentos indutores enzimáticos, os níveis de topiramato aumentam. Se for clinicamente indicado, pode ser necessária uma diminuição na posologia de TOPAMAX.

Adultos

Quer a dose, quer a titulação devem ser avaliadas através da resposta clínica. A titulação deve ser iniciada com 25 mg, administrados à noite, durante uma semana. A dose pode ser aumentada em 25 ou 50 mg/dia, com intervalos de 1 ou 2 semanas, administrados em duas tomas. Se o doente não tolerar o regime de titulação, podem ser efectuados incrementos menores ou intervalos maiores entre cada aumento de dose.

A dose inicial recomendada para monoterapia com topiramato, em adultos, é de 100 mg/dia a 200 mg/dia, administrada em duas tomas. A dose máxima diária recomendada é de 500 mg/dia, também administrada em duas tomas. Alguns doentes com formas refractárias de epilepsia toleraram 1000 mg/dia de topiramato, em monoterapia. Estas recomendações posológicas aplicam-se a todos os adultos incluindo idosos, na ausência de doença renal subjacente.

População pediátrica (crianças com idade superior a 6 anos)

Quer a dose, quer a taxa de titulação em crianças devem ser avaliadas pelo resultado clínico. O tratamento de crianças de idade superior a 6 anos deve ser iniciado com 0,5 a 1 mg/kg/dia, administrados à noite, durante a primeira semana. Esta dose pode ser aumentada em 0,5 a 1 mg/kg/dia, administrada em duas tomas, com intervalos de 1 ou 2 semanas. Se a criança não é capaz de tolerar o regime de titulação, podem ser efectuados aumentos menores ou intervalos maiores entre cada aumento de dose.

A dose inicial recomendada para a monoterapia com topiramato em crianças de idade superior a 6 anos, é de 100 mg/dia dependendo do resultado clínico, (isto é, 2 mg/kg/dia em crianças entre os 6 e os 16 anos de idade).

Terapêutica adjuvante da epilepsia (crises parciais com ou sem generalização secundária, crises primárias generalizadas tónico-clónicas ou crises associadas ao síndrome de Lennox-Gastault)

Adultos

A terapêutica deve ser iniciada com 25 - 50 mg, administrados à noite, durante uma semana. Embora esteja descrita, a utilização de doses iniciais mais baixas não foi estudada sistematicamente. Posteriormente, a dose deve ser aumentada de 25 -50 mg/dia, em intervalos de tempo semanais ou quinzenais, sendo a dose administrada em duas tomas. Alguns doentes podem ser tratados com eficácia com uma dose única diária.

Em ensaios clínicos como terapêutica adjuvante, a dose de 200 mg foi a dose eficaz mais baixa . A dose diária habitual é de 200 - 400 mg, dividida em duas tomas.

Estas recomendações posológicas aplicam-se a todos os adultos incluindo idosos, na ausência de doença renal subjacente. (ver secção 4.4).

População pediátrica (crianças de idade igual ou superior a 2 anos)

A dose total diária recomendada de TOPAMAX (topiramato) como terapêutica adjuvante é de aproximadamente 5 a 9 mg/kg/dia, dividida em duas tomas. A titulação deve ser iniciada com 25 mg (ou menos, com base na variação de 1 a 3 mg/kg/dia) administrados à noite, durante a primeira semana. A dose deve ser aumentada semanalmente ou quinzenalmente, com aumentos de 1 a 3 mg/kg/dia, (administrados em duas tomas diárias), para obter uma resposta clínica óptima.

Doses diárias até 30 mg/kg/dia foram estudadas e foram geralmente bem toleradas.

Enxaqueca

Adultos

A dose total diária de topiramato recomendada para tratamento profilático da enxaqueca é de 100 mg/dia, divididos em duas tomas. A titulação deve ser iniciada com 25 mg, administrados à noite, durante 1 semana. A dose deve ser então aumentada em 25 mg diários, com intervalos de uma semana. Se o doente não suportar o regime de titulação, podem ser considerados intervalos maiores entre os ajustes de dose.

Alguns doentes podem sentir melhorias com uma dose diária total de 50 mg/dia. Os doentes tomaram uma dose total diária até 200 mg/dia. Esta dose pode ter benefícios em alguns doentes, no entanto, é aconselhada precaução devido ao aumento da incidência de efeitos indesejáveis.

População pediátrica

TOPAMAX (topiramato) não é recomendado no tratamento ou prevenção da enxaqueca em crianças devido a dados insuficientes sobre segurança e eficácia.

Recomendações gerais de posologia para TOPAMAX em populações especiais de doentes

Compromisso renal

O topiramato deve ser administrado com precaução em doentes com compromisso renal ($CL_{Cr} \leq 60$ ml/min), uma vez que a depuração plasmática e renal do topiramato estão diminuídas. Indivíduos com

compromisso renal conhecido podem necessitar de mais tempo para atingir o estado estacionário em cada dose.

Uma vez que o topiramato é removido do plasma por hemodiálise, deve ser administrado em doentes com insuficiência renal em estadio final, nos dias em que a hemodiálise é efectuada, uma dose suplementar de TOPAMAX igual ou aproximadamente iguala metade da dose habitualmente administrada de TOPAMAX. A dose suplementar deve ser administrada em doses divididas no início e no fim do procedimento de hemodiálise. Esta dose suplementar pode variar de acordo com o tipo de equipamento de diálise utilizado.

Compromisso hepático

O topiramato deve ser administrado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado a grave, uma vez que a depuração do topiramato está diminuída.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos desde que a sua função renal esteja intacta.

4.3. Contra-Indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

Na profilaxia da enxaqueca em mulheres em idade fértil se não estiverem a utilizar métodos contraceptivos eficazes.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Nas situações em que a descontinuação rápida de topiramato seja clinicamente necessária, é recomendado uma monitorização adequada (ver secção 4.2 para mais informações).

Assim como com outros fármacos anti-epiléticos, alguns doentes podem ter um aumento na frequência das crises ou de início de novos tipos de crises com topiramato. Este fenómeno pode ser a consequência de uma sobredosagem, de uma diminuição das concentrações plasmáticas de anti-epiléticos em utilização concomitante, da progressão da doença ou um efeito paradoxal.

Uma adequada hidratação durante o tratamento com topiramato é muito importante. A hidratação pode reduzir o risco de nefrolitíase (ver abaixo). Uma adequada hidratação, antes e durante actividades como o exercício físico ou a exposição a temperaturas elevadas, pode reduzir o risco de acontecimentos de reacções adversas relacionada com o calor (ver secção 4.8).

Perturbações do humor/Depressão

Foi observado um aumento de incidência de perturbações do humor e depressão durante o tratamento com topiramato.

Suicídio/Ideação suicida

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos anti-epiléticos, em várias indicações terapêuticas. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados de medicamentos anti-epiléticos, contra placebo, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. Não é ainda conhecido o mecanismo que explica esse risco e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um aumento do risco para o topiramato.

Em ensaios clínicos em dupla ocultação, os acontecimentos relacionados com suicídio (ARS) (ideação suicida, tentativa de suicídio e suicídio) ocorreram com frequências de 0,5% em doentes tratados com

topiramato (46 de 8652 doentes tratados) e com uma incidência quase três vezes superior aos doentes tratados com placebo (0,2%; 8 dos 4045 doentes tratados).

Como tal, os doentes devem ser monitorizados quanto aos sinais de ideação e comportamento suicida, devendo ser considerada a necessidade de tratamento mais adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados de saúde aos doentes) devem ser aconselhados a contactar o médico assim que surjam sinais de ideação e comportamento suicida.

Nefrolitíase

Em alguns doentes, especialmente naqueles com predisposição para nefrolitíase, o risco de formação de cálculos renais e de ocorrência de sinais e sintomas associados, tais como, cólica renal, dor lombar ou dor nos flancos, pode ser superior.

Os factores de risco para nefrolitíase incluem a formação prévia de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitíase e hipercalciúria. Nenhum destes factores de risco permite prever de forma fidedigna a formação de cálculos durante o tratamento com topiramato. Além disso, os doentes em tratamento com outros medicamentos associados ao risco de nefrolitíase podem estar sujeitos a um maior risco.

Função hepática diminuída

Em doentes com alteração da função hepática, recomenda-se precaução na administração de topiramato, pois pode estar reduzida a depuração deste fármaco.

Miopia aguda e glaucoma secundário do ângulo fechado

Um síndrome consistindo em miopia aguda e glaucoma secundário do ângulo fechado foi notificado em doentes tratados com topiramato. Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual e/ou dor ocular. As descobertas oculares incluem miopia, edema da câmara anterior, hiperemia ocular (vermelhidão) e aumento da pressão intraocular. A midríase pode estar ou não presente. Este síndrome pode estar associado com derrame supraciliar resultando no deslocamento anterior do cristalino e íris, com glaucoma secundário de ângulo fechado. Os sintomas ocorrem tipicamente dentro de um mês do início da terapêutica com topiramato. Em contraste com o glaucoma primário do ângulo fechado, que é raro em indivíduos com menos de 40 anos de idade, o glaucoma secundário do ângulo fechado associado a topiramato foi notificado em doentes em idade pediátrica, bem como em adultos. O tratamento inclui a interrupção de topiramato, tão rapidamente quanto possível e de acordo com a opinião do médico, e medidas adequadas para reduzir a pressão intraocular. Estas medidas geralmente resultam na diminuição da pressão intraocular.

Uma pressão intraocular elevada de qualquer etiologia, se não for tratada, pode dar origem a sequelas graves incluindo uma perda permanente da visão.

Deve ser efectuada uma avaliação do tratamento com topiramato em doentes com um historial de distúrbios visuais.

Acidose metabólica

A acidose metabólica hiperclorémica, “non-anion gap” (isto é, redução do bicarbonato sérico abaixo dos níveis normais de referência, na ausência de alcalose respiratória), está associada ao tratamento com topiramato. Esta redução do bicarbonato sérico deve-se ao efeito inibitório do topiramato na anidrase carbónica renal. Geralmente, a redução de bicarbonato ocorre no início do tratamento, podendo, no entanto, ocorrer em qualquer altura do tratamento. Estas reduções de bicarbonato são ligeiras a moderadas (com reduções médias de 4 mmol/l para doses de 100 mg/dia ou mais de topiramato, em adultos, e de aproximadamente 6 mg/Kg/dia, em doentes pediátricos). Raramente, os doentes apresentaram redução para valores inferiores a 10 mmol/l. Situações clínicas ou terapêuticas que predisponham a acidose, (tais como, doenças renais, alterações respiratórias severas, estados epiléticos, diarreia, cirurgia, dieta cetogénica, ou alguns medicamentos), podem ter um efeito aditivo à redução de bicarbonato provocada pelo topiramato.

A acidose metabólica crónica aumenta o risco de formação de cálculos renais e pode potencialmente levar a osteopenia.

A acidose metabólica crónica, em doentes pediátricos, pode reduzir as taxas de crescimento. O efeito do topiramato nas sequelas ósseas não foi estudado sistematicamente em populações pediátricas ou adultas.

De acordo com a situação clínica inicial, uma avaliação adequada, incluindo níveis plasmáticos de bicarbonato, é recomendada durante o tratamento com topiramato. Se a acidose metabólica se desenvolver e persistir, deve ser tida em consideração a redução da dose ou a interrupção do tratamento com topiramato (através de uma diminuição gradual da dose).

O topiramato deve ser utilizado com precaução em doentes cujas condições ou tratamentos sejam um factor de risco para o aparecimento de acidose metabólica.

Suplementação alimentar

Alguns doentes podem ter diminuição de peso durante o tratamento com o topiramato. É recomendado que os doentes em tratamento com o topiramato sejam monitorizados para a perda de peso. Deve ser considerada a administração de um suplemento alimentar ou aumento da ingestão de alimentos em doentes que percam peso, durante a administração do topiramato.

Intolerância à lactose

TOPAMAX contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Efeitos de TOPAMAX sobre outros medicamentos anti-epiléticos

A associação de TOPAMAX a outros medicamentos anti-epiléticos (fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico, fenobarbital, ou primidona) não afecta as suas concentrações plasmáticas no estado estacionário, excepto em doentes ocasionais em que a associação de TOPAMAX à fenitoína pode provocar uma elevação das concentrações plasmáticas desta. Isto deve-se possivelmente à inibição da isoforma duma enzima polimórfica específica (CYP2C19). Consequentemente, em qualquer doente em tratamento com fenitoína que apresente sinais ou sintomas de toxicidade, deve proceder-se à monitorização dos níveis de fenitoína.

Um estudo de interacção farmacocinética com doentes epiléticos indicou que a adição do topiramato à lamotrigina não teve efeito nas concentrações plasmáticas desta, para doses de topiramato de 100 a 400 mg/dia. Para além disso, não houve alteração das concentrações plasmáticas de topiramato durante e após a interrupção do tratamento com lamotrigina (dose média de 327 mg/dia).

O topiramato inibe a enzima CYP 2C19 e pode interferir com outras substâncias que são metabolizadas por esta enzima (por exemplo: diazepam, imipramina, moclobemida, proguanilo, omeprazol).

Efeitos de outros medicamentos anti-epiléticos sobre TOPAMAX

A fenitoína e a carbamazepina reduzem a concentração plasmática do topiramato. A associação ou interrupção do tratamento com fenitoína ou carbamazepina, à terapêutica com TOPAMAX, pode requerer o ajuste posológico deste último. Estas alterações devem ser efectuadas por avaliação do efeito clínico. A associação ou interrupção do tratamento com ácido valpróico não produz alterações clinicamente significativas nas concentrações plasmáticas de TOPAMAX pelo que, neste caso, não é

necessário proceder ao ajuste posológico de TOPAMAX. Os resultados destas interações estão resumidos no quadro seguinte:

FAE co-administrado TOPAMAX	Concentração do FAE	Concentração de
Fenitoína	↔**	↓
Carbamazepina (CBZ)	↔	↓
Ácido Valpróico	↔	↔
Lamotrigina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NE
Primidona	↔	NE

↔	= Sem efeito sobre a concentração plasmática (alteração ≤ 15%)
**	= Aumento das concentrações plasmáticas em casos isolados
↓	= Redução das concentrações plasmáticas
NE	= Não estudado
FAE	= Fármaco anti-epilético

Outras interações medicamentosas

Digoxina

Num estudo de dose única, a área sob a curva (AUC) da concentração plasmática da digoxina sérica diminui 12% devido à administração concomitante de TOPAMAX. Não foi estabelecida a relevância clínica desta observação. Quando se adiciona ou retira TOPAMAX a doentes em que foi instituída uma terapêutica com digoxina, deve prestar-se especial atenção à monitorização da digoxina sérica.

Depressores do Sistema Nervoso Central

A administração concomitante de TOPAMAX e álcool ou outros medicamentos depressores do Sistema Nervoso Central não foi avaliada em estudos clínicos. É recomendado que TOPAMAX não seja utilizado concomitantemente com álcool ou outros medicamentos depressores do Sistema Nervoso Central.

Hipericão (Hypericum perforatum)

Pode ser observada com a administração concomitante de topiramato e de Hipericão uma diminuição das concentrações plasmáticas resultando numa perda de eficácia. O potencial de interação não foi avaliado em estudos clínicos.

Contraceptivos orais

Num estudo de interação farmacocinética, em voluntárias saudáveis, a administração concomitante de um contraceptivo oral, constituído por 1 mg de noretindrona (NET) e 35 µg de etinilestradiol (EE) e TOPAMAX em doses de 50 a 200 mg/dia administrado na ausência de outros fármacos, não foi associado a alterações significativas de exposição (AUC) de qualquer componente do contraceptivo oral. Num outro estudo, a exposição de etinilestradiol diminuiu de forma estatisticamente significativa, para doses de 200, 400 e 800 mg/dia de topiramato (18%, 21% e 30%, respectivamente), quando administrado como terapêutica adjuvante a doentes epiléticos a tomar ácido valpróico. Em ambos os estudos, TOPAMAX (em doses de 50-200 mg/dia em voluntários saudáveis e 200-800 mg/dia em doentes epiléticos), não afectou a significativamente a exposição da NET. Apesar de existir uma diminuição da exposição ao EE, dependente da dose, para doses entre 200-800 mg/dia (em doentes epiléticos), não se registou alteração dependente da dose significativa na exposição ao EE, para doses entre 50-200 mg/dia (em voluntários saudáveis). O significado clínico das alterações não é conhecido.

A possibilidade de diminuição da eficácia do contraceptivo e do aumento da hemorragia de privação devem ser tidas em consideração, para doentes a tomar contraceptivos orais em associação com TOPAMAX. As doentes a tomar contraceptivos, contendo estrogénio devem comunicar ao médico quaisquer alterações nos respectivos padrões hemorrágicos. A eficácia dos contraceptivos pode diminuir mesmo na ausência de alteração dos padrões hemorrágicos.

Lítio

Em voluntários saudáveis, foi observada uma redução (de 18% da AUC) na exposição sistémica de lítio durante a administração concomitante de topiramato 200 mg/dia. Em doentes com perturbação bipolar, a farmacocinética do lítio não foi afectada durante o tratamento com topiramato 200 mg/dia. No entanto, foi observado um aumento (de 26% da AUC) na exposição sistémica ao lítio, após o tratamento com topiramato em doses até 600 mg/dia. Os níveis de lítio devem ser monitorizados quando co-administrado com topiramato.

Risperidona

Estudos de interacção fármaco-fármaco, conduzidos em condições de dose única em voluntários saudáveis e dose múltipla em doentes bipolares, obtiveram resultados semelhantes. Quando administrada concomitantemente com topiramato em doses crescentes de 100, 250 e 400 mg/dia, houve uma redução da exposição sistémica da risperidona (16% e 33% da AUC em estado estacionário para as doses de 250 e 400 mg/dia, respectivamente), quando esta foi administrada em doses que variaram entre 1 e 6 mg/dia. Contudo, diferenças na AUC da fracção activa total entre o tratamento com risperidona isolada e em associação com topiramato não foram estatisticamente significativas. Na fracção antipsicótica activa total (risperidona e 9-hidroxisperidona) foram observadas alterações mínimas da farmacocinética, não tendo sido observadas alterações para a 9-hidroxisperidona isolada. Não foram observadas alterações significativas na exposição sistémica da fracção activa total da risperidona ou do topiramato. Quando topiramato foi adicionado ao tratamento já existente com risperidona (1-6 mg/dia) foram notificados mais frequentemente acontecimentos adversos do que antes da introdução (90% e 54% respectivamente) do topiramato (250-400 mg/dia). Os acontecimentos adversos mais frequentemente notificados, quando topiramato foi adicionado ao tratamento com risperidona foram: sonolência (27% e 12%), parestesia (22% e 0%) e náuseas (18% e 9%, respectivamente).

Hidroclorotiazida (HCTZ)

Um estudo de interacção fármaco-fármaco em voluntários saudáveis avaliou a farmacocinética no estado estacionário da HCTZ (25 mg/dia) e do topiramato (96 mg de 12/12h), quando administrados isolada ou concomitantemente. Os resultados do estudo indicam que a $C_{máx}$ de topiramato aumentou 27% e a AUC aumentou 29%, quando a HCTZ foi adicionada ao topiramato. É desconhecido o significado clínico desta alteração. A adição de HCTZ ao tratamento com topiramato pode exigir um ajuste da dose de topiramato. A farmacocinética do estado estacionário da HCTZ não foi significativamente alterada com a administração do topiramato. Resultados laboratoriais indicaram uma redução do potássio sérico após a administração de topiramato e HCTZ. Esta redução é mais acentuada quando a administração de topiramato e HCTZ é concomitante.

Metformina

Foi realizado um estudo de interacção fármaco-fármaco, em voluntários saudáveis, para avaliar a farmacocinética no estado estacionário da metformina e do topiramato no plasma, quando a metformina era administrada isoladamente e concomitantemente com topiramato. Os resultados deste estudo mostraram que a média da $C_{máx}$ e da AUC_{0-12h} da metformina aumentaram em 18% e 25% respectivamente, enquanto que a CL/F média reduziu 20%, quando a metformina e o topiramato eram administrados simultaneamente. O topiramato não afectou a $T_{máx}$ da metformina. Não é claro o significado clínico do efeito do topiramato na farmacocinética da metformina. A depuração plasmática do topiramato oral parece ser reduzida quando administrada com a metformina. Desconhece-se a

extensão do efeito na depuração. Desconhece-se o significado clínico do efeito da metformina na farmacocinética do topiramato.

Quando TOPAMAX é associado ou retirado em doentes a receberem tratamento com metformina deverá haver precaução em relação à monitorização de rotina, para o controlo adequado da diabetes.

Pioglitazona

Um estudo de interacção fármaco-fármaco em voluntários saudáveis avaliou a farmacocinética no estado estacionário do topiramato e da pioglitazona, quando administrados isolados ou concomitantemente. Foi observada uma redução de 15% da $AUC_{\tau,ss}$ da pioglitazona, sem alteração da $C_{máx,ss}$. Este resultado não foi estatisticamente significativo. Por outro lado, foi observada uma diminuição do hidroximetabolito de 13% e 16% na $C_{máx,ss}$ e $AUC_{\tau,ss}$, respectivamente, assim como uma diminuição de 60% na $C_{máx}$ e $AUC_{\tau,ss}$ do cetometabolito activo. É desconhecido o significado clínico destes resultados. Quando TOPAMAX é administrado em simultâneo com a pioglitazona ou vice-versa, deve dar-se especial atenção à monitorização de rotina, para o controlo adequado da diabetes.

Gliburide

Um estudo de interacção fármaco-fármaco em doentes com diabetes tipo II avaliou a farmacocinética no estado estacionário do gliburide (5 mg/dia) e do topiramato (150 mg/dia), quando administrados isolados ou concomitantemente. Observou-se uma diminuição de 25% na AUC_{24} de gliburide, quando administrado com topiramato. A exposição sistémica dos metabolitos activos, 4-trans-hidroxigliburide (M1) e 3-cis-hidroxigliburide (M2), reduziu 13% e 15% respectivamente. A farmacocinética no estado estacionário do topiramato não foi afectada pela administração concomitante de gliburide.

Quando o topiramato é administrado em simultâneo com o gliburide ou vice-versa, deve dar-se especial atenção à monitorização de rotina para o controlo adequado da diabetes.

Outras formas de interacção

Substâncias que predisõem para nefrolitíase

Quando utilizado concomitantemente com outras substâncias que possam predispor para nefrolitíase, TOPAMAX pode aumentar o risco de nefrolitíase. Durante o tratamento com TOPAMAX devem ser evitadas estas substâncias, dado que podem criar um ambiente fisiológico que aumente o risco de formação de cálculos renais.

Ácido valpróico

A administração concomitante do topiramato e ácido valpróico está associada a hiperamoniémia com ou sem encefalopatia em doentes que toleraram estes medicamentos quando administrados isoladamente. Na maioria dos casos, os sinais e sintomas desaparecem com a descontinuação dos dois medicamentos. Esta reacção adversa não é devido a uma interacção farmacocinética. Não foi estabelecida a associação da hiperamoniémia com a terapêutica do topiramato em monoterapia ou concomitante com outro anti-epilético.

Outros estudos farmacocinéticos sobre interacções medicamentosas

Têm sido conduzidos estudos para avaliar o potencial farmacocinético da interacção medicamentosa entre o topiramato e outros medicamentos. As alterações na $C_{máx}$ ou na AUC , como resultado de interacções, estão resumidas abaixo. A segunda coluna (concentração do medicamento concomitante) descreve o que acontece à concentração do medicamento concomitante que se encontra na primeira coluna, com o topiramato. A terceira coluna (concentração do topiramato) descreve como a co-administração do fármaco da primeira coluna irá modificar a concentração do topiramato.

Resumo dos Resultados de Outros Estudos Farmacocinéticos sobre Interações Medicamentosas

Medicamento concomitante	Concentração concomitante do medicamento ^a	Concentração do topiramato ^a
Amitriptilina	↔ aumento de 20% na $C_{m\acute{a}x}$ e AUC no metabolito da nortriptilina	NE
Dihidroergotamina (Oral e Subcutâneo)	↔	↔
Haloperidol	↔ aumento de 31% na AUC do metabolito reduzido	NE
Propranolol	↔ aumento de 17% na $C_{m\acute{a}x}$ para o 4-OH propranolol (TPM 50 mg de 12/12h)	aumento de 9% e 16% na $C_{m\acute{a}x}$, aumento de 9%-17% na AUC (40 e 80 mg propranolol de 12/12h, respectivamente)
Sumatriptano (Oral e Subcutâneo)	↔	NE
Pizotifeno	↔	↔
Diltiazem	Diminuição de 25% na AUC do diltiazem e diminuição de 18% da DEA, e ↔ para o DEM*	20% increase in AUC
Venlafaxina	↔	↔
Flunarizina	Aumento de 16% na AUC (TPM 50 mg de 12/12h) ^b	↔

a Valores em % relativamente à alteração na média da $C_{m\acute{a}x}$ ou da AUC relativamente à monoterapia.

↔ = Sem efeitos na $C_{m\acute{a}x}$ e na AUC ($\leq 15\%$ de alteração) do composto precursor

NE = Não Estudado

*DEA = des acetilo diltiazem, DEM = N-dimetilo diltiazem

b Flunarizina aumento de 14% na AUC em indivíduos que tomam apenas flunarizina. Um aumento na exposição pode estar associado a uma acumulação durante o estabelecimento do estado estacionário.

4.6. Gravidez e Aleitamento

Topiramato é teratogénico em ratinhos, ratos e coelhos. Em ratos, o topiramato atravessa a barreira placentária.

Não existem estudos adequados e bem controlados sobre a utilização de TOPAMAX em mulheres grávidas.

Dados epidemiológicos sugerem que poderá haver uma associação entre a utilização de Topamax durante a gravidez e malformações congénitas (ex: defeitos craniofaciais, como por exemplo fissuras no lábio/palato, hipospádias e anomalias envolvendo vários sistemas). Tal tem sido notificado com topiramato em monoterapia e com topiramato incluído em regimes politerapêuticos. Estes dados devem ser interpretados com precaução, uma vez que é necessário ter mais informação para identificar um aumento dos riscos de malformações.

Para além disso, estes dados e outros estudos sugerem também que, comparado com a monoterapia, o tratamento com fármacos anti-epiléticos em politerapia poderá estar associado a um maior risco de malformações congénitas.

É recomendado que as mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo adequado.

Estudos em animais demonstraram a excreção do topiramato no leite. A excreção do topiramato no leite humano não foi avaliado em estudos controlados. Um número limitado de observações em doentes sugerem uma excreção extensa do topiramato no leite materno. Uma vez que existem inúmeros medicamentos excretados no leite materno, deve ser tomada uma decisão quanto à interrupção do aleitamento ou do tratamento com topiramato, tendo em consideração a importância do medicamento para a mãe (ver Secção 4.4).

Indicação na Epilepsia

Durante a gravidez, o topiramato deve ser prescrito após a mulher ser informada dos riscos conhecidos da epilepsia não controlada na gravidez e dos potenciais riscos do medicamento para o feto.

Indicação na profilaxia da enxaqueca

O topiramato é contra-indicado na gravidez e em mulheres em idade fértil que não estão a utilizar um método contraceptivo eficaz (ver secção 4.3 e 4.5 Interações com contraceptivos orais).

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Topiramato actua sobre o Sistema Nervoso Central e pode provocar sonolência, tonturas ou outros sintomas relacionados. Pode causar também perturbações visuais e/ou visão turva. Estas reacções adversas podem ser potencialmente perigosos em doentes que conduzam veículos ou utilizem máquinas, particularmente até ser estabelecida a experiência individual do doente com o medicamento.

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8. Efeitos Indesejáveis

A segurança do topiramato foi avaliada através de uma base de dados de estudos clínicos com 4.111 doentes (3.182 com topiramato e 929 com placebo) que participaram em 20 estudos em dupla ocultação e 2.847 doentes que participaram em 34 estudos abertos para o topiramato como terapêutica adjuvante nas crises primárias generalizadas tónico-clónicas, crises parciais, crises associadas ao síndrome de Lennox-Gastaut, monoterapia para uma epilepsia nova ou diagnosticada recentemente ou para a profilaxia da enxaqueca. A maioria das reacções adversas medicamentosas foram ligeiras a moderadas no que diz respeito à sua gravidade. Estas reacções adversas medicamentosas, identificadas nos ensaios clínicos e na fase de pós-comercialização (indicado por **), encontram-se descritas na tabela 1 abaixo de acordo com a sua incidência. As frequências atribuídas estão organizadas da seguinte forma:

Muito frequentes	$\geq 1/10$
Frequentes	$\geq 1/100$ e $<1/10$
Pouco frequentes	$\geq 1/1000$ e $<1/100$
Raros	$\geq 1/10\ 000$ e $<1/1000$
Desconhecido	não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis .

As reacções adversas medicamentosas (RAMs) mais comuns (com uma incidência $> 5\%$ e maior que as observadas com placebo em pelo menos uma indicação em estudos em dupla ocultação com topiramato): anorexia, diminuição do apetite, bradifrenia, depressão, alterações na linguagem, insónia, alteração na coordenação, alteração da atenção, tonturas, disartria, disgeusia, hipoestesia, letargia, alterações de memória, nistagno, parestesia, sonolência, tremor, diplopia, visão turva, diarreia, náuseas, fadiga, irritabilidade e perda de peso.

População pediátrica

As reacções adversas medicamentosas mais frequentes (≥ 2 vezes mais) nas crianças do que nos adultos em estudos em dupla ocultação incluem: diminuição do apetite, aumento do apetite, acidose hiperclorémica, hipocaliémia, comportamento anormal, agressão, apatia, insónia inicial, ideação suicida, alteração da atenção, letargia, doença do ritmo circadiano do sono, sono de má qualidade, aumento da lacrimação, bradicardia sinusal, mal-estar e alterações na marcha,

Entre as reacções adversas medicamentosas que apenas foram descritas em crianças e em estudos em dupla ocultação descrevem-se: eosinofilia, hiperactividade psicomotora, vertigens, vômitos, hipertermia, pirexia e dificuldade de aprendizagem.

Tabela 1: Reações Adversas Medicamentosas do Topiramato

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito Raros
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição de Peso	Aumento de peso*	Presença de cristais na urina, teste de marcha em linha recta com resultados anómalos, contagem de glóbulos brancos diminuída	Diminuição de Bicarbonato no sangue	
Cardiopatias			Bradycardia, bradicardia sinusal palpitações		
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia	Leucopénia, trombocitopénia, linfadenopatia, eosinofilia	Neutropénia*	
Doenças do sistema nervoso	parestesia, sonolência, tonturas	Distúrbios na atenção, alterações de memória, amnésia, alterações cognitivas, perturbações mentais, perturbações das capacidades psicomotoras, convulsões, alteração na coordenação, tremor, letargia, hipoestesia, nistagmo, disgeusia, perturbação do equilíbrio, disartria, tremor intencional, sedação	Nível reduzido de consciência, convulsões grande mal, defeito do campo visual, crises complexas parciais, distúrbio do discurso, hiperactividade psicomotora, síncope, perturbações sensoriais, ptialismo, hipersonia, afasia, discurso repetitivo, hipocinésia, discinésia, tonturas posturais, má qualidade do sono, sensação de queimadura, perda de sensações, parosmia, síndrome cerebelar, disastesia, hipogeusia, estupor,	Apraxia, alteração do ritmo circadiano do sono, hiperestesia, hiposmia, anosmia, tremor essencial, acinésia, não resposta ao estímulo	

			descordenação, aura, ageusia, disgrafia, disfasia, neuropatia periférica, pré- síncope, distonia, sensação de formigueiro		
Afecções oculares		Visão turva, diplopia, perturbações visuais	Acuidade visual reduzida, escotoma, miopia*, sensação anormal no olho*, olho seco, fotofobia, blefarospasmo, aumento da lacrimação, fotopsia, midriase, presbiopia	Cegueira unilateral, cegueira passageira, glaucoma, distúrbio na acomodação, alteração da percepção visual de profundidade, escotoma cintilante, edema da pálpebra*, cegueira nocturna, ambliopia	Glaucoma de ângulo fechado*, maculopatia*, distúrbios do movimento ocular*
Afecções do ouvido e do labirinto		Vertigem, zumbido, dor de ouvidos	Surdez, surdez unilateral, surdez neurosensorial, desconforto no ouvido, alteração na audição		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia, epistaxis, congestão nasal, rinorreia	Dispneia de esforço, hipersecreção do seio paranasal disfonia ,		
Doenças gastrointestinais	Náuseas diarreia,	Vômitos, obstipação, dor abdominal superior, dispepsia, dor abdominal, boca seca, desconforto gástrico, parestesia oral, gastrite, desconforto abdominal, ,	Pancreatite, flatulência, doença do refluxo gastroesofágico, dor abdominal inferior, hipoestesia oral, hemorragia gengival, distensão abdominal, desconforto epigástrico, sensibilidade		

		abdominal, hipersecreção salivar, , dor oral, mau hálito,glossodinia		
Doenças renais e urinárias	Nefrolitíase, polaciúria, disúria	Cálculos renais, incontinência urinária, hematúria, incontinência, urgência de micção, cólicas renais, dor renal	Cálculos ureterais, acidose tubular renal*	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia, erupção cutânea, prurido	Anidrose, hipoestesia facial, urticária, eritema, prurido generalizado, erupção macular, descoloração da pele, dermatite alérgica, inflamação da face	Síndrome de Stevens- Johnson*, eritema multiforme* odor da pele anormal, edema periorbital*, urticária localizada	Necrolise tóxica epidérmica *
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artrálgia, espasmos musculares, mialgia, fasciculação muscular, fraqueza muscular, dor musculoesquelética do peito	Inchaço da articulação*, rigidez muscular, dor lateral, fadiga muscular	Desconforto no membro*	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia, diminuição do apetite	Acidose metabólica, hipocaliémia, aumento do apetite, polidipsia	Acidose hiperclorêmica	
Infecções e infestações	Nasofaringite*			
Vasculopatias		Hipotensão, hipotensão ortostática, rubor, afrentamento	Fenómeno de Raynaud	

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Pirexia, astenia, irritabilidade, alterações na marcha, sentir-se anormal, mal-estar	Hipertermia, sede, doença do tipo gripal*, arrefecimento das extremidades, sensação de embriaguez, sensação de agitação	Edema da face calcinose
Circunstâncias sociais			Dificuldade na aprendizagem	
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade		Edema alérgico*, Edema conjuntivo *
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Disfunção erétil, Disfunção sexual	
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão	Bradifrenia, insónia, distúrbio na expressão, ansiedade, estado confusional, desorientação, agressão, alterações no humor, agitação, flutuações de humor, humor depressivo, cólera, comportamento anormal,	Ideação suicida, tentativa suicida, alucinação, distúrbio psicótico, alucinação auditiva, alucinação visual, apatia, perda de discurso espontâneo, perturbações do sono, labilidade afectiva, diminuição da libido, instabilidade motora, choro, disfemia, euforia, paranóia, perseverança, ataques de pânico, estado lacrimoso, distúrbio na leitura, insónia inicial, embotamento afectivo, pensamento anormal, perda da libido, ausência de interesse nas	Mania, anorgasmia, perturbação de pânico perturbações na excitação sexual, sensação de desespero*, orgasmo anormal, hipomania, sensação orgásmica diminuída

actividades da
vida diária,
insónia
intermédia,
distratibilidade,
despertar muito
cedo, reacção de
pânico, exaltado

* identificada como uma RAM durante os relatórios espontâneos de pós-comercialização. A sua frequência foi calculada através de dados dos ensaios clínicos.

4.9. Sobredosagem

Sinais e sintomas

Foram notificados casos de sobredosagem com topiramato. Os sinais e sintomas incluíram: convulsões, sonolência, perturbações do discurso, visão turva, diplopia, défice intelectual, letargia, coordenação anormal, estupor, hipotensão, dor abdominal, agitação, tonturas e depressão. As consequências clínicas não foram graves na maioria dos casos, mas foram notificadas mortes após sobredosagens com politerapia envolvendo topiramato.

A sobredosagem com topiramato pode causar acidose metabólica grave (ver secção 4.4).

Tratamento

Em caso de sobredosagem aguda do topiramato, se a ingestão for recente, deve esvaziar-se o estômago imediatamente por lavagem ou por indução de emese. O carvão activado mostrou absorver o topiramato *in vitro*. Deve ser efectuado um tratamento de suporte apropriado e o doente deve ser bem hidratado. A hemodiálise demonstrou ser um meio eficaz para a remoção do topiramato do organismo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.6. Sistema nervoso central. Antipilépticos e anticonvulsivantes
Código ATC: N03AX11

O topiramato é classificado como um monossacárido sulfamato-substituído. É desconhecido o mecanismo preciso pelo qual o topiramato exerce o seu efeito anticonvulsivante e na profilaxia da enxaqueca. Os estudos electrofisiológicos e bioquímicos em culturas de neurónios identificaram três propriedades farmacológicas, que podem contribuir para a eficácia anticonvulsivante do topiramato.

Os potenciais de acção eliciados repetidamente por uma despolarização prolongada dos neurónios foram bloqueados pelo topiramato de uma forma tempo-dependente, o que é sugestivo de um bloqueio dos canais de sódio estado-dependente. O topiramato aumenta a frequência com que os receptores GABA_A são activados pelo γ -aminobutirato (GABA) e aumenta a capacidade do GABA induzir o fluxo de iões cloreto para dentro dos neurónios, sugerindo que o topiramato potencia a actividade deste neurotransmissor inibitório.

Este efeito não foi bloqueado pelo flumazenil, um antagonista das benzodiazepinas, nem o topiramato aumentou a duração do tempo de abertura do canal, diferenciando o topiramato dos barbitúricos que modulam os receptores GABA_A.

Como o perfil anti-epiléptico do topiramato difere acentuadamente do das benzodiazepinas, pode modular um subtipo do receptor GABA_A insensível às benzodiazepinas. O topiramato antagoniza a capacidade do kainato em activar os receptores do aminoácido excitatório (glutamato), do subtipo

kainato/AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazole-4-ácido propiónico), mas não teve efeito aparente na actividade de N-metilo-D-aspartato (NMDA) nos receptores do subtipo NMDA. Estes efeitos do topiramato estavam dependentes da concentração num intervalo de 1 μ M a 200 μ M, com um mínimo de actividade de 1 μ M a 10 μ M.

Além disso, o topiramato inibe algumas isoenzimas da anidrase carbónica. Este efeito farmacológico é muito mais fraco do que o da acetazolamida, um conhecido inibidor da anidrase carbónica, e supõe-se que não constitui um dos principais componentes da actividade anti-epiléptica do topiramato.

Em estudos animais, o topiramato apresenta actividade anticonvulsivante nos testes de crises máximas por electrochoques (MES) em ratos e ratinhos e é eficaz em modelos de epilepsia de roedores, o qual inclui crises tónicas e ausência de crises no rato espontaneamente epiléptico (SER) e crises tónicas e clónicas induzidas nos ratos por inflamação da amígdala ou por isquémia global. O topiramato é apenas fracamente eficaz no bloqueio das crises clónicas induzidas pelo antagonista do receptor GABA_A, pentilinetetrazol.

Estudos realizados em ratinhos em que foi efectuada a administração em simultâneo do topiramato e carbamazepina ou fenobarbital, demonstraram actividade anticonvulsivante sinérgica, enquanto que a associação com a fenitoína mostrou actividade anticonvulsivante aditiva. Em ensaios clínicos na terapêutica adjuvante, bem controlados, não foi demonstrada nenhuma correlação entre os níveis plasmáticos de topiramato e a sua eficácia clínica. Em seres humanos, não se demonstrou qualquer evidência de tolerância.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

As formulações dos comprimidos e cápsulas são bioequivalentes.

O perfil farmacocinético de topiramato em comparação com outros fármacos anti-epilépticos demonstra uma longa semi-vida plasmática, farmacocinética linear, depuração predominantemente renal, ausência de ligação significativa às proteínas plasmáticas e ausência de metabolitos activos clinicamente relevantes.

O topiramato não é um indutor potente das enzimas metabolizadoras de fármacos e pode ser administrado independentemente das refeições, não sendo necessária monitorização das concentrações plasmáticas do topiramato. Em ensaios clínicos, não houve nenhuma relação consistente entre as concentrações plasmáticas e a eficácia ou acontecimentos adversos.

Absorção

O topiramato é bem absorvido, e de forma rápida. Após a administração por via oral de 100 mg de topiramato em voluntários saudáveis, atingiu-se uma média de concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) de 1,5 μ g/ml em 2 a 3 horas ($T_{máx}$).

Com base na radioactividade recuperada na urina, a extensão média da absorção numa dose de 100 mg por via oral de C¹⁴-topiramato foi de pelo menos 81%. A ingestão de alimentos não exerce um efeito clinicamente significativo sobre a biodisponibilidade do topiramato.

Distribuição

Geralmente 13-17% de topiramato liga-se às proteínas plasmáticas. Observou-se uma baixa capacidade de ligação do topiramato nos eritrócitos que são saturáveis para concentrações plasmáticas superiores a 4 μ g/ml. O volume de distribuição varia inversamente com a dose. O volume médio aparente de distribuição foi de 0,80 - 0,55 l/kg para uma dose única de 100 a 1200 mg. Foi detectado um efeito do sexo no volume de distribuição, com valores para o sexo feminino de cerca de 50% dos do sexo masculino. Este aspecto é atribuído à maior percentagem de gordura em mulheres, e não tem consequências clínicas.

Metabolismo

O topiramato não é extensamente metabolizado (~ 20%) nos voluntários saudáveis. O topiramato é metabolizado até 50% em doentes a receberem uma terapêutica anti-epilética concomitante com indutores conhecidos das enzimas metabolizadoras dos fármacos. Foram isolados seis metabolitos, formados por hidroxilação, hidrólise e glucuronidação, caracterizados e identificados a partir do plasma, urina e fezes de seres humanos. Cada metabolito representa menos de 3% da radioactividade total excretada após a administração de C¹⁴-topiramato. Foram testados dois metabolitos, que retiveram a maior parte da estrutura do topiramato, e verificou-se que possuíam pouca ou nenhuma actividade anticonvulsivante.

Eliminação

Em seres humanos, a principal via de eliminação do topiramato inalterado e dos seus metabolitos é a renal (pelo menos 81% da dose). Aproximadamente 66% da dose de C¹⁴ topiramato foi excretada na forma intacta na urina, em quatro dias. Após a administração de 50 mg e 100 mg de topiramato, duas vezes ao dia, a média da depuração renal foi de aproximadamente 18 ml/min e 17 ml/min, respectivamente. Existe evidência de reabsorção tubular renal do topiramato. Este facto é apoiado por estudos em ratos em que o topiramato foi administrado em associação com o probenecide e observou-se um aumento significativo na depuração renal. Em geral, no ser humano, a depuração plasmática é de aproximadamente 20 a 30 ml/min, após a administração oral.

O topiramato exhibe uma baixa variabilidade inter-individual nas concentrações plasmáticas e, conseqüentemente, tem uma farmacocinética previsível. A farmacocinética do topiramato é linear, com uma depuração plasmática permanecendo constante, e um aumento da área sob a curva da concentração plasmática proporcional à dose, para doses orais únicas compreendidas entre 100 e 400 mg em indivíduos saudáveis. Os doentes com função renal normal podem necessitar de 4 a 8 dias até atingirem concentrações plasmáticas no estado estacionário. A média da C_{máx} após a administração por via oral de doses múltiplas de 100 mg, duas vezes por dia, em indivíduos saudáveis, foi de 6,76 µg/ml. Após a administração de doses múltiplas de 50 mg e 100 mg de topiramato, duas vezes por dia, a semi-vida de eliminação plasmática média foi de aproximadamente 21 horas.

A administração simultânea de doses múltiplas de topiramato, 100 mg a 400 mg, duas vezes por dia, com fenitoína ou carbamazepina demonstra um aumento proporcional à dose nas concentrações plasmáticas do topiramato.

A depuração plasmática e renal do topiramato sofre uma redução nos doentes com compromisso renal (CL_{cr} ≤ 60 ml/min), e a depuração plasmática encontra-se reduzida nos doentes renais em estadio terminal. Como resultado, são esperadas concentrações plasmáticas mais elevadas no estado estacionário para uma dose determinada em doentes com compromisso renal, comparativamente a doentes com função renal normal. O topiramato é removido eficazmente a partir do plasma por hemodiálise.

A depuração plasmática do topiramato está reduzida nos doentes com compromisso hepático moderado a grave.

A depuração plasmática do topiramato mantém-se inalterada nos idosos, na ausência de doença renal subjacente.

População Pediátrica (farmacocinética em crianças até 12 anos de idade)

A farmacocinética do topiramato em crianças, como nos adultos, em terapêutica adjuvante, é linear, com depuração independente da dose, e as concentrações plasmáticas no estado estacionário aumentando proporcionalmente à dose. No entanto, as crianças têm uma maior depuração e uma semi-vida de eliminação mais curta. Conseqüentemente, em crianças, as concentrações plasmáticas do topiramato para a mesma dose em mg/kg deve ser mais baixa comparativamente aos adultos. Como nos adultos, os fármacos anti-epiléticos indutores das enzimas hepáticas diminuem as concentrações plasmáticas no estado estacionário.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Em estudos não clínicos de fertilidade, apesar da toxicidade materna e paterna em doses tão baixas como 8 mg/kg/dia, não se observou nenhum efeito na fertilidade, nos ratos machos ou fêmeas, com doses até 100 mg/dia.

Em estudos pré-clínicos, o topiramato demonstrou ser teratogénico nas espécies estudadas (ratinho, ratos e coelhos). No ratinho, o peso dos fetos e a ossificação do esqueleto sofreram uma redução com a dose de 500 mg/kg/dia, juntamente com toxicidade materna. Os números de malformações fetais em ratinhos aumentaram em todos os grupos tratados com o fármaco (20, 100 e 500 mg/kg/dia).

Em ratos, a toxicidade materna e toxicidade embrionária/fetal relacionada com a dose (redução no peso fetal e/ou ossificação do esqueleto) foi observada em doses até 20 mg/kg/dia, com efeitos teratogénicos (defeitos nos membros inferiores e dos dedos) com doses igual ou superiores a 400 mg/kg/dia. Em coelhos, a toxicidade materna relacionada com a dose foi observada em doses a partir de 10 mg/kg/dia, com toxicidade embrionária/fetal (aumento de letalidade) a partir de 35 mg/kg/dia, e efeitos teratogénicos (malformações nas costelas e vértebras) com doses de 120 mg/kg/dia.

Os efeitos teratogénicos observados nos ratos e coelhos foram semelhantes aos verificados com os inibidores da anidrase carbónica, não tendo estado associados a malformações nos seres humanos. Os efeitos no crescimento foram igualmente evidenciados por pesos mais baixos à nascença e durante o aleitamento para os recém-nascidos de ratos-fêmea que receberam 20 ou 100 mg/kg/dia durante a gestação e o aleitamento. Em ratos, o topiramato atravessa a barreira placentária.

Em ratos juvenis, a administração oral diária do topiramato em doses até 300 mg/kg/dia, durante o período de desenvolvimento correspondente à primeira infância, infância e adolescência resultou em toxicidades semelhantes às dos animais adultos (diminuição no consumo de alimentos com diminuição no ganho do peso corporal, hipertrofia hepatocelular centrolobular). Não surgiram efeitos relevantes no crescimento dos ossos longos (tíbia) ou na densidade mineral dos ossos (fémur), pré-desmame e desenvolvimento reprodutivo, desenvolvimento neurológico (incluindo avaliações da memória e aprendizagem), no acto sexual e fertilidade ou nos parâmetros de histerotomia.

Numa bateria de testes de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo*, o topiramato não revelou potencial genotóxico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

[a ser completado nacionalmente]

6.2. Incompatibilidades

[a ser completado nacionalmente]

6.3. Prazo de validade

[a ser completado nacionalmente]

6.4. Precauções especiais de conservação

[a ser completado nacionalmente]

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

[a ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I – a ser completado nacionalmente]

[{Nome e morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>]

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[a ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[a ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[a ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem para blisters alu/alu

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos revestidos por película.
[Ver anexo I – a ser completado nacionalmente]
topiramato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de tomar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos revestidos por película.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister Alu/Alu

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE VIA

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
topiramato

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome}

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem para blisters alumínio/alumínio

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos revestidos por película.
[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]
topiramato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de tomar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[a ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos revestidos por película.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister Alu/Alu

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE VIA

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos revestidos por película.
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
topiramato

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome}

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Cartonagem para blisters Alu/Alu****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg comprimidos revestidos por película.
[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]
topiramato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película.
[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de tomar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg comprimidos revestidos por película.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister Alu/Alu

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE VIA

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg comprimidos revestidos por película.
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
topiramato

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome}

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Cartonagem para blisters Alu/Alu****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 200 mg comprimidos revestidos por película.
[Ver anexo I – a ser completado nacionalmente]
topiramato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película.
[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de tomar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 200 mg comprimidos revestidos por película.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister Alumínio/Alumínio

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE VIA

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 200 mg comprimidos revestidos por película.
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
topiramato

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome}

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem para o frasco de plástico

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
topiramato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

20 comprimidos revestidos por película com excicante
28 comprimidos revestidos por película com excicante
50 comprimidos revestidos por película com excicante
56 comprimidos revestidos por película com excicante
60 comprimidos revestidos por película com excicante
100 comprimidos revestidos por película com excicante

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de tomar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos revestidos por película.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco de plástico

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
topiramato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

20 comprimidos revestidos por película com excicante
28 comprimidos revestidos por película com excicante
50 comprimidos revestidos por película com excicante
56 comprimidos revestidos por película com excicante
60 comprimidos revestidos por película com excicante
100 comprimidos revestidos por película com excicante

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de tomar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Cartonagem para o frasco de plástico****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
topiramato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

20 comprimidos revestidos por película com excicante
28 comprimidos revestidos por película com excicante
50 comprimidos revestidos por película com excicante
56 comprimidos revestidos por película com excicante
60 comprimidos revestidos por película com excicante
100 comprimidos revestidos por película com excicante

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de tomar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos revestidos por película.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco de plástico

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos revestidos.
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
topiramato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

20 comprimidos revestidos por película com excicante
28 comprimidos revestidos por película com excicante
50 comprimidos revestidos por película com excicante
56 comprimidos revestidos por película com excicante
60 comprimidos revestidos por película com excicante
100 comprimidos revestidos por película com excicante

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de tomar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Cartonagem para o frasco de plástico****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
topiramato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

20 comprimidos revestidos por película com excicante
28 comprimidos revestidos por película com excicante
50 comprimidos revestidos por película com excicante
56 comprimidos revestidos por película com excicante
60 comprimidos revestidos por película com excicante
100 comprimidos revestidos por película com excicante

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de tomar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg comprimidos revestidos por película.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco de plástico

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg comprimidos revestidos.
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
topiramato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

20 comprimidos revestidos por película com excicante
28 comprimidos revestidos por película com excicante
50 comprimidos revestidos por película com excicante
56 comprimidos revestidos por película com excicante
60 comprimidos revestidos por película com excicante
100 comprimidos revestidos por película com excicante

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de tomar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Cartonagem para o frasco de plástico****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 200 mg comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
topiramato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

20 comprimidos revestidos por película com excicante
28 comprimidos revestidos por película com excicante
50 comprimidos revestidos por película com excicante
56 comprimidos revestidos por película com excicante
60 comprimidos revestidos por película com excicante
100 comprimidos revestidos por película com excicante

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de tomar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 200 mg comprimidos revestidos por película.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco de plástico

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 200 mg comprimidos revestidos.
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
topiramato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

20 comprimidos revestidos por película com excicante
28 comprimidos revestidos por película com excicante
50 comprimidos revestidos por película com excicante
56 comprimidos revestidos por película com excicante
60 comprimidos revestidos por película com excicante
100 comprimidos revestidos por película com excicante

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de tomar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem para frasco de plástico

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 15 mg cápsulas
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
topiramato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

20 cápsulas
28 cápsulas
50 cápsulas
60 cápsulas
100 cápsulas

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de tomar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 15 mg cápsulas

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco de plástico

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 15 mg cápsulas
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
topiramato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

20 cápsulas
28 cápsulas
50 cápsulas
60 cápsulas
100 cápsulas

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de tomar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem para frasco de plástico

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg cápsulas
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
topiramato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

20 cápsulas
28 cápsulas
50 cápsulas
60 cápsulas
100 cápsulas

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de tomar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg cápsulas.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco de plástico

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg cápsulas

topiramato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

20 cápsulas
28 cápsulas
50 cápsulas
60 cápsulas
100 cápsulas

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de tomar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem para frasco de plástico

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg cápsulas
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
topiramato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

20 cápsulas
28 cápsulas
50 cápsulas
60 cápsulas
100 cápsulas

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de tomar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg cápsulas.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco de plástico

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg cápsulas
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
topiramato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

20 cápsulas
28 cápsulas
50 cápsulas
60 cápsulas
100 cápsulas

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de tomar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Não aplicável.

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) **25, 50, 100 e 200 mg comprimidos revestidos**

TOPAMAX e nomes associados (ver Anexo I) **15, 25, 50 mg cápsulas**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Topiramato

Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é **TOPAMAX** e para que é utilizado
2. Antes de tomar **TOPAMAX**
3. Como tomar **TOPAMAX**
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar **TOPAMAX**
6. Outras informações

1. O QUE É **TOPAMAX** E PARA QUE É UTILIZADO

TOPAMAX pertence a um grupo de medicamentos denominado “medicamentos anti-epiléticos”. É utilizado em:

- monoterapia no tratamento de convulsões em adultos e crianças com idade superior a 6 anos.
- terapêutica adjuvante no tratamento de convulsões para adultos e crianças, de idade igual ou superior a 2 anos.
- para prevenir enxaquecas em adultos.

2. ANTES DE TOMAR **TOPAMAX**

Não tome TOPAMAX

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao topiramato ou a qualquer outro componente de **TOPAMAX** (descritos na secção 6).
- na prevenção da enxaqueca, se está grávida ou poderá ficar mas não está a utilizar contraceção eficaz (para mais informações, ver secção “gravidez e aleitamento”).

Se não tem a certeza se a situação acima se aplica a si, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar **TOPAMAX**.

Tome especial cuidado com TOPAMAX

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar **TOPAMAX** se:

- tem problemas nos rins, especialmente pedras nos rins ou se faz diálise;
- tem historial de alterações sanguíneas e de fluido corporal (acidose metabólica);
- tem problemas de fígado;
- tem problemas nos olhos, especialmente glaucoma;
- tem problemas de crescimento;
- está a efectuar uma dieta altamente calórica (dieta cetogénica).

Se não tem a certeza se algum dos pontos acima mencionados se aplica a si, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar TOPAMAX.

É importante que não pare de tomar o seu medicamento sem consultar primeiro o seu médico.

Deve de igual modo falar primeiro com o seu médico antes de tomar qualquer medicamento contendo topiramato que não o TOPAMAX.

Pode vir a perder peso ao tomar TOPAMAX, por isso, o seu peso deve ser verificado regularmente enquanto estiver a tomar este medicamento. Se estiver a perder demasiado peso ou se a criança não estiver a ganhar peso suficiente, consulte o seu médico.

Um pequeno número de pessoas que iniciaram tratamento com anti-epiléticos como TOPAMAX, apresentaram pensamentos de auto-agressão e suicídio. Se a qualquer momento tiver estes pensamentos deve consultar imediatamente o seu médico.

Ao tomar TOPAMAX com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, vitaminas ou medicamento à base de plantas. TOPAMAX e alguns medicamentos podem interagir entre si. Por vezes, a dose de TOPAMAX ou de outro medicamento que está a tomar, poderá ter de ser ajustada.

Diga ao seu médico ou farmacêutico se está especialmente a tomar:

- outros medicamentos que podem comprometer ou reduzir o seu pensamento, concentração ou coordenação muscular (isto é, medicamentos depressores do sistema nervoso central, tais como relaxantes musculares e sedativos);
- pílulas contraceptivas. TOPAMAX pode diminuir a eficácia da sua pílula.

Consulte o seu médico caso tenha alterações na sua hemorragia menstrual enquanto estiver a tomar a pílula contraceptiva e TOPAMAX.

Guarde consigo uma lista de todos os medicamentos que toma. Mostre essa lista ao seu médico ou farmacêutico antes de tomar TOPAMAX.

Outros medicamentos que deverá informar o seu médico ou farmacêutico incluem medicamentos anti-epiléticos, risperidona, lítio, hidroclorotiazida, metformina, pioglitazona, gliburide, amitriptilina, propranolol, diltiazem, venlafaxina, flunarizina.

Se não tem a certeza se algum dos pontos acima mencionados se aplica a si, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar TOPAMAX.

Ao tomar TOPAMAX com alimentos e bebidas

Pode tomar TOPAMAX com ou sem alimentos. Durante o tratamento com TOPAMAX beba uma grande quantidade de fluidos durante o dia para prevenir pedras nos rins enquanto estiver a tomar TOPAMAX. Deve evitar beber álcool enquanto estiver a tomar TOPAMAX.

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico antes de tomar TOPAMAX se está grávida, a tentar engravidar ou a amamentar. O seu médico decidirá se pode tomar TOPAMAX. Tal como outros medicamentos anti-epiléticos, existe um risco de causar dano ao feto se TOPAMAX é tomado durante a gravidez. Certifique-se que está bem informada acerca dos riscos e benefícios de tomar TOPAMAX para a epilepsia durante a gravidez.

Não deve tomar TOPAMAX para a prevenção da enxaqueca se está grávida ou pode estar grávida e não está a utilizar contraceção eficaz.

As mães que amamentam enquanto estão a tomar TOPAMAX devem dizer ao seu médico assim que notarem algo fora do normal com a criança.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Durante o tratamento com TOPAMAX pode ocorrer tonturas, cansaço e problemas na visão . Não conduza ou utilize ferramentas ou máquinas sem consultar o seu médico primeiro.

Informações importantes sobre alguns componentes de TOPAMAX

[A ser completado nacionalmente]

3. COMO TOMAR TOPAMAX

Tome TOPAMAX sempre de acordo com as indicações do seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- Tome TOPAMAX exactamente como o seu médico lhe indicou. O seu médico irá normalmente iniciar o seu tratamento com uma dose mais baixa de TOPAMAX que depois é aumentada lentamente, até atingir a dose mais adequada.
- TOPAMAX comprimidos devem ser engolidos inteiros. Evite mastigar os comprimidos uma vez que podem ter um sabor amargo.
- TOPAMAX cápsulas podem ser engolidas inteiras ou podem ser abertas e o seu conteúdo deitado numa colher de chá com alimento mole de qualquer tipo, como por exemplo, compota de maçã, leite-creme, gelado, papas, pudim ou iogurte. Beba líquidos imediatamente a seguir para assegurar que toda a mistura alimento/medicamento é engolida.
- Segure a cápsula virada para cima de forma a ler a inscrição “TOP”
- Cuidadosamente rode a porção mais clara da cápsula. É mais fácil fazer esta operação sobre a pequena porção de alimento mole onde misturará os grânulos do conteúdo das cápsulas.
- Espalhe todo o conteúdo da cápsula sob a porção de alimento mole, certificando-se que a todo o conteúdo é transferido para o alimento.
- Certifique-se que engole imediatamente a porção de alimento mole. Deve evitar mastigar. Para assegurar que todo o alimento é engolido, beba líquidos imediatamente.
- Nunca guarde a mistura de alimento/medicamento para utilização futura.
- TOPAMAX pode ser tomado antes, durante, ou após a refeição. Enquanto estiver a tomar TOPAMAX, beba muitos líquidos durante o dia para prevenir pedras nos rins.

Se tomar mais TOPAMAX do que deveria

- Consulte o seu médico imediatamente. Leve consigo a embalagem.
- Pode sentir sonolência ou cansaço ou ter movimentos anormais do corpo, dificuldade em manter-se em pé e andar, sentir-se tonto devido a uma tensão arterial baixa, ou ter um batimento cardíaco anormal ou ataques.

Pode ocorrer sobredosagem se estiver a tomar outros medicamentos em associação com TOPAMAX.

Caso se tenha esquecido de tomar TOPAMAX

- Se verificou que se esqueceu de tomar uma dose, tome essa dose assim que se lembrar. Contudo, se está quase na hora da próxima dose, essa dose deve ser omitida e o tratamento deverá continuar como habitualmente. Se foram omitidas duas ou mais doses, contacte o seu médico.
- Não tome uma dose a dobrar (duas doses ao mesmo tempo) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar TOPAMAX

Não pare de tomar este medicamento a não ser que o seu médico o tenha indicado. Os seus sintomas podem voltar. Se o seu médico decidir parar esta medicação, a dose deve diminuir gradualmente durante alguns dias.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, consulte o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos **TOPAMAX** pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A frequência dos efeitos secundários possíveis listados abaixo é definida da seguinte forma:

- muito frequentes (afectam mais de 1 utilizador em cada 10)
- frequentes (afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100)
- pouco frequentes (afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000)
- raros (afectam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000)
- muito raros (afectam menos de 1 utilizador em cada 10.000)
- desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Efeitos secundários muito frequentes incluem:

- Perda de peso
- Sensação de formigueiro nos braços e pernas
- Sonolência
- Tonturas
- Diarreia
- Náuseas
- Corrimento nasal, nariz entupido e dor de garganta
- Cansaço
- Depressão

Efeitos secundários frequentes incluem:

- Variações de humor ou comportamento, incluindo raiva, nervosismo e tristeza

- Aumento de peso
- Diminuição ou perda de apetite
- Número reduzido das células vermelhas
- Alterações no pensamento e grau de alerta, tal como confusão, problemas na concentração, memória ou pensamento lento
- Discurso pouco claro
- Descoordenação ou problemas na marcha
- Tremor involuntário dos braços, mãos e pés
- Reduzido sentido do tacto ou sensação
- Movimento involuntário dos olhos
- Sentido do gosto alterado
- Perturbações visuais, visão turva, visão dupla
- Som agudo e constante no ouvido
- Dor de ouvidos
- Falta de ar
- Sangrar do nariz
- Vômitos
- Prisão de ventre
- Dor de estômago
- Indigestão
- Boca seca
- Formigueiro ou entorpecimento da boca
- Pedras nos rins
- Vontade de urinar com frequência
- Dor ao urinar
- Queda de cabelo
- Erupção na pele e/ ou comichão
- Dor na articulação
- Espasmos, contracções ou fraqueza muscular
- Dor no peito
- Febre
- Perda de força
- Sensação geral de mal-estar
- Reacção alérgica

Efeitos secundários pouco frequentes incluem:

- Cristais na urina
- Contagem de células sanguíneas anormal, incluindo diminuição do número de glóbulos brancos ou de plaquetas ou aumento do número de eosinófilos
- Batimento cardíaco anormal ou diminuição do batimento cardíaco
- Glândulas do pescoço, axilas e virilhas, inchadas
- Aumento das convulsões
- Problemas na comunicação verbal
- Ptialismo
- Inquietação ou aumento da actividade física e mental
- Perda de consciência
- Desmaio
- Movimentos lentos ou diminuídos
- Alterações ou má qualidade do sono.
- Compromisso ou sentido do olfacto alterado
- Problemas ao escrever à mão
- Sensação de movimentos por baixo da pele

- Problemas nos olhos tais como, olho seco, sensibilidade à luz, contracções involuntárias, lacrimejo e diminuição da visão
- Diminuição ou perda da audição
- Rouquidão
- Inflamação do pâncreas
- Gases
- Azia
- Falta de sensibilidade ao toque na boca
- Hemorragia nas gengivas
- Sensação de enfartamento ou inchaço
- Dor ou sensação de queimadura na boca
- Mau hálito
- Incontinência urinária e/ou fecal
- Urgência na micção
- Dor na zona dos rins e/ou bexiga causada por pedras nos rins
- **Diminuição ou perda de transpiração**
- Descoloração da pele
- Inchaço na pele localizado
- Inchaço da face
- Inchaço das articulações
- Rigidez músculoquelética
- **Aumento** dos níveis de acidez no sangue
- Diminuição dos níveis de potássio no sangue
- Aumento do apetite
- Aumento da sede e ingestão anormal de grandes quantidades de líquidos
- Pressão arterial baixa ou diminuição da pressão arterial quando se levanta
- Afrontamentos
- Doença do tipo gripal
- Arrefecimento das extremidades (p. ex. mãos e face)
- Dificuldades na aprendizagem
- Distúrbios na função sexual (disfunção erétil, perda da libido)
- Alucinações
- Diminuição da comunicação verbal

Efeitos secundários raros incluem:

- Sensibilidade cutânea aumentada
- Sentido do olfacto comprometido
- **Glaucoma, definido como uma obstrução na drenagem de líquido no olho causando aumento da pressão ocular, dor e diminuição da visão**
- Acidose tubular renal
- Reactividade grave da pele, tal como Síndrome de Steven-Johnson, uma dermatose fatal em que a camada superior da pele se separa da camada inferior, e eritema multiforme, uma condição que se caracteriza pela presença de manchas vermelhas com relevo que podem formar bolhas.
- Odor
- Inchaço nos tecidos perto do olho
- Síndrome de Raynaud. Uma perturbação que afecta os vasos sanguíneos dos dedos das mãos e pés e orelhas e que causam dor e sensibilidade ao frio.
- Calcificação dos tecidos (calcinose)

Efeitos secundários de frequência desconhecida:

- Maculopatia, uma doença da mácula, pequeno ponto na retina onde a visão é mais nítida. Deve consultar o seu médico se notar alteração ou diminuição da sua visão.

- Inchaço da conjuntiva do olho.
- Necrose tóxica epidérmica, que é a forma mais severa do Síndrome de Steven-Johnson (ver pouco frequentes).

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR TOPAMAX

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize TOPAMAX após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

[A ser completado nacionalmente]

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de TOPAMAX

A substância activa é o topiramato.

- Cada comprimido revestido de TOPAMAX contém 25, 50, 100, 200 mg de topiramato.
- Cada cápsula de TOPAMAX contém 15, 25, 50 mg de topiramato.

- Os outros componentes de TOPAMAX estão indicados abaixo.

[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspecto de TOPAMAX e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

<{Nome do Estado Membro}> <{Nome do medicamento}>

<{Nome do Estado Membro}> <{Nome do medicamento}>

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/YYYY}

[A ser completado nacionalmente]