

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE, FORMELE FARMACEUTICE, CONCENTRAȚIILE
PRODUSELOR MEDICAMENTOASE, CĂILE DE ADMINISTRARE, DEȚINĂTORII
AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN CADRUL STATELOR MEMBRE**

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Austria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Viena, Austria	Topamax 100 mg – Filmdabletten	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Austria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Viena, Austria	Topamax 200 mg - Filmdabletten	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Austria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Viena, Austria	Topamax 25 mg - Filmdabletten	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Austria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Viena, Austria	Topamax 50 mg - Filmdabletten	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Austria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Viena, Austria	Topamax 15 mg - Granulat in Kapseln	15 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală
Austria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Viena, Austria	Topamax 25 mg - Granulat in Kapseln	25 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală
Austria	Janssen-Cilag Pharma GmbH - Pfarrgasse 75 A-1232 Viena, Austria	Topamax 50 mg - Granulat in Kapseln	50 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală
Belgia	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgia	Topamax 15mg harde capsules	15 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Belgia	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgia	Topamax 25mg harde capsules	25 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Belgia	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgia	Topamax 50mg harde capsules	50 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Belgia	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgia	Topamax 100mg tabletten	100 miligrame	Comprimat	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Belgia	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgia	Topamax 200mg tabletten	200 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Belgia	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgia	Topamax 25mg tabletten	25 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Belgia	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgia	Topamax 50mg tabletten	50 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Bulgaria	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX	15 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Bulgaria	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX	25 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Bulgaria	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX	100 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Bulgaria	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX	25 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Bulgaria	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000	TOPAMAX	50 miligrame	Comprimat	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	Ljubljana, Slovenia				
Cipru	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	TOPAMAX 100 mg tabs	100 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Cipru	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	TOPAMAX 200 mg tabs	200 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Cipru	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	TOPAMAX 25 mg tabs	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Cipru	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	TOPAMAX 50 mg tabs	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Cipru	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	TOPAMAX 15 mg Sprinkles	15 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală
Cipru	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	TOPAMAX 25 mg Sprinkles	25 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală
Cipru	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	TOPAMAX 50 mg Sprinkles	50 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală
Republica Cehă	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praga 5	Topamax 100 mg	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Republica Cehă	Janssen-Cilag s.r.o – CZ	Topamax 25 mg	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	Karla Engliše 3201/6 150 00 Praga 5				
Republica Cehă	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praga 5	Topamax 50 mg	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Republica Cehă	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praga 5	Topamax 15 mg	15 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Republica Cehă	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praga 5	Topamax 25 mg	25 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Danemarca	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Danemarca	Topimax	15 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Danemarca	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Danemarca	Topimax	25 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Danemarca	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Danemarca	Topimax	50 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Danemarca	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Danemarca	Topimax	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Danemarca	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Danemarca	Topimax	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Danemarca	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Danemarca	Topimax	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Danemarca	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Danemarca	Topimax	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Estonia	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Lituania	TOPAMAX 100 MG	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Estonia	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Lituania	TOPAMAX 200 MG	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Estonia	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Lituania	TOPAMAX 25 MG	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Estonia	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Lituania	TOPAMAX 50 MG	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Finlanda	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finlanda	Topimax 15 mg kapseli, kova	15 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Finlanda	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finlanda	Topimax 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Finlanda	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finlanda	Topimax 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Finlanda	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finlanda	Topimax 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Finlanda	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finlanda	Topimax 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Finlanda	Janssen-Cilag OY – FI	Topimax 25 mg	25 miligrame	Capsulă	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finlanda	kapseli, kova			
Finlanda	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finlanda	Topimax 50 mg kapseli, kova	50 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Franța	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les- Moulineaux Cedex 9 Franța	EPITOMAX 100 MG, COMPRIME PELLICULE	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Franța	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les- Moulineaux Cedex 9 Franța	EPITOMAX 200 MG, COMPRIME PELLICULE	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Franța	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les- Moulineaux Cedex 9 Franța	EPITOMAX 50 MG, COMPRIME PELLICULE	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Franța	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les- Moulineaux Cedex 9 Franța	EPITOMAX 15 MG, GELULE	15 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală
Franța	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les- Moulineaux Cedex 9 Franța	EPITOMAX 25 MG, GELULE	25 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală
Franța	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les- Moulineaux Cedex 9 Franța	EPITOMAX 50 MG, GELULE	50 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	Topiramate-Cilag 25 mg Hartkapseln	25 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE	Topiramate-Janssen	25 miligrame	Capsulă	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	25 mg Hartkapseln			
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	Topiramate-Cilag 50 mg Hartkapseln	50 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	Topiramate-Janssen 50 mg Hartkapseln	50 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	Topamax 100 mg Filmtabletten	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	Topiramate-Janssen 100 mg Filmtabletten	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	TOPAMAX MIGRÄNE 100 mg Filmtabletten	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	Topiramate - Cilag 100 mg Filmtabletten	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	Topiramate-Cilag 100 mg Filmtabletten	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	Topamax 200 mg Filmtabletten	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	TOPAMAX MIGRÄNE 200 mg Filmtabletten	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	Topiramate - Cilag 200 mg Filmtabletten	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE	Topiramate-Cilag	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	200 mg Filmtabletten			
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	Topiramat-Janssen 200 mg Filmtabletten	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	Topamax 25 mg Filmtabletten	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	TOPAMAX MIGRĂNE 25 mg Filmtabletten	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	Topiramat-Cilag 25 mg Filmtabletten	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	Topiramat-Janssen 25 mg Filmtabletten	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	Topamax 50 mg Filmtabletten	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	TOPAMAX MIGRĂNE 50 mg Filmtabletten	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	Topiramat-Cilag 50 mg Filmtabletten	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	Topiramat-Janssen 50 mg Filmtabletten	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	Topamax 25 mg Kapseln	25 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE	TOPAMAX	25 miligrame	Capsulă	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	MIGRĂNE 25 mg Hartkapseln			
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	Topamax 50 mg Kapseln	50 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Germania	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Germania	TOPAMAX MIGRĂNE 50 mg Hartkapseln	50 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Grecia	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grecia	TOPAMAC	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Grecia	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grecia	TOPAMAC	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Grecia	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grecia	TOPAMAC	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Grecia	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grecia	TOPAMAC	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Grecia	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grecia	TOPAMAC	15 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Grecia	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grecia	TOPAMAC	25 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Grecia	Janssen-Cilag Pharmaceutical	TOPAMAC	50 miligrame	Capsulă	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grecia				
Ungaria	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálint Tó park, Ungaria	Topamax 100 mg film-coated tablet	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Ungaria	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálint Tó park, Ungaria	Topamax 200 mg film-coated tablets	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Ungaria	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálint Tó park, Ungaria	Topamax 25 mg film-coated tablet	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Ungaria	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálint Tó park, Ungaria	Topamax 50 mg film-coated tablet	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Islanda	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Suedia	Topimax 15 mg hylki, hörð	15 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Islanda	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Suedia	Topimax 25 mg hylki, hörð	25 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Islanda	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Suedia	Topimax 50 mg hylki, hörð	50 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Islanda	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Suedia	Topimax 100 mg filmuhúðaðar töflur	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Islanda	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Suedia	Topimax 200 mg filmuhúðaðar töflur	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Islanda	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Suedia	Topimax 25 mg filmuhúðaðar töflur	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Islanda	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Suedia	Topimax 50 mg filmuhúðaðar töflur	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Irlanda	Janssen-Cilag Limited - GB	TOPAMAX 100	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Marea Britanie	mg Tablets			
Irlanda	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Marea Britanie	TOPAMAX 200 mg Tablets	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Irlanda	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Marea Britanie	TOPAMAX 25 mg Tablets	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Irlanda	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Marea Britanie	TOPAMAX 50 mg Tablets	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Irlanda	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Marea Britanie	TOPAMAX Sprinkle Capsules 15 mg.	15 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală
Irlanda	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Marea Britanie	TOPAMAX Sprinkle Capsules 25 mg.	25 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală
Irlanda	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ	TOPAMAX Sprinkle Capsules 50 mg	50 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	Marea Britanie				
Italia	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	TOPAMAX 15 mg capsule rigide, 60 capsule	15 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Italia	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	TOPAMAX 100 mg comprime rivestite con film, 60 comprime	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Italia	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	EPITOMAX 100 mg comprime rivestite con film, 60 comprime	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Italia	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	TOPAMAX 200 mg comprime rivestite con film, 60 comprime	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Italia	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	EPITOMAX 200 mg comprime rivestite con film, 60 comprime	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Italia	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	TOPAMAX 25 mg comprime rivestite con film, 60 comprime	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Italia	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	EPITOMAX 25 mg comprime rivestite con film, 60 comprime	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Italia	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	TOPAMAX 300 mg comprime rivestite con film, 60 comprime	300 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Italia	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	EPITOMAX 300 mg comprime rivestite con film, 60 comprime	300 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Italia	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	TOPAMAX 400 mg comprime rivestite con film, 60 comprime	400 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Italia	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	EPITOMAX 400 mg comprime rivestite con film, 60 comprime	400 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Italia	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	TOPAMAX 50 mg comprime rivestite con film, 60 comprime	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Italia	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	EPITOMAX 50 mg comprime rivestite con film, 60 comprime	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Italia	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	TOPAMAX 25 mg capsule rigide, 60 capsule	25 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Italia	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	TOPAMAX 50 mg capsule rigide, 60 capsule	50 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Letonia	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Lituania	Topamax 100 mg coated tablets	100 miligrame	Drajeu	Administrare orală
Letonia	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312	Topamax 25 mg coated tablets	25 miligrame	Drajeu	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	Vilnius, Lituania				
Letonia	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Lituania	Topamax 50 mg coated tablets	50 miligrame	Drajeu	Administrare orală
Letonia	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Lituania	Topamax 15 mg sprinkle capsules	15 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală
Letonia	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Lituania	Topamax 25 mg sprinkle capsules	25 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală
Lituania	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius, Lituania	Topamax	100 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Lituania	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius, Lituania	Topamax	200 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Lituania	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius, Lituania	Topamax	25 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Lituania	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius, Lituania	Topamax	50 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgia	Topamax gélules 15 mg	15 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgia	Topamax comprimés 100 mg	100 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgia	Topamax comprimés 200 mg	200 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem,	Topamax comprimés 25 mg	25 miligrame	Comprimat	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	Belgia				
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgia	Topamax comprimés 50 mg	50 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgia	Topamax gélules 25 mg	25 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgia	Topamax gélules 50 mg	50 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	Topamax	100 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	Topamax	200 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	Topamax	25 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	Topamax	50 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	Topamax	15 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse,	Topamax	25 miligrame	Capsulă	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	Belgia				
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	Topamax	50 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Olanda	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Olanda	Topamax omhulde tabletten 100 mg, omhulde tabletten	100 miligrame	Drajeu	Administrare orală
Olanda	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Olanda	Topamax omhulde tabletten 200 mg, omhulde tabletten	200 miligrame	Drajeu	Administrare orală
Olanda	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Olanda	Topamax omhulde tabletten 25 mg, omhulde tabletten	25 miligrame	Drajeu	Administrare orală
Olanda	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Olanda	Topamax omhulde tabletten 50 mg, omhulde tabletten	50 miligrame	Drajeu	Administrare orală
Olanda	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Olanda	Topamax Sprinkle capsules 15 mg, capsules	15 miligrame	Capsulă	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Olanda	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Olanda	Topamax Sprinkle capsules 25 mg, capsules	25 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Olanda	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Olanda	Topamax Sprinkle capsules 50 mg, capsules	50 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Norvegia	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norvegia	Topimax 15 mg Kapsel, hard	15 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Norvegia	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norvegia	Topimax 25 mg Kapsel, hard	25 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Norvegia	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norvegia	Topimax 50 mg Kapsel, hard	50 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Norvegia	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norvegia	Topimax 100 mg Tabletter filmdrasje rt	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Norvegia	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norvegia	Topimax 200 mg Tabletter filmdrasje rt	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Norvegia	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norvegia	Topimax 25 mg Tabletter filmdrasje rt	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Norvegia	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norvegia	Topimax 50 mg Tabletter filmdrasje rt	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Polonia	Janssen-Cilag International NV - BE	Topamax 100 mg tabletki powlekane	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia				
Polonia	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia	Topamax 200 mg tabletki powlekane	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Polonia	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia	Topamax 25 mg tabletki powlekane	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Polonia	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia	Topamax 50 mg tabletki powlekane	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Polonia	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia	Topamax , 15 mg kapsulki	15 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Polonia	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia	Topamax , 25 mg kapsulki	25 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Portugalia	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugalia	Topamax	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală

<u>Statul membru</u> <u>UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de</u> <u>punere pe piață</u>	<u>Denumirea</u> <u>(inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma</u> <u>farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Portugalia	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugalia	Topamax	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Portugalia	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugalia	Topamax	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Portugalia	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugalia	Topamax	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Portugalia	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugalia	Topamax	15 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Portugalia	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugalia	Topamax	25 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Portugalia	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugalia	Topamax	50 miligrame	Capsulă	Administrare orală
România	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana,	TOPAMAX 100 tablets	100 miligrame	Comprimat	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	Slovenia				
România	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX 200 tablets	200 miligrame	Comprimat	Administrare orală
România	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX 25 tablets	25 miligrame	Comprimat	Administrare orală
România	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX 50 tablets	50 miligrame	Comprimat	Administrare orală
România	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX sprinkle caps	50 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală
Republica Slovacia	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Republica Slovacia	Topamax 15 mg cps	15 miligrame	Capsulă cu eliberare prelungită	Administrare orală
Republica Slovacia	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Republica Slovacia	Topamax 25 mg cps	25 miligrame	Capsulă cu eliberare prelungită	Administrare orală
Republica Slovacia	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Republica Slovacia	Topamax 100	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Republica Slovacia	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Republica Slovacia	Topamax 200	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Republica Slovacia	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Republica Slovacia	Topamax 25	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Republica Slovacia	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Republica Slovacia	Topamax 50	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Slovenia	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX 100 mg filmsko obložene tablete	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Slovenia	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX 200 mg filmsko obložene tablete	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Slovenia	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX 25 mg filmsko obložene tablete	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Slovenia	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX 50 mg filmsko obložene tablete	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Slovenia	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX 15 mg kapsule	15 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Spania	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spania	TOPAMAX 100 mg Comprimidos recubiertos	100 miligrame	Drajeu	Administrare orală
Spania	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7	TOPAMAX 200 mg Comprimidos	200 miligrame	Drajeu	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	28042 Madrid, Spania	recubiertos			
Spania	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spania	TOPAMAX 25 mg Comprimidos recubiertos	25 miligrame	Drajeu	Administrare orală
Spania	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spania	TOPAMAX 50 mg Comprimidos recubiertos	50 miligrame	Drajeu	Administrare orală
Spania	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spania	TOPAMAX DISPERSABLE 15 mg, cápsulas	15 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală
Spania	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spania	TOPAMAX DISPERSABLE 25 mg, cápsulas	25 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală
Spania	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spania	TOPAMAX DISPERSABLE 50 mg, cápsulas	50 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală
Suedia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Suedia	Topimax 15 mg kapslar, hårda	15 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Suedia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Suedia	Topimax 25 mg kapslar, hårda	25 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Suedia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Suedia	Topimax 50 mg kapslar, hårda	50 miligrame	Capsulă	Administrare orală
Suedia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Suedia	Topimax 100 mg tabletter, filmdragerade	100 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Suedia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Suedia	Topimax 200 mg tabletter, filmdragerade	200 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Suedia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Suedia	Topimax 25 mg tabletter,	25 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	Suedia	filmdragerade			
Suedia	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Suedia	Topimax 50 mg tabletter, filmdragerade	50 miligrame	Comprimat filmat	Administrare orală
Marea Britanie	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Marea Britanie	TOPAMAX 100 mg Tablets	100 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Marea Britanie	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Marea Britanie	TOPAMAX 200 mg Tablets	200 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Marea Britanie	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Marea Britanie	TOPAMAX 25 mg Tablets	25 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Marea Britanie	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Marea Britanie	TOPAMAX 50 mg Tablets	50 miligrame	Comprimat	Administrare orală
Marea Britanie	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Marea Britanie	TOPAMAX Sprinkle Capsules 15 mg	15 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală
Marea Britanie	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ	TOPAMAX Sprinkle Capsules 25 mg	25 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală

<u>Statul membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	Marea Britanie				
Marea Britanie	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Marea Britanie	TOPAMAX Sprinkle Capsules 50 mg	50 miligrame	Capsule cu microsfere	Administrare orală

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI
CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, A ETICHETĂRII ȘI A PROSPECTULUI
PREZENTATE DE EMEA**

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A TOPAMAX ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Topiramate este o monozaharidă sulfamat-substituită. Topiramate mărește canalele de clorură activată de γ -aminobutirat și inhibă neurotransmisia excitatorie, acționând asupra receptorilor de glutamat, subtipurile kainat, și asupra receptorilor de acid α -amino-3-hydroxi-5-metilisoxazol-4-propionic. De asemenea, este un inhibitor al unor izozime ale anhidrazei carbonice.

Armonizarea topiramatului comercializat în statele membre ale Uniunii Europene, Norvegia și Islanda se aplică pentru două formule:

- comprimate (25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg)
- capsule (15 mg, 25 mg, 50 mg)

CHMP a evaluat o serie de puncte nearmonizate din cadrul informațiilor despre produs pentru topiramate și au fost adoptate informații despre produs (IP) revizuite. Principalele puncte armonizate au fost următoarele:

4.1 – Indicații terapeutice

Monoterapia pentru epilepsie

Dovezi privind eficacitatea și siguranța topiramate ca monoterapie în tratamentul epilepsiei au fost prezentate în urma a 4 studii randomizate controlate.

La pacienții diagnosticați recent, topiramate a prezentat beneficii în monoterapie în două (TOPMAT-EPMN-105 și TOPMAT-EPMN-106) dintre cele trei studii efectuate. Studiul TOPMAT-EPMN-105 a oferit dovezi în sprijinul extinderii la indicația mai cuprinzătoare „epilepsie”, deoarece acesta este singurul studiu care a inclus pacienți cu o varietate de sindroame convulsive altele decât convulsii cu declanșare parțială. În acest caz, studiile privind tipurile de convulsii au inclus atât convulsii cu declanșare parțială (definite ca parțiale, parțiale complexe sau parțiale cu evoluție în convulsii secundar generalizate) și convulsii generalizate (definite ca generalizate tonico-clonice, tonice sau clonice).

Investigația topiramate ca monoterapie la populația pediatrică s-a referit la o minoritate (~20%) din pacienții evaluați în cadrul studiilor randomizate controlate ale topiramate în monoterapie, reprezentând copiii (≤ 16 ani). Aproximativ 300 de pacienți cu vârste între 6 și 16 ani au fost incluși în dezvoltarea clinică a topiramate ca monoterapie. Rezultatele analizelor covariate în cadrul studiilor TOPMAT-EPMN-104, TOPMAT-EPMN-105 și TOPMAT-EPMN-106 indică faptul că eficacitatea topiramate în monoterapie nu a fost diferită în funcție de vârstă. Nu există date în sprijinul afirmației referitoare la eficacitatea ca monoterapie la pacienții cu vârste sub 6 ani.

În urma dezbaterii referitoare la formularea acestei indicații, următorul text a fost considerat acceptabil de către CHMP pentru utilizarea topiramate în monoterapie pentru epilepsie:

„Monoterapie la adulți, adolescenți și copii cu vârste peste 6 ani cu convulsii parțiale cu sau fără convulsii generalizate secundare și convulsii primare generalizate tonico-clonice.”

Tratament adjuvant pentru epilepsie la copii și adulți

Indicația propusă de tratament adjuvant este aprobată în toate cele 29 de țări implicate în procedura prevăzută la articolul 30. Au fost efectuate și înaintate în total 9 studii în vederea analizării eficacității topiramate ca tratament adjuvant. Dezvoltarea clinică îndeplinește în general Nota orientativă a CHMP privind investigarea clinică a produselor medicamentoase în tratamentul afecțiunilor epileptice, în ceea ce privește aspectele esențiale.

- Convulsiile cu declanșare parțială (POS) cu sau fără generalizare secundară la adulți și copii
Rezultatele obținute în urma a 6 studii controlate indică faptul că tratamentul adjuvant cu topiramate la adulți prezintă un beneficiu terapeutic semnificativ în controlul convulsiilor cu declanșare parțială cu sau fără generalizare secundară. Eficacitatea topiramate în reducerea frecvenței convulsiilor a fost constantă în toate cele 6 studii la un număr mare de pacienți care au participat la aceste studii.

Pentru eficacitatea topiramate ca tratament adjuvant pentru medicamente antiepileptice utilizate în mod frecvent în indicațiile CDO par să existe dovezi semnificative atât clinice, cât și statistice. Aceasta este sprijinită și de rata scăzută de întrerupere datorită lipsei eficacității. Prin urmare, CHMP a considerat că utilizarea topiramate ca tratament adjuvant la adulți cu convulsii cu declanșare parțială cu sau fără generalizare secundară este justificată.

Dovezile privind eficacitatea topiramate ca tratament adjuvant pentru convulsiile cu declanșare parțială cu sau fără convulsii secundar generalizate la pacienții pediatrici au fost derivate dintr-un studiu multicentric placebo-controlat (YP). Deși nu s-a obținut o importanță statistică pentru o grupă de vârstă dată 2-5 ani, 6-9 ani, 10-15 ani și ≥ 16 ani, tendința generală înclină spre o superioritate numerică în comparație cu placebo în fiecare grupă de vârstă. Rezultatele au fost prezentate pentru întreaga populație, demonstrând un efect terapeutic semnificativ statistic pentru întreaga grupă de pacienți pediatrici. Acest aspect este considerat a justifica indicația propusă pentru topiramate ca tratament adjuvant pentru convulsiile cu declanșare parțială cu sau fără convulsii secundar generalizate la populația pediatrică.

- Tratamentul adjuvant pentru convulsiile primare generalizate tonico-clonice (CPGTC) la adulți și copii

Două studii, YTC și YTC-E, au analizat eficacitatea topiramate ca tratament adjuvant în cazul pacienților cu convulsii primare generalizate tonico-clonice (PGTC). Unul dintre studii a fost efectuat în SUA/Costa Rica, iar celălalt studiu a fost efectuat în Europa. Topiramate a demonstrat o reducere a ratei convulsiilor CPGTC în studiul SUA/CR și atunci când studiile au fost combinate. Rezultatele pentru studiul european au fost neconvingătoare în special din cauza unui răspuns la placebo care a fost mai mare decât se estimase. Deținătorul autorizației de introducere pe piață justifică această diferență afirmând că diferența dintre rata inițială a convulsiilor și rata de întrerupere selectivă între grupuri ar fi putut contribui la subestimarea eficacității topiramate. Această explicație a fost considerată rezonabilă, iar indicația propusă pentru utilizarea topiramate ca tratament adjuvant la adulții cu convulsii primare generalizate tonico-clonice poate fi considerată suficient justificată.

Dovezile care sprijină utilizarea pediatrică în cazul convulsiilor PGTC au fost furnizate în urma studiilor YTC și YTC-E. Deținătorul autorizației de introducere pe piață a prezentat analiza datelor pe grupe de vârstă pentru fiecare studiu. Deși nu s-a obținut o importanță statistică pentru o grupă de vârstă dată 2-5 ani, 6-9 ani, 10-15 ani și ≥ 16 ani, tendința generală se înclină către superioritatea numerică în comparație cu placebo în fiecare grupă de vârstă.

Rezultatele modelelor ANCOVA indică faptul că vârsta nu a avut un impact asupra efectului terapeutic (valoarea $p \geq 0,20$) pentru toate cele trei tipuri de convulsii (POS, PGTS, sau LGS). Totuși, nu există niciun motiv de ordin fiziologic sau farmacologic pentru a se presupune că mecanismul de acțiune al medicamentului sau patofiziologia bolii ar fi diferite la un copil de 2 ani comparativ cu un copil de 10 ani. Prin urmare, este rezonabil să se accepte că, dacă eficacitatea într-o anumită indicație a fost demonstrată în cadrul populației pediatrice în general, acele rezultate pot fi extrapolate la o limită de vârstă dată, mai scăzută. Există cu siguranță dovezi statistice semnificative ale eficacității observate la populația pediatrică în ansamblu care să justifice indicația ca tratament adjuvant la copiii cu tipuri de convulsii POS, PGTS, sau LGS. Cea mai mică vârstă inclusă în studiile clinice a fost 2 ani.

Prin urmare, indicația armonizată pentru tratamentul adjuvant cu topiramate în convulsiile cu declanșare parțială cu sau fără generalizare secundară sau convulsiile primare generalizate tonico-clonice la adulți și la populația pediatrică a fost sprijinită de către CHMP:

„Tratament adjuvant pentru adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau mai mari cu convulsii cu declanșare parțială cu sau fără generalizare secundară sau convulsii primare generalizate tonico-clonice.....”

Convulsii asociate cu sindromul Lennox-Gastaut (LGS)

Utilizarea topiramate ca tratament adjuvant la pacienții (adulți și pediatrici) cu LGS tratați cu până la 2 medicamente antiepileptice a fost justificată doar de un singur studiu controlat, destul de scurt. Justificarea prezentată de către deținătorul autorizației de introducere pe piață potrivit căreia această deficiență se datorează numărului limitat de subiecți și de centre de studiu calificate disponibile a fost considerată acceptabilă. Rezultatele furnizate de către acest studiu vin în sprijinul celor derivate din studiul YP la copiii cu convulsii cu declanșare parțială.

Deși nu s-a obținut o importanță statistică pentru o grupă de vârstă pediatrică dată, tendința generală este înclinată către superioritatea numerică în comparație cu placebo în fiecare grupă de vârstă.

Prin urmare, CHMP a adoptat următoarea indicație armonizată pentru tratamentul convulsiilor asociate cu sindromul Lennox-Gastaut. Din motive de coerență s-a convenit asupra combinării celor două indicații privind tratamentul adjuvant, după cum urmează:

„Tratament adjuvant la copiii cu vârsta de 2 ani sau mai mari, adolescenți și adulți cu convulsii cu declanșare parțială cu sau fără generalizare secundară sau convulsii primare generalizate tonico-clonice și pentru tratamentul convulsiilor asociate cu sindromul Lennox-Gastaut.”

Tratamentul profilactic al migrenei

La populația adultă, topiramate în doze egale sau mai mari de 100 mg a prezentat o reducere mai mare a atacurilor lunare de migrenă decât placebo. În 2 din 4 studii, aceste diferențe au fost semnificative statistic. Rezultatele secundare esențiale (rata de răspuns, rata atacurilor de migrenă, utilizarea medicației de urgență) au demonstrat un răspuns constant. Doza de 200 mg nu a părut să ofere un beneficiu suplimentar. În unul dintre studii (TOPMAT-MIGR-003), care a comparat topiramate cu propranololul, a fost observat un profil similar al eficacității.

Aceste rezultate pot fi considerate suficiente pentru a justifica indicația propusă. Această indicație este sprijinită de actualele recomandări ale grupului de lucru (2006) al Federației Europene a Societăților de Neurologie (EFNS), în care topiramate este considerat un medicament profilactic de primă linie pentru migrenă pe baza dovezilor științifice provenind din studii clinice și a consensului experților EFNS.

În unele țări, topiramate a fost aprobat ca medicament profilactic de linia a doua pentru migrenă. Deținătorul autorizației de introducere pe piață nu a fost de acord cu această propunere, afirmând că în toate studiile nu s-a solicitat ca pacienții să nu fi avut rezultate pozitive în urma medicației profilactice pentru migrenă. Este adevărat că studiile nu au fost concepute anume pentru recrutarea pacienților cu rezistență, deși sunt disponibile informații limitate privind tipul de pacienți implicați efectiv în acestea (pacienți netratați vs. pacienți tratați în prealabil/cu rezistență).

În urma dezbaterilor detaliate privind utilizarea topiramate în tratamentul profilactic al migrenei, următorul text a fost considerat acceptabil de către CHMP:

„Topiramate este indicat la adulți pentru tratamentul profilactic al durerilor de cap tip migrenă în urma evaluării atente a posibilelor opțiuni alternative de tratament. Topiramate nu este indicat în tratamentul acut.”

4.2 – Doze

Monoterapie pentru epilepsie la copii și adulți

În ceea ce privește dozele de topiramate, în general programele de titrare în monoterapie și terapia adjuvantă de la punctul 4.2 Doze al RCP sunt consecvente în toate RCP-urile din statele membre, deși există diferențe ale utilizării în funcție de intervalul de vârstă.

Doza recomandată în monoterapie de 100 – 200 mg/zi ca doză țintă inițială și doza zilnică maximă de 500 mg/zi în monoterapie la adulți și doza țintă inițială de 100 mg/zi în funcție de răspunsul clinic la copiii cu vârsta de 6 ani și mai mari au fost avizate favorabil spre utilizare de către CHMP.

Tratament adjuvant pentru epilepsie la copii și adulți

- Convulsiile cu declanșare parțială cu sau fără generalizare secundară, convulsii primare generalizate tonico-clonice sau
- Convulsii asociate cu sindromul Lennox-Gastaut

Un interval efectiv de dozare de 200-400 mg/zi pentru adulți a fost avizat favorabil de către CHMP. Titrarea cu doza incrementală săptămânală maximă a fost modificată la 50 mg/zi, spre deosebire de 100 mg/zi. CHMP a convenit asupra următoarei formulări pentru adulți:

„Adulți

Tratamentul trebuie să înceapă la 25-50 mg pe timp de noapte timp de o săptămână. Utilizarea unor doze inițiale mai mici a fost raportată, însă nu a fost studiată sistematic. Ulterior, la intervale de o săptămână sau de două săptămâni, doza trebuie mărită cu 25-50 mg/zi și administrată în două doze separate. Pentru anumiți pacienți poate fi eficace utilizarea unei doze o dată pe zi.

În cadrul studiilor clinice ca tratament adjuvant, 200 mg a fost cea mai mică doză eficace. Doza zilnică obișnuită este de 200-400 mg în două doze separate.”

Doza totală zilnică recomandată de aproximativ 5 - 9 mg/kg/zi în două doze separate ca tratament adjuvant la populația pediatrică (copii cu vârsta de 2 ani și mai mari) a fost avizată favorabil de către CHMP.

Au fost prevăzute recomandări privind dozele pentru persoanele cu insuficiență renală. Nu s-a recomandat o ajustare a dozei pentru persoanele în vârstă, cu condiția ca funcția renală să nu fie deficitară. Au fost, de asemenea, incluse informații referitoare la dozele pentru pacienții cu insuficiență hepatică.

Tratamentul profilactic al migrenei

Titrrarea propusă a dozei de 25 mg/zi timp de o săptămână cu creșteri săptămânale de 25 mg a fost avizată favorabil de către CHMP.

Nu au fost investigați pacienți pediatrici în niciunul dintre studiile referitoare la migrenă și, prin urmare, nu au fost făcute afirmații referitoare la eficacitate sau la siguranță.

4.3 - Contraindicații

O contraindicație privind utilizarea topiramate pentru **indicația epilepsie** în timpul sarcinii sau la femeile cu potențial fertil dacă nu utilizează metode eficace de contracepție nu a fost considerată justificată de către CHMP. La punctul 4.6 au fost incluse sfaturi adecvate referitoare la riscurile la care sunt expuși mama și fătul în cazul în care epilepsia nu este tratată în timpul sarcinii (a se vedea punctul 4.6 din RCP).

O contraindicație privind utilizarea topiramate pentru indicația referitoare la tratamentul profilactic al migrenei în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil dacă nu utilizează metode eficace de contracepție a fost inclusă la punctele 4.3 și 4.6 din RCP.

4.4 – Atenționări și precauții speciale de utilizare

Tulburările emoționale/depresia și tendințele de suicid, miopia acută și glaucomul secundar cu unghi închis, precum și acidoza metabolică au fost incluse și identificate ca riscuri importante în planul de gestionare a riscurilor (PGR). De asemenea, au fost incluse atenționări potrivit cărora topiramate trebuie utilizat cu grijă la pacienții cu afecțiuni sau tratamente care reprezintă un factor de risc pentru apariția acidozei metabolice, iar antecedentele de tulburări oculare ale pacientului trebuie avute în vedere în tratamentul cu topiramate.

S-a menționat că pierderea în greutate este o caracteristică a tratamentului cu topiramate la unii pacienți și a fost inclusă o atenționare potrivit căreia pacienții care sunt tratați pe termen lung pe topiramate trebuie să fie cântăriți în mod regulat și monitorizați pentru a se observa continuarea pierderii în greutate.

Nu s-a determinat cu exactitate dacă topiramate poate avea un efect asupra oaselor (în afara celui descris în cazul acidozei metabolice) și, în consecință, asupra creșterii. Evaluarea datelor pediatrice este prevăzută a avea loc în viitorul apropiat și în prezent nu par a fi necesare măsuri suplimentare.

În plus, CHMP a sprijinit eliminarea din informațiile despre produs a oricărei mențiuni cu privire la caracterul interschimbabil al diferitelor produse cu topiramate la pacienți individuali.

4.5 – Interacțiuni cu alte produse medicamentoase și alte forme de interacțiune

Au fost prezentate date care vin în sprijinul textului propus cu privire la posibilele interacțiuni ale topiramate cu contraceptivele orale și risperidon. S-ar părea că există o reducere a tuturor parametrilor măsuțați (C_{max}, T_{max} și AUC) pentru etinilestradiol asociată cu administrarea concomitentă de topiramate în studiile privind epilepsia. A fost inclusă și este sprijinită de către CHMP o atenționare adecvată potrivit căreia la pacienții care iau produse contraceptive orale combinate împreună cu Topamax trebuie luată în considerare posibilitatea scăderii efectului contraceptiv și sporirea hemoragiilor intermenstruale.

Nu pare să existe nicio diferență semnificativă statistic între concentrațiile plasmatiche ale risperidonului atunci când este administrat concomitent cu topiramate fie la subiecții sănătoși, fie la pacienții cu tulburări bipolare. Formularea propusă a RCP reflectă diferențele nesemnificative observate ale concentrației și concluzionează în mod adecvat că este improbabil ca interacțiunea să aibă o importanță din punct de vedere clinic. Având în vedere că se observă o creștere a numărului de efecte secundare (precum și a efectelor secundare care duc la întreruperea studiului) la administrarea concomitentă a risperidon și topiramate, formularea acestui subpunct a fost ușor modificată. Formularea propusă în această secțiune este considerată acceptabilă de către CHMP.

În plus, o afirmație privind interacțiunea topiramate cu sunătoarea a fost, de asemenea, inclusă în informațiile despre produs.

4.6 – Sarcina și alăptarea

Deținătorul autorizației de introducere pe piață a furnizat o analiză a datelor colectate din registrele provizorii de studiu privind sarcina și din baza de date de farmacovigilență a J&J PRD, care identificau potențiale riscuri pentru fătul femeilor însărcinate tratate cu topiramate. Deși o analiză a literaturii de specialitate prezentată de deținătorul autorizației de introducere pe piață indică faptul că există un potențial beneficiu al utilizării tratamentului profilactic al migrenei la femeile însărcinate care suferă de migrenă, trebuie menționat că marea majoritate a migrenelor se îmbunătățesc în timpul sarcinii, deși cifrele exacte provenind din studii variază. La acele femei care necesită un tratament profilactic pentru migrenă, se preferă un agent care s-a dovedit a nu fi teratogen în cazul a trei specii de animale, în doze mici.

Studiile care arată o asociere între apariția mai frecventă a hipertensiunii gestaționale sau a preeclampsiei la femeile cu migrenă nu dovedesc o relație cauzală între migrenă și preeclampsie sau hipertensiune. Niciun studiu nu a arătat că un control adecvat al migrenei previne hipertensiunea gestațională sau preeclampsia. În mod similar, legătura dintre migrenă și atacul cerebral ischemic nu este dovedită. În prezent nu există nicio dovadă că profilaxia migrenei în timpul sarcinii reduce riscul de atac cerebral.

În opinia CHMP, contraindicația privind utilizarea topiramate pentru indicația referitoare la tratamentul profilactic al migrenei în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil fără metode contraceptive adecvate se justifică pe baza demonstrației privind teratogenitatea la trei specii de animale și a disponibilității unor tratamente alternative acute și profilactice ale migrenei în timpul sarcinii care nu s-au dovedit a fi teratogene la trei specii de animale.

Atunci când nu există suficiente date pentru oameni însă există dovezi privind riscul provenind din studii pe animale și sunt disponibile tratamente alternative mai sigure, se justifică o contraindicație privind utilizarea în timpul sarcinii. Conform recomandării CHMP, contraindicația privind utilizarea topiramate în tratamentul profilactic al migrenei în timpul sarcinii sau la femei cu potențial fertil fără metode adecvate de contracepție a fost inclusă de către deținătorul autorizației de introducere pe piață pentru indicația tratamentul profilactic al migrenei.

5.3 – Date preclinice privind siguranța

Ca parte a cererii inițiale, deținătorul autorizației de introducere pe piață a depus un pachet complet de date preclinice în sprijinul înregistrării produsului, inclusiv un pachet complet de rapoarte privind toxicologia reproducerii. Deținătorul autorizației de introducere pe piață nu a mai prezentat alte date toxicologice în sprijinul topiramate, altele decât un studiu de toxicitate orală la șobolani tineri.

Studiile embriofetale oferă dovezi clare ale potențialului teratogen al topiramate. Faptul că acest efect a fost reproductibil și a fost observat la trei specii, atât rozătoare, cât și nerozătoare, sugerează un potențial risc pentru oameni.

MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, A ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI

Întrucât

- domeniul de aplicare al sesizării a fost armonizarea Rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului.

- Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propus de către deținătorii autorizațiilor de introducere pe piață au fost reevaluate pe baza documentației depuse și a dezbaterii științifice din cadrul Comitetului,

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de introducere pe piață, pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prevăzute în anexa III pentru Topamax și denumirile asociate (a se vedea anexa I).

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Notă: Acest RCP, etichetare, prospect reprezintă versiunea valabilă la data deciziei Comisiei Europene

După decizia Comisiei Europene, autoritățile competente din statele membre, în legătură cu statul membre de referință, vor actualiza informațiile despre produs, după cum este necesar. De aceea, este posibil ca acest RCP etichetare și prospect din ambalaj să nu reprezinte textul actual.

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa 1) 25 mg comprimate filmate
Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa 1) 50 mg comprimate filmate
Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa 1) 100 mg comprimate filmate
Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa 1) 200 mg comprimate filmate

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa 1) 15 mg capsule
Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa 1) 25 mg capsule
Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa 1) 50 mg capsule

[Vezi Anexa 1 – a se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

[A se completa la nivel național]

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Capsule

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Monoterapie la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu convulsii parțiale cu sau fără convulsii secundar generalizate și convulsii tonico-clonice primar generalizate.

Tratament adjuvant la copii cu vârsta peste 2 ani, adolescenți și adulți cu convulsii inițial parțiale cu sau fără generalizare secundară sau convulsii tonico-clonice primar generalizate și pentru tratamentul convulsiilor asociate cu sindromul Lennox-Gastaut.

Topiramatul este indicat la adulți pentru prevenția cefaleei migrenoase după o evaluare atentă a posibilelor opțiuni de tratament alternativ. Topiramatul nu este destinat tratamentului în faza acută.

4.2 Doze și mod de administrare

Generalități

Se recomandă ca terapia să fie începută cu o doză scăzută și ulterior să se facă ajustarea dozei până la doza efectivă.

Doza și rata de ajustare a dozei trebuie să fie stabilite în funcție de răspunsul clinic.

Topamax este disponibil sub formă de comprimate filmate și capsule. Comprimatele filmate se recomandă să nu fie sfărâmate. Capsulele sunt disponibile pentru acei pacienți care nu pot înghiți comprimate, de exemplu copii și persoanele în vârstă.

Capsulele de Topamax pot fi înghițite în întregime sau pot fi administrate prin deschiderea cu atenție a capsulei și presărarea întregului conținut pe o cantitate mică (o linguriță) de alimente de consistență moale. Acest amestec de medicament/alimente trebuie înghițit imediat și nu trebuie mestecat. Nu trebuie păstrat pentru o utilizare ulterioară.

Nu este necesară monitorizarea concentrațiilor plasmaticice ale topiramatului pentru optimizarea tratamentului cu Topamax. În rare cazuri, adăugarea de topiramat la fenitoină poate necesita ajustarea dozei de fenitoină pentru a obține un rezultat clinic optim. Adăugarea sau excluderea fenitoinii și carbamazepinei la/din terapia adjuvantă cu Topamax poate necesita ajustarea dozei de Topamax.

Topamax poate fi luat fără să se țină cont de mese.

La pacienții cu sau fără antecedente de convulsii sau epilepsie, medicamentele antiepileptice, inclusiv topiramatul, trebuie întrerupte treptat pentru a reduce la minim potențialul de declanșare a crizelor sau frecvența crescută a crizelor. În studiile clinice, dozele zilnice au fost reduse, la intervale săptămânale, cu câte 50-100 mg la adulții cu epilepsie și cu câte 25-50 mg la adulții tratați cu topiramat în doze de până la 100 mg/zi pentru prevenția migrenelor. În studiile clinice pediatrice, topiramatul a fost întrerupt treptat, în decursul unei perioade de 2-8 săptămâni.

Monoterapia în epilepsie

Generalități

Când medicamentele antiepileptice (MAE) administrate concomitent sunt întrerupte pentru a se realiza monoterapia cu topiramat, atenția trebuie îndreptată asupra efectelor pe care această acțiune le-ar putea avea asupra controlului crizelor convulsive. Dacă nu este necesară din motive de siguranță o întrerupere bruscă a unui MAE administrat concomitent, se recomandă o întrerupere treptată, cu un coeficient de reducere de aproximativ o treime din doza de MAE administrată concomitent la fiecare 2 săptămâni.

Dacă administrarea medicamentelor ce acționează ca inductori enzimatici este întreruptă, concentrațiile de topiramat vor crește. O scădere a dozei de Topamax (topiramat) poate fi necesară dacă acest lucru este indicat din punct de vedere clinic.

Adulți

Doza și creșterea treptată a acesteia trebuie stabilite în funcție de răspunsul clinic. Ajustarea dozei trebuie să înceapă cu administrarea a 25 mg seara timp de 1 săptămână. Dozajul trebuie apoi mărit la intervale de 1 sau 2 săptămâni prin creșteri de 25 sau 50 mg/zi, administrate în două prize separate. Dacă pacientul nu poate să tolereze schema de ajustare, se pot utiliza creșterile mai mici ale dozei sau se va mări intervalul între creșterile acesteia.

Doza țintă inițială recomandată pentru monoterapia cu topiramat la adulți este între 100 mg/zi și 200 mg/zi împărțite în 2 prize. Doza maximă zilnică recomandată este de 500 mg/zi, împărțită în 2 prize. Unii pacienți cu forme refractare de epilepsie au tolerat monoterapia cu topiramat în doze de 1000 mg/zi. Aceste recomandări de dozaj se aplică tuturor adulților, inclusiv vârstnicilor, în absența unei afecțiuni renale.

Copii și adolescenți (copii cu vârsta de peste 6 ani)

Doza și coeficientul de creștere a dozei trebuie stabilite în funcție de răspunsul clinic. Tratamentul copiilor cu vârsta de peste 6 ani trebuie să înceapă cu 0,5 până la 1 mg/kg, seara, pe parcursul primei săptămâni. Dozajul trebuie ulterior mărit la intervale de 1 sau 2 săptămâni prin creșteri cu 0,5 până la 1 mg/kg și zi, administrate în două prize separate. Dacă schema de ajustare a dozei nu este tolerată de copil, se pot utiliza creșterile mai mici ale dozei sau se va mări intervalul între creșterile acesteia.

Doza-țintă inițială recomandată pentru monoterapia cu topiramat la copiii cu vârsta peste 6 ani este de la 100 mg/zi, în funcție de răspunsul clinic (adică în jur de 2,0 mg/kg și zi la copiii cu vârsta între 6 și 16 ani).

Terapia adjuvantă în epilepsie (convulsii parțiale cu sau fără generalizare secundară, convulsii tonico-clonice primar generalizate, sau convulsii asociate sindromului Lennox-Gastaut)

Adulți

Terapia trebuie începută cu o doză de 25-50 mg, administrată seara, timp de o săptămână. S-a raportat utilizarea de doze inițiale mai mici, dar aceasta nu a fost studiată în mod sistematic. Ulterior, la intervale de o săptămână sau la două săptămâni, doza trebuie crescută cu 25-50 mg/zi și administrată în două prize separate. La unii pacienți poate fi eficace o doză unică pe zi.

În studiile clinice, ca terapie adjuvantă, cea mai mică doză eficace a fost stabilită la 200 mg. Doza zilnică obișnuită este de 200-400 mg, împărțită în două prize.

Aceste recomandări de dozaj se aplică tuturor adulților, inclusiv vârstnicilor, în absența unei afecțiuni renale existente (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți (copii cu vârsta peste 2 ani)

Doza totală zilnică recomandată de Topamax (topiramat) ca terapie adjuvantă este de aproximativ 5 până la 9 mg/kg și zi, împărțită în două prize. Ajustarea progresivă a dozei trebuie să înceapă de la o doză de 25 mg (sau mai puțin, pe baza unei variații de la 1 la 3 mg/kg și zi) administrată seara, în cursul primei săptămâni. Dozajul trebuie crescut ulterior la intervale de 1-2 săptămâni în trepte de la 1 la 3 mg/kg și zi (administrat în două doze separate), pentru a obține un răspuns clinic optim.

Doze zilnice de până la 30 mg/kg și zi au fost studiate și au fost în general bine tolerate.

Migrenă

Adulți

Doza totală zilnică recomandată de topiramat pentru prevenția cefaleei migrenoase este de 100 mg/zi administrată în două prize separate. Ajustarea dozei trebuie să înceapă cu doza de 25 mg, administrată seara, timp de o săptămână. Doza trebuie apoi mărită cu 25 mg/zi, la intervale de 1 săptămână. Dacă pacientul nu poate să tolereze schema de ajustare a dozei, se pot utiliza intervale mai lungi între modificările de doză.

Unii pacienți pot observa o ameliorare la o doză totală zilnică de 50 mg/zi. Pacienților li s-a administrat o doză totală zilnică de până la 200 mg/zi. Această doză poate fi utilă unor pacienți; cu toate acestea, se recomandă prudență datorită unei incidențe crescute a reacțiilor adverse.

Copii și adolescenți

Topamax (topiramat) nu este recomandat pentru tratamentul sau prevenirea migrenelor la copii datorită informațiilor insuficiente cu privire la siguranță și eficacitate.

Recomandări generale de dozaj pentru Topamax în cazul grupelor speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ($CL_{CR} \leq 60$ ml/min) topiramatul trebuie administrat cu precauție, deoarece clearance-ul plasmatic și renal sunt reduse. Subiecții cu insuficiență renală cunoscută au nevoie de o perioadă mai lungă pentru a ajunge la starea de echilibru pentru fiecare doză.

În cazul pacienților cu insuficiență renală în stadiu terminal, deoarece topiramatul este eliminat din plasmă prin hemodializă, în zilele cu ședințe de hemodializă este necesară o doză suplimentară de Topamax egală cu aproximativ o jumătate din doza zilnică. Doza suplimentară trebuie administrată în prize la începutul și la sfârșitul ședinței de hemodializă. Doza suplimentară poate să difere în funcție de caracteristicile echipamentului de dializă utilizat.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă, topiramatul trebuie administrat cu precauție deoarece clearance-ul topiramatului este scăzut.

Vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare a dozei în cazul vârstnicilor dacă funcția renală nu este afectată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Prevenția migrenei în sarcină și la femeile cu potențial fertil, dacă nu utilizează metode eficace de contracepție.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Dacă din punct de vedere medical este necesară întreruperea rapidă a tratamentului cu topiramat, se recomandă o monitorizare adecvată (vezi pct. 4.2 pentru detalii suplimentare).

Ca în cazul altor medicamente antiepileptice, unii pacienți pot prezenta o creștere a frecvenței crizelor convulsive sau debutul unor noi tipuri de crize convulsive în timpul tratamentului cu topiramat. Aceste fenomene pot fi consecința unui supradozaj, unei scăderi a concentrațiilor plasmatice ale anti-epilepticilor utilizate în asociere, evoluției bolii sau unui efect paradoxal.

Hidratarea adecvată pe parcursul utilizării de topiramat este foarte importantă. Hidratarea poate reduce riscul de nefrolitiază (vezi mai jos). Hidratarea adecvată înainte și în timpul activităților cum ar fi exercițiile fizice sau expunerea la temperaturi ridicate poate reduce riscul apariției reacțiilor adverse legate de căldură (vezi pct. 4.8).

Modificări ale dispoziției/depresie

În timpul tratamentului cu topiramat a fost observată o incidență crescută a modificărilor de dispoziție și a depresiei.

Suicid/idei de suicid

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice pentru diverse indicații s-au raportat ideea suicidară și comportament suicidar. În urma unei meta-analize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a ideea suicidară și comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut iar datele disponibile nu permit excluderea posibilității ca topiramatul să prezinte un risc crescut de apariție a ideea suicidară și comportamentului suicidar.

În studiile clinice dublu orb, evenimentele legate de suicid (ELS) (ideea suicidară, tentativă de suicid și suicid) s-au produs cu o frecvență de 0,5% în cazul pacienților tratați cu topiramat (46 din 8652 de pacienți tratați) și cu o incidență de aproape 3 ori mai mare față de cei la care s-a administrat placebo (0,2%; 8 din 4045 de pacienți).

Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar.

Nefrolitiază

Unii pacienți, mai ales cei cu predispoziție la nefrolitiază, pot prezenta un risc crescut pentru formarea de calculi renali și alte semne și simptome asociate cum ar fi colici renale, durere renală sau durere în flanc.

Factorii de risc pentru nefrolitiază includ formarea anterioară de calculi, antecedente familiale de nefrolitiază și hipercalciurie. Niciunul dintre acești factori de risc nu pot anticipa cu adevărat formarea de calculi în timpul tratamentului cu topiramat. În plus, pacienții care iau alte medicamente asociate cu apariția nefrolitiază pot prezenta un risc crescut.

Scăderea funcției hepatice

La pacienții cu insuficiență hepatică, topiramatul trebuie administrat cu precauție, deoarece clearanțul topiramatului poate fi redus.

Miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

Un sindrom ce constă din miopie acută asociată cu glaucom secundar cu unghi închis a fost raportat la pacienții care au urmat tratament cu topiramat. Simptomele includ scăderea acuității vizuale cu debut brusc și/sau durere oculară. La examenul oftalmologic se pot identifica miopie, îngustarea camerei anterioare, hiperemie oculară (ochi înroșiți) și creșterea presiunii intraoculare. Midriaza poate fi prezentă sau nu. Acest sindrom poate fi asociat cu revărsat supraciliar având ca rezultat deplasarea anterioară a cristalinului și a irisului, cu glaucom secundar cu unghi închis. Simptomele apar de obicei în termen de o lună de la începerea tratamentului cu topiramat. Spre deosebire de glaucomul primar cu unghi îngust, care este rar la persoanele sub 40 de ani, glaucomul secundar cu unghi închis asociat tratamentului cu topiramat a fost raportat la copii și adolescenți, precum și la adulți. Tratamentul include încetarea administrării topiramatului, cât mai rapid posibil după opinia medicului curant, precum și măsuri adecvate pentru reducerea presiunii intraoculare. Aceste măsuri au în general ca rezultat scăderea presiunii intraoculare.

Presiunea intraoculară crescută indiferent de etiologia acesteia, dacă este netratată, poate lăsa sechele grave, inclusiv pierderea permanentă a vederii.

Trebuie să se stabilească dacă pacienții cu istoric de afecțiuni oculare trebuie tratați cu topiramat.

Acidoză metabolică

Acidoza metabolică hipercloremică, cu hiatus anionic (de exemplu scăderea valorilor bicarbonatului seric sub limitele normale în absența alcalozei respiratorii) este asociată tratamentului cu topiramat. Această scădere a valorilor serice ale bicarbonatului se datorează efectului inhibitor al topiramatului asupra anhidrazei carbonice renale. În general, scăderea valorilor serice ale bicarbonatului se produce la începutul tratamentului, deși poate apărea în orice moment pe parcursul tratamentului. Aceste scăderi sunt de obicei ușoare până la moderate (scădere medie de 4 mmol/l la doze de 100 mg/zi sau mai mult la adulți și de aproximativ 6 mg/kg și zi la copii și adolescenți). Rareori, pacienții au avut de suferit în urma scăderii la valori sub 10 mmol/l. Afecțiunile sau tratamentele care predispun la acidoză (cum ar fi insuficiența renală, tulburări respiratorii grave, status epilepticus, diaree, intervenții chirurgicale, dietă cetogenă sau anumite medicamente) se pot adăuga efectului de scădere a valorilor serice ale bicarbonatului pe care îl are topiramatul.

Acidoza metabolică cronică mărește riscul de formare a calculilor renali și potențial poate duce la osteopenie.

Acidoza metabolică cronică la copii și adolescenți poate reduce ritmul de creștere. Efectul topiramatului asupra sechelelor sistemului osos nu a fost investigat sistematic la copii și adolescenți sau la adulți.

În cursul tratamentului cu topiramat, în funcție de afecțiunile existente, se recomandă o investigație corespunzătoare, inclusiv a valorilor serice ale bicarbonatului. Dacă acidoza metabolică apare și persistă, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu topiramat (prin diminuarea treptată a dozei).

Topiramatul trebuie folosit cu precauție la pacienții cu afecțiuni sau tratamente care reprezintă un factor de risc pentru apariția acidozei metabolice.

Suplimente nutriționale

Pe perioada tratamentului cu topiramat unii pacienți pot să piardă din greutate. Se recomandă monitorizarea pacienților în tratament cu topiramat pentru a observa scăderile în greutate. Dacă pacientul pierde din greutate în timpul tratamentului cu topiramat se poate recomanda un supliment dietetic sau creșterea aportului de alimente.

Intoleranța la lactoză

Topamax conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, cu deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele Topamaxului asupra altor medicamente antiepileptice

Adăugarea de Topamax la alte medicamente antiepileptice (fenitoină, carbamazepină, acidu valproic, fenobarbital, primidonă) nu are niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice ale acestora, la starea de echilibru, cu excepția unor cazuri izolate, când adăugarea de Topamax la fenitoină poate duce la o creștere a concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii. Acest lucru este posibil datorită inhibării unei izoforme polimorfe a unei enzime specifice a (CYP2C19). În consecință, la orice pacient tratat cu fenitoină și care prezintă semne sau simptome clinice de toxicitate, concentrațiile plasmatice de fenitoină trebuie să fie monitorizate.

Un studiu de interacțiune farmacocinetică la pacienții cu epilepsie a indicat faptul că administrarea concomitentă de topiramat cu lamotrigină nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice ale lamotriginei la starea de echilibru, la doze de topiramat de 100 până la 400 mg/zi. În plus, nu a existat nicio schimbare în concentrațiile plasmatice ale topiramatului la starea de echilibru, în timpul administrării sau după întreruperea tratamentului cu lamotrigină (doză medie de 327 mg/zi).

Topiramatul inhibă enzima CYP 2C19 și poate interfera cu alte substanțe metabolizate pe calea acestei enzime (de exemplu diazepam, imipramin, moclobemid, proguanil, omeprazol).

Efectele altor medicamente antiepileptice asupra Topamaxului

Fenitoina și carbamazepina scad valorile concentrației plasmatice a topiramatului. Introducerea sau întreruperea administrării de fenitoină sau carbamazepină în paralel cu tratamentul cu Topamax poate necesita o ajustare a dozei acestuia din urmă. Acest lucru trebuie să se facă prin ajustarea dozei până la obținerea efectului clinic. Introducerea sau întreruperea utilizării acidului valproic nu produce schimbări clinice semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale Topamaxului și, astfel, nu justifică ajustarea dozei de Topamax. Rezultatele acestor interacțiuni sunt rezumate mai jos:

<u>MAE Administrat</u>	<u>Concentrația MAE</u>	<u>Concentrația Topamax</u>
------------------------	-------------------------	-----------------------------

concomitent		
Fenitoină	**	↓
	↔	
Carbamazepină (CBZ)	↔	↓
Acid valproic	↔	↔
Lamotrigină	↔	↔
Fenobarbital	↔	NS
Primidonă	↔	NS

↔ = Fără efect asupra concentrației plasmatice (modificare ≤ 15%)

** = Concentrațiile plasmatice cresc la anumiți pacienți

↓ = Concentrațiile plasmatice scad

NS = Nu este studiat

MAE = medicament antiepileptic

Alte interacțiuni medicamentoase

Digoxină

Într-un studiu clinic cu doză unică, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a digoxinei (ASC) a scăzut cu 12% datorită administrării concomitente de Topamax. Relevanța clinică a acestei observații nu a fost stabilită. Când Topamax este introdus sau întrerupt la pacienții ce urmează un tratament cu digoxină, o atenție deosebită trebuie acordată monitorizării de rutină a digoxinei serice.

Deprimante ale activității SNC

Administrarea concomitentă de Topamax și alcool etilic sau alte medicamente deprimante ale activității SNC nu a fost evaluată în studii clinice. Se recomandă ca Topamax să nu fie utilizat împreună cu alcool etilic sau alte medicamente deprimante ale SNC.

Sunătoare (Hypericum perforatum)

Un risc de concentrații serice scăzute, având ca rezultat o pierdere a eficacității, poate fi observat în cazul administrării concomitente de topiramatsi sunătoare. Nu s-au efectuat studii clinice care să evalueze această potențială interacțiune.

Contraceptive orale

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică la voluntari sănătoși administrarea unui medicament contraceptiv oral combinat ce conține 1 mg noretindronă (NET) plus 35 μg etinilestradiol (EE) concomitent cu Topamax, în doze de 50 până la 200 mg/zi, în absența altor medicamente, nu a fost asociată cu modificări statistice semnificative ale expunerii medii (ASC) pentru oricare dintre componentele contraceptivului oral. Într-un alt studiu, expunerea la EE a scăzut statistic semnificativ la doze de 200, 400, și 800 mg/zi (18%, 21% și respectiv, 30%) când topiramatul a fost administrat ca tratament adjuvant la pacienții epileptici tratați cu acid valproic. În ambele studii, Topamax (de la 50-200 mg/zi la voluntari sănătoși și 200-800 mg/zi la pacienți epileptici) nu a afectat în mod semnificativ expunerea la NET. Deși a existat o scădere dependentă de doză a expunerii la EE pentru dozele cuprinse între 200-800 mg/zi (la pacienții epileptici), nu a existat nicio modificare semnificativă dependentă de doză a expunerii la EE pentru dozele cuprinse între 50-200 mg/zi (la voluntari sănătoși). Semnificația clinică a modificărilor observate nu este cunoscută. Posibilitatea scăderii eficacității contraceptive și a creșterii frecvenței sângerărilor neregulate trebuie luată în considerare la pacientele care utilizează medicamente contraceptive orale combinate împreună cu Topamax. Pacientele care iau contraceptive ce conțin estrogen trebuie să semnaleze orice schimbare ce apare în cursul menstruației. Eficacitatea contraceptivă poate fi scăzută chiar și în absența sângerărilor neregulate.

Litiu

La voluntarii sănătoși, a fost observată o reducere (18% pentru ASC) a expunerii sistemice la litiu în timpul administrării concomitente cu topiramat 200 mg/zi. La pacienții cu tulburare bipolară, farmacocinetica litiului nu a fost afectată în timpul tratamentului cu topiramat în doze de 200 mg/zi; cu toate acestea, s-a observat o creștere a expunerii sistemice (26% pentru ASC) după administrarea de topiramat în doze de până la 600 mg/zi. Concentrațiile de litiu trebuie monitorizate când se administrează concomitent cu topiramat.

Risperidona

Studiile de interacțiune medicamentoasă desfășurate în condiții de doză unică la voluntari sănătoși sau în condiții de doze repetate la pacienți cu tulburare bipolară au furnizat rezultate similare. Când se administrează concomitent cu topiramat în doze crescânde de 100, 250 și 400 mg/zi s-a observat o reducere a concentrației risperidonei (administrată în doze de 1 la 6 mg/zi) în expunerea sistemică (16% și 33% pentru ASC la starea de echilibru, la doze de 250 și respectiv, 400 mg/zi). Totuși, diferențele ASC pentru fracțiunea totală activă între tratamentul numai cu risperidonă și tratamentul concomitent cu topiramat nu au fost semnificative din punct de vedere statistic. Au fost observate modificări minime în farmacocinetica fracțiunii totale active (risperidonă plus 9-hidroxisperidonă) și nu au fost observate modificări pentru 9-hidroxisperidonă. Nu au existat modificări semnificative în expunerea sistemică la fracțiunea totală activă de risperidonă sau la topiramat. A fost observată o creștere a frecvenței reacțiilor adverse (90% și, respectiv, 54%) când topiramatul a fost adăugat tratamentului cu risperidonă (1-6 mg/zi) deja instituit, decât anterior introducerii topiramatului (250-400 mg/zi). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate când topiramatul a fost adăugat tratamentului cu risperidonă au fost: somnolența (27% și 12%), parestezii (22% și 0%) și greață (18% și, respectiv, 9%).

Hidroclorotiazidă (HCTZ)

Un studiu de interacțiune medicamentoasă realizat la voluntari sănătoși a evaluat farmacocinetica la starea de echilibru a HCTZ (25 mg o dată pe zi) și a topiramatului (96 mg la 12h) administrate pe rând și concomitent. Rezultatele acestui studiu indică faptul că C_{max} de topiramat a crescut cu 27% și ASC a crescut cu 29% când HCTZ a fost adăugată la topiramat. Semnificația clinică a acestei modificări este necunoscută. Adăugarea de HCTZ la tratamentul cu topiramat poate necesita o ajustare a dozei de topiramat. Farmacocinetica HCTZ la starea de echilibru nu a fost semnificativ influențată de administrarea concomitentă de topiramat. Rezultatele de laborator au indicat scăderi ale concentrațiilor potasiului seric după administrarea de topiramat sau HCTZ, scăderi care au fost mai mari la administrarea concomitentă de HCTZ și topiramat.

Metformin

Un studiu de interacțiune medicamentoasă realizat la voluntari sănătoși a evaluat farmacocinetica metforminului și a topiramatului la starea de echilibru când metforminul a fost administrat singur și când metformin și topiramat au fost administrate simultan. Rezultatele acestui studiu au indicat faptul că C_{max} medie și ASC_{0-12h} medie a metformin au crescut cu 18% și, respectiv, cu 25%, în timp ce CL/F mediu a scăzut cu 20% când metformin a fost administrat concomitent cu topiramat. Topiramatul nu a afectat t_{max} al metforminului. Semnificația clinică a efectului topiramatului asupra farmacocineticii metforminului este neclară. Clearance-ul plasmatic al topiramatului administrat oral pare să se reducă când se administrează împreună cu metforminul. Gradul de modificare al clearance-lui este necunoscut. Semnificația clinică a efectului metforminului asupra farmacocineticii topiramatului este neclară.

Când Topamax este adăugat sau întrerupt la pacienții ce sunt în tratament cu metformin, atenția trebuie îndreptată către monitorizarea de rutină pentru a ține sub control evoluția bolii diabetice.

Pioglitazonă

Un studiu de interacțiune medicamentoasă efectuat la voluntari sănătoși a evaluat farmacocinetica la starea de echilibru a medicamentelor topiramat și pioglitazonă administrate separat și concomitent. A fost observată o scădere cu 15% a $ASC_{\tau,ss}$ a pioglitazonei fără modificarea $C_{max,ss}$. Această constatare nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic. În plus, a fost observată o scădere cu 13% și 16% a $C_{max,ss}$ și, respectiv, $ASC_{\tau,ss}$ a hidroximetabolitului activ, precum și o scădere cu 60% a $C_{max,ss}$ și $ASC_{\tau,ss}$ a cetometabolitului activ. Semnificația clinică a acestor constatări nu este cunoscută. Când Topamax este adăugat la tratamentul cu pioglitazonă sau pioglitazona este adăugată la tratamentul cu Topamax, atenția trebuie îndreptată către monitorizarea de rutină a pacienților pentru a ține sub control evoluția bolii diabetice.

Gliburidă

Un studiu de interacțiune medicamentoasă realizat la pacienți cu diabet de tip 2 a evaluat farmacocinetica gliburidei la starea de echilibru (5 mg/zi) administrată separat și concomitent cu topiramat (150 mg/zi). S-a produs o reducere cu 25% în ASC_{24} a gliburidei în timpul administrării cu topiramat. Expunerea sistemică la metaboliții activi, 4-*trans*-hidroxi-gliburidă (M1) și 3-*cis*-hidroxigliburidă (M2), a fost de asemenea redusă cu 13% și, respectiv, 15%. Farmacocinetica topiramatalui la starea de echilibru nu a fost afectată prin administrarea concomitentă de gliburidă.

Când topiramatul se adaugă la tratamentul cu gliburidă sau gliburida se adaugă la tratamentul cu topiramat, atenția trebuie îndreptată către monitorizarea de rutină a pacienților pentru a ține sub control evoluția bolii diabetice.

Alte forme de interacțiune

Medicamente care predispun la nefrolitiază

Topamax, când este folosit concomitent cu alte medicamente care predispun la nefrolitiază, poate crește riscul de nefrolitiază. În timpul utilizării Topamax, astfel de medicamente trebuie evitate deoarece pot crea un mediu fiziologic favorabil apariției calculilor renali.

Acidul valproic

Administrarea concomitentă de topiramat și acid valproic a fost asociată cu hiperamonemie cu sau fără encefalopatie la pacienții care au tolerat fiecare medicament administrat separat. În majoritatea cazurilor, simptomele și semnele s-au atenuat odată cu întreruperea oricărui dintre medicamente. Această reacție adversă nu se datorează unei interacțiuni farmacocinetice. Asocierea hiperamonemiei cu monoterapia cu topiramat sau cu tratamentul concomitent cu alte antiepileptice nu a fost stabilă.

Studii suplimentare de interacțiune farmacocinetică medicamentoasă

S-au efectuat studii clinice pentru a evalua potențialul de interacțiune farmacocinetică între topiramat și alte medicamente. Modificarile C_{max} sau ASC ca rezultat al interacțiunilor sunt rezumate mai jos. A doua coloană (concentrația medicamentului administrat concomitent) descrie evoluția concentrației medicamentului administrat concomitent, care figurează în prima coloană, când se adaugă topiramat. A treia coloană (concentrația de topiramat) descrie modul în care administrarea concomitentă a unui medicament ce figurează în prima coloană modifică concentrația de topiramat.

Rezumatul rezultatelor din studiile clinice suplimentare de interacțiune farmacocinetică a medicamentului

Medicament administrat concomitent	Concentrația ^a medicamentului administrat concomitent	Concentrația ^a de topiramat
Amitriptilină	↔ creștere cu 20% a C_{max} și ASC pentru metabolitul nortriptilină	NS
Dihidroergotamină (administrare orală și subcutanată)	↔	↔
Haloperidol	↔ creștere cu 31% a ASC pentru metabolitul redus	NS
Propranolol	↔ creștere cu 17% a C_{max} pentru 4-OH propranolol (TPM 50 mg q12h)	creștere cu 9% și 16% a C_{max} , creștere cu 9%-17% a ASC (40 și 80 mg propranolol o dată la 12h respectiv)
Sumatriptan (administrare orală și subcutanată)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	scădere cu 25% a ASC pentru diltiazem și cu 18% pentru DEA, și ↔ pentru DEM*	creștere cu 20% a ASC
Venlafaxină	↔	↔
Flunarizină	creștere cu 16% a ASC (TPM 50 mg o dată la 12h) ^b	↔

^a valorile % reprezintă modificările valorilor medii ale C_{max} sau ASC față de tratamentul în monoterapie

↔ = Niciun efect asupra C_{max} și ASC (modificare ≤ 15%) a compusului de bază

NS = Nu este studiat

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

^b ASC pentru flunarizină a crescut cu 14% la subiecții tratați doar cu flunarizină. O creștere a expunerii poate fi atribuită acumulării până la atingerea stării de echilibru.

4.6 Sarcina și alăptarea

Studiile la șoareci, șobolani și iepuri au demonstrat efecte teratogene ale topiramatului. La șobolani, topiramatul traversează bariera placentară.

Nu există studii adecvate și controlate cu Topamax la femeile gravide.

Datele din foile de observație pe perioada de sarcină sugerează că ar putea exista o asocieră între utilizarea Topamax în timpul sarcinii și malformații congenitale (de exemplu defecte craniofaciale, precum cheiloschizis/palatoschizis, hipospadias, și anomalii ce implică diverse sisteme ale corpului). Acestea au fost raportate pentru topiramat în monoterapie și pentru topiramat ca parte a unei scheme politerapeutice. Aceste date trebuie interpretate cu precauție, deoarece sunt necesare date suplimentare pentru a identifica un risc crescut de malformații.

În plus, datele din aceste foi de observație și alte studii sugerează că, în comparație cu monoterapia, ar putea exista un risc crescut de apariție a efectelor teratogene asociate cu utilizarea medicamentelor antiepileptice în terapie de asocieră.

Se recomandă ca femeile cu potențial fertil să folosească măsuri contraceptive adecvate.

Studiile la animale au dovedit că topiramatul se excretă în laptele matern. Excreția topiramatului în laptele uman nu a fost evaluată în studii controlate. Observații limitate la paciente sugerează o excreție în proporție mare a topiramatului în laptele matern. Deoarece multe medicamente sunt excretate în laptele matern, trebuie să se decidă dacă se întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu topiramat, luând în considerare importanța medicamentului pentru mamă (vezi punctul 4.4).

Indicația epilepsie

În cursul sarcinii, topiramatul trebuie prescris după ce femeia a fost complet informată de riscurile cunoscute ale epilepsiei necontrolate pentru sarcină și riscul potențial al medicamentului pentru făt.

Indicația prevenția migrenei

Topiramatul este contraindicat în sarcină și la femeile de vârstă fertilă, dacă nu se utilizează o metodă eficientă de contracepție (vezi pct. 4.3 și 4.5 Interacțiuni cu contraceptivele orale).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Topiramatul acționează asupra sistemului nervos central și poate produce somnolență, amețeli sau alte simptome asemănătoare. Poate, de asemenea, produce perturbări vizuale și/sau vedere încețoșată. Aceste reacții adverse ar putea fi potențial periculoase pentru pacienții care conduc un vehicul sau folosesc utilaje, mai ales până la stabilirea sensibilității individuale a pacientului la medicament.

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Siguranța administrării topiramatului a fost evaluată din baza de date a unor studii clinice ce au inclus 4111 pacienți (3182 în tratament cu topiramat și 929 cu placebo) care au participat în 20 de studii clinice dublu-orb și respectiv 2847 pacienți care au participat în 34 de studii clinice deschise, cu topiramat ca tratament adjuvant pentru convulsiile tonico-clonice primar generalizate, convulsii parțiale, convulsii asociate sindromului Lennox-Gastaut, monoterapia în tratamentul epilepsiei nou diagnosticate sau de dată recentă sau în prevenția migrenei. Majoritatea RA au fost ușoare până la moderate ca severitate. RA identificate în studiile clinice și în cadrul experienței după punerea pe piață (după cum e indicat de “*”) sunt enumerate în Tabelul 1, după incidența lor în studiile clinice. Frecvențele atribuite sunt definite după cum urmează:

Foarte frecvente	$\geq 1/10$
Frecvente	$\geq 1/100$ până la $< 1/10$
Mai puțin frecvente	$\geq 1/1000$ până la $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$
Cu frecvență necunoscută	nu pot fi estimate din datele disponibile

Cele mai frecvente RA (cele cu o incidență $> 5\%$ și mai frecvente decât cele observate cu placebo, la cel puțin o indicație în studiile clinice controlate, dublu-orb, cu topiramat) includ: anorexie, scăderea apetitului alimentar, bradifrenie, depresie, tulburări de vorbire expresivă, insomnie, coordonare anormală, tulburări de atenție, amețeli, disartrie, disgeuzie, hipoestezie, letargie, afectarea memoriei, nistagmus, parestezie, somnolență, tremor, diplopie, vedere încețoșată, diaree, greață, oboseală, iritabilitate și scădere în greutate.

Copii și adolescenți

RA raportate mai frecvent (de ≥ 2 ori) la copii decât la adulți în studii clinice controlate, dublu-orb, includ: scăderea apetitului alimentar, creșterea apetitului alimentar, acidoză hipercloremică, hipokaliemie, tulburări de comportament, agresivitate, apatie, insomnie inițială, idei suicidare,

perturbări ale atenției, letargie, tulburarea ritmului circadian al somnului, somn de slabă calitate, lăcrimare în exces, bradicardie sinusală, senzație anormală și perturbarea mersului.

RA care au fost raportate la copii, dar nu la adulți în studii controlate dublu-orb includ: eozinofilie, hiperactivitate psihomotorie, vertij, vărsături, hipertermie, febră, și dificultăți de învățare.

Tablul 1: Reacțiile Adverse la Topiramat

Clasificarea MedDRA pe aparate sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Pierdere în greutate	Creștere în greutate*	Prezența de cristale în urină, test anormal pentru mersul în tandem, scăderea numărului de leucocite din sânge	Scăderea valorilor sanguine ale bicarbonatului	
Tulburări cardiace			Bradicardie, bradicardie sinusală, palpitații,		
Tulburări hematologice și limfatic		Anemie	Leucopenie, trombocitopenie, limfadenopatie, eozinofilie,	Neutropenie*	
Tulburări ale sistemului nervos	Parestezie, somnolență amețeli	Tulburări de atenție, tulburări de memorie, amnezie, tulburări cognitive, tulburări mintale, afectarea abilităților psihomotorii, convulsii, coordonare anormală, tremor, letargie, hipoestezie, nistagmus, disgeuzie, tulburări de echilibru, dizartrie, tremor de intenție, sedare	Reducerea stării de conștiință, convulsii de tip grand mal, defect al câmpului vizual, convulsii parțiale complexe, tulburări de vorbire, hiperactivitate psihomotorie, sincopă, tulburări senzoriale salivare, hipersomnie, afazie, vorbire repetitivă, hipokinezie, dischinezie, amețea posturală, somn de calitate slabă, senzație de arsură, pierderea acuității senzoriale, parosmie, sindrom cerebelos, disestezie, hipogeuzie, stupoare, stângăcie, aura, ageuzie, disgrafie, disfazie, neuropatie periferică, presincopă, distonie, furnicături.	Apraxie, tulburări ale ritmului circadian de somn, hiperestezie, hiposmie, anosmie, tremor esențial, akinezie, absența răspunsului la stimuli	
Tulburări oculare		Vedere încețoșată, diplopie, tulburări de vedere	Reducerea acuității vizuale, scotom, miopie*, senzații anormale în ochi*, xeroftalmie, fotofobie, blefarospasm, hiperlăcrimare, fotopsie, midriază, presbiopie	Cecitate unilaterală, cecitate tranzitorie, glaucom, tulburări de acomodare, tulburarea percepției vizuale în profunzime, scotom scintilant,	Glaucom cu unghi închis*, maculopatie*, tulburări de mișcare a ochilor*,

edemul
pleoapelor*
hemeralopie
nocturnă,
ambliopie

Tulburări
acustice și
vestibulare

Vertij, tinitus,
otalgie,

Surditate, surditate
unilaterală, surditate
neurosenzorială,
disconfort auricular,
deficiență de auz

Tulburări
respiratorii,
toracice și
mediastinale

Dispnee,
epistaxis,
congestie nazală,
rinoree

Dispnee de efort,
hipersecreție sinusală
paranasală, disfonie

Tulburări
gastro-
intestinale

Greață,
diaree,

Vărsături,
constipație,
dureri în etajul
abdominal
superior,
dispepsie, dureri
abdominale,
uscăciunea gurii,
disconfort la
nivelul
stomacului,
parestezie orală,
gastrită,
disconfort
abdominal

Pancreatită, flatulență,
boală de reflux
gastroesofagian, durere în
etajul abdominal inferior,
hipoestezie orală,
sângerare gingivală,
distensie abdominală,
disconfort epigastric,
sensibilitate abdominală,
hipersecreție salivară,
durere orală,
halitozăglosodinie

Tulburări
renale și ale
căilor urinare

Nefrolitiază ,
polakiurie,disurie

Calcul urinar, incontinență
urinară, hematurie,
incontinență, micțiune
imperioasă, colici renale,
durere renală

Calcul
ureteral,
acidoză
tubulară
renală*

Afecțiuni
cutanate și
ale țesutului
subcutanat

Alopecie, erupție
cutanată, prurit

Anhidroză, hipoestezie
facială, urticarie, eritem,
prurit generalizat, erupții
cutanate maculare,
modificarea culorii
tegumentelor, dermatită
alergică, umflarea feței

Sindrom
Stevens-
Johnson*,
eritem
multiform*,
miros anormal
al pielii, edem
periorbital*,
urticarie
localizată

Necroliză
epidermică
toxică*

Tulburări
musculo-
scheletice și
ale țesutului
conjunctiv

Artralгии, spasme
musculare,
mialgii, crampe
musculare,
slăbiciune
musculară, dureri
toracice

Edem articular*, rigiditate
musculo-scheletică, durere
în flancuri, oboseală
musculară

Senzație de
disconfort la
nivelul
membrelor*

		musculo-scheletice		
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie, scăderea apetitului alimentar	Acidoză metabolică, hipokaliemie, creșterea apetitului alimentar, polidipsie	Acidoză hipercloremică
Infecții și infestări	Rinofaringită*			
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hiperemie facială bufeuri	Fenomenul Raynaud
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală	Pirexie, astenie, iritabilitate, tulburări de mers, senzație anormală, stare generală de rău	Hipertermie, sete, simptome asemănătoare gripei*, lentoare, extremități reci, senzație de ebrietate, senzație de nervozitate	Edem al feței, calcinoză
Circumstanțe sociale			Dificultăți de învățare	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		Edem alergic*, edem conjunctival*
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Disfuncție erectilă, disfuncție sexuală	
Tulburări psihice	Depresie	Bradifrenie, insomnie, tulburări ale limbajului expresiv, anxietate, stare de confuzie, dezorientare, agresivitate, dispoziție modificată, agitație, schimbări de dispoziție, dispoziție depresivă, furie, comportament anormal	Ideație suicidară, tentativă de suicid, halucinații, tulburare psihotică, halucinații auditive, halucinații vizuale, apatie, lipsa discursului spontan, tulburări de somn, labilitate afectivă, scăderea libidoului, neliniște, plâns, disfemie, dispoziție euforică, paranoia, perseverare, atac de panică, stare de tristețe, tulburări de lectură, insomnie de adormire, aplatizare afectivă, gândire anormală, pierderea libidoului, indiferență, insomnie de menținere, atenție scăzută, trezire dimineața devreme,	Manie, anorgasmie, tulburări de panică, perturbări în excitarea sexuală, sentiment de disperare*, orgasm anormal, hipomanie, senzație orgasmică scăzută

reacție de panică, stare
euforică.

* indentificată ca RA în timpul rapoartărilor spontane după punerea pe piață. Frecvența sa a fost calculată pe baza datelor din studiile clinice.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

S-au raportat cazuri de supradozaj cu topiramate. Semnele și simptomele au inclus convulsii, stare de somnolență, tulburări de vorbire, vedere încețoșată, diplopie, tulburări de gândire, letargie, coordonare anormală, stupor, hipotensiune arterială, durere abdominală, agitație, amețeli și depresie. Consecințele clinice nu au fost severe în majoritatea cazurilor, dar au fost raportate și decese după supradozaj cu mai multe medicamente, inclusiv topiramate.

Supradozajul de topiramate poate avea ca rezultat acidoză metabolică severă (vezi punctul 4.4).

Tratament

În supradozajul acut cu topiramate, dacă ingestia este recentă, stomacul trebuie golit imediat prin lavaj gastric sau prin inducerea vărsăturilor. Cărbunele activat este dovedit ca un adsorbant al topiramatului *in vitro*. Tratamentul trebuie să fie de susținere a funcțiilor vitale și pacientul trebuie să fie bine hidratat. Hemodializa s-a dovedit a fi un mijloc eficace de eliminare a topiramatului din organism.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antiepileptice, preparate antimigrenoase, codul ATC: N03AX11

Topiramatul este clasificat ca un monozaharid sulfamat substituit. Mecanismul precis prin care topiramatul își exercită efectele anticonvulsivante și prin care acționează în prevenția migrenei nu sunt cunoscute. Studiile electrofiziologice și biochimice pe culturi de neuroni au identificat trei proprietăți care pot contribui la eficacitatea antiepileptică a topiramatului.

Potențialele de acțiune generate repetitiv printr-o depolarizare susținută a neuronilor au fost blocate de topiramate în funcție de timp, efect sugestiv pentru o acțiune de blocare a canalului de sodiu dependentă de stare. Topiramatul a crescut frecvența la care γ -aminobutiratul (GABA) a activat receptorii GABA_A, și a potențat capacitatea GABA de a induce un flux de ioni de clor în neuroni, sugerând faptul că topiramatul potențează activitatea acestui neurotransmițător cu rol inhibitor.

Acest efect nu a fost blocat de flumazenil, un antagonist al benzodiazepinelor și nici topiramatul nu a prelungit durata în care canalul de clor este deschis, diferențiind topiramatul de barbituricele care modulează receptorii GABA_A.

Deoarece profilul antiepileptic al topiramatului diferă semnificativ de cel al benzodiazepinelor, acesta poate modula un subtip de receptor GABA_A care nu are afinitate pentru benzodiazepine. Topiramatul a antagonizat capacitatea kainatului de activare a subtipului kainat/AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-acid propionic) al receptorului aminoacidului (glutamat) excitator, dar nu a avut un efect clar asupra activității N-metil-D-aspartat (NMDA) asupra subtipului de receptor NMDA. Aceste efecte ale topiramatului au fost dependente de concentrație, la valori cuprinse între 1 μ M și 200 μ M, cu minimum de activitate observată în intervalul 1 μ M până la 10 μ M.

În plus, topiramatul inhibă unele izoenzime ale anhidrazei carbonice. Acest efect farmacologic este mult mai slab decât acela al acetazolamidei, un inhibitor cunoscut al anhidrazei carbonice, și nu este considerat o componență majoră a activității antiepileptice a topiramatului.

În studiile la animale, topiramatul demonstrează activitate anticonvulsivantă în testele de convulsii maxime induse de electroșoc (CME) la șobolani și șoareci și este eficient în modelele de epilepsie la rozătoare, care includ convulsii tonice și de tip absențe la șobolanii cu epilepsie spontană (ȘES) precum și convulsii tonice și clonice induse la șobolani prin stimularea amigdalei sau prin ischemie globală. Topiramatul are o eficacitate redusă în blocarea convulsiilor clonice induse de pentilentetrazol, antagonist al receptorului GABA_A.

Studiile efectuate la șoareci prin administrarea concomitentă de topiramat și carbamazepină sau fenobarbital au demonstrat o activitate anticonvulsivantă sinergică, în timp ce asocierea cu fenitoină a demonstrat o activitate anticonvulsivantă aditivă. În studiile, controlate, cu topiramat ca tratament adjuvant nu a fost demonstrată nicio corelație între concentrațiile plasmatice minime la starea de echilibru ale topiramatului și eficacitatea sa clinică. Nu a fost adusă nicio dovadă de instalare a toleranței la om.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Formele farmaceutice de comprimat filmat și de capsulă sunt bioechivalente.

Profilul farmacocinetic al topiramatului în comparație cu alte medicamente antiepileptice arată un timp de înjumătățire plasmatică lung, o farmacocinetică lineară, predominant cu clearance renal, absența unei legări semnificative de proteine și lipsa metaboliților activi relevanți din punct de vedere clinic.

Topiramatul nu este un inductor puternic al enzimelor ce metabolizează medicamentele, poate fi administrat fără să se țină seama de mese, monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmatice de topiramat nu este necesară. În studiile clinice, nu a existat o relație de concordanță între concentrațiile plasmatice și eficacitatea sau reacțiile adverse ale medicamentului.

Absorbție

Topiramatul se absoarbe rapid și în mod satisfăcător. După administrarea orală de 100 mg de topiramat la subiecți sănătoși, o concentrație plasmatică maximă (C_{max}) de 1,5 μg/ml a fost obținută în decurs de 2 până la 3 ore (T_{max}).

Pe baza radioactivității decelate în urină gradul mediu de absorbție a 100 mg de ¹⁴C-topiramat administrat oral a fost de cel puțin 81%. Alimentele nu au avut niciun efect clinic semnificativ asupra biodisponibilității topiramatului.

Distribuție

În general, o proporție de 13 până la 17% din topiramat este legată de proteinele plasmatice. S-a observat un situs de legare a topiramatului, de capacitate redusă, în/pe eritrocite, care este saturabil la concentrații plasmatice de peste 4 μg/ml. Volumul mediu de distribuție a variat invers proporțional cu doza. Volumul mediu aparent de distribuție a fost de 0,80 până la 0,55 l/kg pentru o doză unică de la 100 la 1200 mg. S-a observat o influență a sexului pacientului asupra volumului de distribuție, cu valori pentru femei de circa 50% din valoarea pentru bărbați. Acesta a fost atribuit procentajului mai mare de țesut adipos din organismul pacienților de sex feminin și nu are o consecință clinică.

Metabolizare

Topiramatul nu este metabolizat extensiv (~20%) la voluntarii sănătoși. Este metabolizat până la 50% la pacienții care urmează tratament antiepileptic concomitent cu inductori cunoscuți ai enzimelor implicate în metabolizarea medicamentului. Șase metaboliți, formați prin hidroxilare, hidroliză și glucuroconjugare, au fost izolați, caracterizați și identificați din plasmă, urină și fecale umane. Fiecare metabolit reprezintă mai puțin de 3% din totalul radioactivității excretată în urma administrării de ¹⁴C-topiramat. Doi metaboliți, care au păstrat cea mai mare parte din structura de topiramat, au fost testați și s-a constatat că aveau activitate anticonvulsivantă redusă sau absentă.

Eliminare

La oameni, principala cale de eliminare a topiramatului nemodificat și a metaboliților săi este prin rinichi (cel puțin 81% din doză). Aproximativ 66% dintr-o doză de ^{14}C -topiramat a fost excretată nemodificată în urină în decurs de patru zile. După administrarea de două ori pe zi a unei doze de 50 mg și de 100 mg topiramat, clearance-ul renal mediu a fost de aproximativ 18 ml/min și de, respectiv, 17 ml/min. Există dovezi de reabsorbție tubulară renală a topiramatului. Acest lucru este confirmat de studii efectuate la șobolani, unde topiramatul a fost administrat concomitent cu probenecid, și s-a observat o creștere semnificativă în clearance-ul renal al topiramatului. În general, clearance-ul plasmatic la om este aproximativ de 20 până la 30 ml/min după administrarea orală.

Concentrațiile plasmatice de topiramat au o variabilitate scăzută între subiecți și, prin urmare, acesta are o farmacocinetică previzibilă. Farmacocinetica topiramatului este liniară cu un clearance plasmatic ce rămâne constant și aria sub curba concentrației plasmatice crește direct proporțional cu doza, la doze orale unice între 100 și 400 mg, la subiecții sănătoși. La pacienții cu o funcție renală normală este nevoie de 4 până la 8 zile pentru a ajunge la o stare de echilibru a concentrației plasmatice. Valoarea medie a C_{\max} în urma dozelor orale repetate de 100 mg, administrate de două ori pe zi la subiecți sănătoși a fost de 6,76 $\mu\text{g/ml}$. După administrarea de doze repetate de 50 mg și 100 mg de topiramat de două ori pe zi, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de aproximativ 21 de ore.

Administrarea concomitentă de doze multiple de topiramat, de la 100 până la 400 mg de două ori pe zi, împreună cu fenitoină sau carbamazepină arată creșteri proporționale cu doza ale concentrațiilor plasmatice ale topiramatului.

Clearance-ul plasmatic și renal pentru topiramat sunt reduse la pacienții cu insuficiență renală ($CL_{CR} \leq 60$ ml/min), și clearance-ul plasmatic este scăzut la pacienții cu insuficiență renală în stadiul final al bolii. În consecință, sunt de așteptat concentrații plasmatice la starea de echilibru mai mari pentru o doză dată la pacienții cu insuficiență renală în comparație cu pacienții cu funcție renală normală. Topiramatul este eficient eliminat din plasmă prin hemodializă.

Clearance-ul plasmatic al topiramatului este scăzut la pacienții cu insuficiență hepatică de la moderată până la severă.

Clearance-ul plasmatic al topiramatului este nemodificat la pacienții vârstnici în absența afecțiunilor renale.

Copii și adolescenți (farmacocinetica, până la vârsta de 12 ani)

Farmacocinetica topiramatului la copii, la fel ca și la adulții la care se administrează un tratament adjuvant, este liniară, cu clearance independent de doză și concentrații plasmatice la starea de echilibru care cresc proporțional cu doza. Totuși, copiii au un clearance mai rapid și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai scurt. În consecință, concentrațiile plasmatice ale topiramatului pentru aceeași doză în mg/kg pot fi mai scăzute la copii în comparație cu adulții. Ca la adulți, medicamentele antiepileptice cu rol inductor pentru enzimele hepatice reduc concentrațiile plasmatice la starea de echilibru.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor non-clinice de fertilitate, în ciuda toxicității materne și paterne în cazul administrării unor doze reduse de 8 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte asupra fertilității, la masculii sau femelele de șobolan cărora li s-au administrat doze de până la 100 mg/kg și zi.

În cadrul studiilor preclinice, s-a demonstrat că topiramat are efecte teratogene la speciile studiate (șoareci, șobolani și iepuri). La șoareci, s-a observat o reducere a greutateii fetale și a osificării scheletale în cazul dozelor de 500 mg/kg și zi, corelate cu toxicitate maternă. Numărul total de

malformații fetale la șoareci a crescut la toate grupurile cărora li s-a administrat medicamentul (20, 100 și 500 mg/kg și zi).

La șobolani a fost observată toxicitate maternă și embrio/fetală în funcție de doză (reducerea greutateii fetale și/sau a osificării scheletale) chiar și în cazul dozelor reduse de 20 mg/kg și zi cu efecte teratogene (defecte ale membrilor și ale degetelor) la doze de 400 mg/kg și zi sau mai mult. La iepuri, a fost observată toxicitate maternă corelată cu doza chiar și la 10 mg/kg și zi cu toxicitate embrio/fetală (letalitate crescută) chiar și în cazul dozelor de 35 mg/kg și zi, și efecte teratogene (malformații vertebrale și ale coastelor) la doze de 120 mg/kg și zi.

Efectele teratogene observate la șobolani și iepuri au fost similare celor observate în cazul inhibitorilor de anhidrază carbonică, care nu au fost asociate cu malformații la om. Efectele asupra creșterii au fost exprimate și printr-o greutate scăzută la naștere și pe perioada de alăptare în cazul puilor din femele de șobolan tratate cu 20 sau 100 mg/kg și zi pe perioada de gestație și de alăptare. La șobolani, topiramatul trece de bariera placentară.

La șobolani tineri, administrarea zilnică pe cale orală de topiramat în doze de până la 300 mg/kg și zi pe perioada de dezvoltare corespunzătoare sugarului, copilăriei și adolescenței a avut ca rezultat toxicități similare celor observate la animalele adulte (reducerea consumului de hrană cu reducerea creșterii în greutate, hipertrofie centrolobulară hepatocelulară). Nu au existat efecte relevante asupra creșterii osului lung (tibia) sau a densității minerale osoase (femorale), asupra dezvoltării reproductive și din perioada anterioară înțărării, asupra dezvoltării neurologice (inclusiv evaluări ale memoriei și procesului de învățare), asupra împerecherii și fertilității sau a parametrilor histerotomiei.

În cadrul unei baterii de teste *in vitro* și *in vivo* cu privire la mutagenitate, topiramatul nu a demonstrat potențial genotoxic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

[A se completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

[A se completa la nivel național]

6.3 Perioada de valabilitate

[A se completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[A se completa la nivel național]

6.5 Natura și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – A se completa național]

[{Nume și adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>]

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie pentru blister AI/AI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 25 mg comprimate filmate Vezi Anexa I – A se completa la nivel național
topiramat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Nume și adresa}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se complete la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 25 mg comprimate filmate.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister alu/alu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 25 mg comprimate filmate
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
topiramat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Numele}

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Seria

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie pentru blister AI/AI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Topamax și denumirile asociate 50 mg comprimate filmate Vezi Anexa I – A se completa la nivel național
topiramat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRINVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

[A se completa la nivel național]

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 50 mg comprimate filmate

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister Al/Al

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 50 mg comprimate filmate
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
topiramat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Numele}

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Seria

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie pentru blister Al/Al****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 100 mg comprimate filmate [Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
topiramat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRINVID FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}
<{telefon}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 100 mg comprimate filmate

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister Al/Al

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 100 mg comprimate filmate
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
topiramat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Numele}

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Seria

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie pentru blister AI/AI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 200 mg comprimate filmate [Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
topiramat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRINVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}
<{telefon}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa național]

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 200 mg comprimate filmate

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister Al/Al

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 200 mg comprimate filmate
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
topiramat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Numele}

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Seria

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru flacon din plastic

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 25 mg comprimate filmate
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
topiramat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 comprimate filmate și desicant
28 comprimate filmate și desicant
50 comprimate filmate și desicant
56 comprimate filmate și desicant
60 comprimate filmate și desicant
100 comprimate filmate și desicant

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRINVID FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 25 mg comprimate filmate

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Flacon din plastic

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 25 mg comprimate filmate
Vezi Anexa I – A se completa la nivel național
topiramat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 comprimate filmate și desicant
28 comprimate filmate și desicant
50 comprimate filmate și desicant
56 comprimate filmate și desicant
60 comprimate filmate și desicant
100 comprimate filmate și desicant

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRINVID FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național].

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[Nu este cazul].

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie pentru flacon din plastic****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 50 mg comprimate filmate
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
topiramate

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 comprimate filmate și desicant
28 comprimate filmate și desicant
50 comprimate filmate și desicant
56 comprimate filmate și desicant
60 comprimate filmate și desicant
100 comprimate filmate și desicant

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRINVID FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 50 mg comprimate filmate

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**Flacon din plastic****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 50 mg comprimate filmate [Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]
topiramat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 comprimate filmate și desicant
28 comprimate filmate și desicant
50 comprimate filmate și desicant
56 comprimate filmate și desicant
60 comprimate filmate și desicant
100 comprimate filmate și desicant

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRINVID FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie pentru flacon din plastic****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 100 mg comprimate filmate [Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
topiramat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 comprimate filmate și desicant
28 comprimate filmate și desicant
50 comprimate filmate și desicant
56 comprimate filmate și desicant
60 comprimate filmate și desicant
100 comprimate filmate și desicant

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRINVID FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 100 mg comprimate filmate

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Flacon din plastic

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 100 mg comprimate filmate [Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]
topiramat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 comprimate filmate și desicant
28 comprimate filmate și desicant
50 comprimate filmate și desicant
56 comprimate filmate și desicant
60 comprimate filmate și desicant
100 comprimate filmate și desicant

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRINVID FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru flacon din plastic

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 200 mg comprimate filmate
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
topiramat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

A se completa la nivel național.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 comprimate filmate și desicant
28 comprimate filmate și desicant
50 comprimate filmate și desicant
56 comprimate filmate și desicant
60 comprimate filmate și desicant
100 comprimate filmate și desicant

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRINVID FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 200 mg comprimate filmate

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Flacon din plastic

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 200 mg comprimate filmate
[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]
topiramat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 comprimate filmate și desicant
28 comprimate filmate și desicant
50 comprimate filmate și desicant
56 comprimate filmate și desicant
60 comprimate filmate și desicant
100 comprimate filmate și desicant

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRINVID FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru flacon din plastic

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 15 mg capsule
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
topiramat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 capsule
28 capsule
50 capsule
60 capsule
100 capsule

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRINVID FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 15 mg capsule

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Flacon din plastic

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) capsule 15 mg
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
topiramat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

20 capsule
28 capsule
50 capsule
60 capsule
100 capsule

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRINVID FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nu este cazul

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie pentru flacon din plastic****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 25 mg capsule [Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
topiramat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 capsule
28 capsule
50 capsule
60 capsule
100 capsule

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRINVID FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 25 mg capsule

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Flacon din plastic

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 25 mg capsule
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
topiramat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

20 capsule
28 capsule
50 capsule
60 capsule
100 capsule

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Adminstrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRINVID FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie pentru flacon din plastic****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 50 mg capsule
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
topiramat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 capsule
28 capsule
50 capsule
60 capsule
100 capsule

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRINVID FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 50 mg capsule

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Flacon din plastic

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 50 mg capsule
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
topiramat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

20 capsule
28 capsule
50 capsule
60 capsule
100 capsule

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRINVID FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nu este cazul.

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Topamax și denumirile asociate (vezi Anexa I) 25, 50, 100 și 200 mg comprimate filmate Topamax și denumirile asociate (15, 25 și 50 mg capsule)

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

Topiramát

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptomele cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Topamax și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Topamax
3. Cum să utilizați Topamax
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Topamax
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE TOPAMAX ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ:

Topamax aparține unui grup de substanțe numite ”medicamente antiepileptice”. Este utilizat:

- singur pentru a trata convulsiile la adulți și la copii cu vârsta de peste 6 ani
- împreună cu alte medicamente pentru a trata convulsiile la adulți și la copii cu vârsta de peste 2 ani
- pentru a preveni durerile de cap de tip migrenă la adulți

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI TOPAMAX

Nu utilizați Topamax

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la topiramát sau la oricare dintre celelalte componente ale Topamax (enumerate la punctul 6).
- pentru a preveni migrena dacă sunteți gravidă sau puteți rămâne gravidă, dar nu utilizați o metodă contraceptivă eficientă (vezi paragraful „Sarcina și alăptarea” pentru informații suplimentare).

Dacă nu sunteți sigur dacă cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Topamax.

Aveți grijă deosebită când utilizați Topamax

Înainte de a lua Topamax verificați împreună cu medicul dumneavoastră dacă:

- aveți probleme cu rinichii, mai ales pietre la rinichi, sau dacă faceți dializă renală
- aveți istoric de anomalii ale sângelui sau ale lichidelor din corp (acidoză metabolică)
- aveți probleme cu ficatul

- aveți probleme cu ochii, în special glaucom
- aveți probleme de creștere
- aveți o alimentație bogată în grasimi (dietă cetogenică)

Dacă nu sunteți sigur dacă oricare din cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Topamax.

Este important să nu întrerupeți administrarea medicamentului fără a cere sfatul medicului.

De asemenea trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua oricare alte medicamente care conțin topiramat și care vă sunt date ca alternativă la Topamax.

S-ar putea să pierdeți din greutate dacă utilizați Topamax așa că trebuie să vă monitorizați regulat greutatea când utilizați acest medicament. Dacă pierdeți prea mult din greutate sau dacă un copil care utilizează acest medicament nu ia suficient în greutate, trebuie să vă adresați medicului.

La un număr mic de pacienți tratați cu medicamente antiepileptice precum Topamax s-a constatat apariția unor gânduri de auto-vătămare sau de sinucidere. În cazul în care vă apar astfel de gânduri, contactați-vă imediat medicul, indiferent de moment.

Folosirea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, vitamine și medicamente din plante medicinale. Topamax și anumite alte medicamente își pot influența reciproc efectele. Uneori doza unuia dintre medicamentele pe care le luați sau doza de Topamax va trebui să fie modificată.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați:

- alte medicamente care vă afectează sau vă scad capacitatea de gândire, de concentrare sau coordonarea musculară (de exemplu medicamente deprimante ale sistemului nervos central, precum relaxante musculare și sedative).
- anticoncepționale orale. Topamax poate afecta eficacitatea anticoncepționalelor orale.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați modificări ale sângerării menstruale în timp ce luați anticoncepționale orale și Topamax.

Păstrați o listă cu toate medicamentele pe care le luați. Arătați această listă medicului dumneavoastră și farmacistului înainte de a începe tratamentul cu un nou medicament.

Alte medicamente despre care trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul includ alte medicamente antiepileptice, risperidonă, litiu, hidroclortiazidă, metformin, pioglitazonă, gliburidă, amitriptilină, propranolol, diltiazem, venlafaxină, flunarizină.

Dacă nu sunteți sigur dacă oricare din cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Topamax.

Utilizarea Topamax cu alimente și băuturi

Puteți lua Topamax cu sau fără alimente. Consumați multe lichide pe parcursul zilei pentru a preveni formarea pietrelor la rinichi pe perioada tratamentului cu Topamax. Trebuie să evitați băuturile alcoolice în timp ce luați Topamax.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Topamax dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau alăptați. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți lua Topamax. Similar altor medicamente antiepileptice, există un risc de a afecta copilul nenăscut dacă Topamax este folosit în timpul sarcinii. Asigurați-vă că știți foarte bine riscurile și beneficiile utilizării Topamax pentru tratamentul epilepsiei în timpul sarcinii.

Nu trebuie să luați Topamax pentru a preveni migrena dacă sunteți gravidă sau puteți rămâne gravidă și nu utilizați o metodă contraceptivă eficace.

Mamele care alăptează în timp ce iau Topamax trebuie să spună medicului cât mai curând posibil dacă observă manifestări neobișnuite la copil.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În timpul tratamentului cu Topamax pot apărea amețeli, oboseală și problemele de vedere. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje fără să discutați inițial cu medicul dumneavoastră.

Informații importante privind unele componente ale Topamax

[A se completa la nivel național].

3. CUM SĂ UTILIZAȚI TOPAMAX

Luați întotdeauna Topamax exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

- Luați Topamax exact cum a fost prescris. Medicul dumneavoastră vă va prescrie de obicei pentru început o doză mică de Topamax și treptat va crește cantitatea până se ajunge la doza cea mai potrivită pentru dumneavoastră.
- Comprimatele de Topamax trebuie înghițite întregi. Evitați mestecarea comprimatelor pentru că s-ar putea să lase un gust amar.
- Capsulele de Topamax pot fi înghițite întregi sau pot fi deschise și conținutul presărat într-o linguriță conținând alimente moi de orice fel. Acestea pot fi pastă de mere, cremă de ouă cu lapte, înghețată, terci de ovăz, budincă sau iaurt. Consumați lichide imediat pentru a vă asigura că tot amestecul de alimente și medicament este înghițit.
 - Țineți capsula în sus astfel încât să puteți citi cuvântul "TOP"
 - Cu grijă desfaceți porțiunea transparentă a capsulei. Poate fi mai bine să faceți acest lucru deasupra unei porțiuni mici cu alimente peste care veți turna microsferele.
 - Presărați tot conținutul capsulei într-o lingură ce conține alimente moi, asigurându-vă că întreaga doză prescrisă este presărată peste mâncare.
 - Asigurați-vă că înghițiți imediat tot conținutul lingurii cu amestecul de alimente și microsferă. Evitați mestecatul. Beți lichide imediat pentru a vă asigura că tot amestecul este înghițit.
- Nu păstrați niciodată amestecul de medicament și alimente pentru a fi folosit mai târziu.
- Topamax poate fi luat înainte, în timpul sau după masă. Consumați multe lichide pe timpul zilei pentru a preveni formarea pietrelor la rinichi în timp ce luați Topamax.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Topamax

- Mergeți imediat la medic. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră.
- Puteți avea o senzație de somnolență sau oboseală, sau să aveți mișcări anormale ale corpului, probleme de postură și de mers, senzație de amețelă datorită tensiunii arteriale scăzute sau să aveți bătăi anormale ale inimii sau crize convulsive.

Supradozajul poate surveni dacă luați alte medicamente împreună cu Topamax.

Dacă uitați să utilizați Topamax

- Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă aduceți aminte. Cu toate acestea, dacă este aproape timpul pentru următoarea doză, treceți peste doza uitată și continuați tratamentul ca de obicei. Dacă omiteți două sau mai multe doze, contactați medicul dumneavoastră.
- Nu luați o doză dublă (două doze în același timp) pentru a compensa o doză uitată.

Dacă încetați să utilizați Topamax

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul dumneavoastră v-a spus să faceți acest lucru. Simptomele dumneavoastră s-ar putea să repara. Dacă medicul dumneavoastră hotărăște să oprească acest tratament, doza dumneavoastră poate fi scăzută treptat pe parcursul a câtorva zile.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare în legătură cu folosirea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Topamax poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvența posibilelor reacții adverse enumerate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:
foarte frecvente (afectează mai mult de un utilizator din 10)
frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)
mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)
rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000)
foarte rare (afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000)
cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacții adverse foarte frecvente includ:

- Pierdere în greutate
- Furnicături la nivelul brațelor și picioarelor
- Toropeală sau somnolență
- Amețeli
- Diaree
- Greață
- Nas înfundat sau secreții nazale și dureri în gât
- Oboseală
- Depresie

Reacții adverse frecvente includ:

- Modificări de dispoziție sau de comportament, inclusiv furie, nervozitate, tristețe
- Creștere în greutate
- Scăderea sau pierderea poftei de mâncare
- Reducerea numărului de globule roșii
- Modificări în gândire și ale stării de vigilență, inclusiv confuzie, probleme de concentrare, de memorie sau lentoare în gândire
- Limbaj neclar
- Neîndemânare sau probleme la mers
- Tremor involuntar al brațelor, mâinilor sau picioarelor

- Reducerea simțului tactil sau al senzațiilor
- Mișcări involuntare ale ochilor
- Simț gustativ modificat
- Tulburări vizuale, vedere încețoșată, vedere dublă
- Țuit în urechi
- Dureri de urechi
- Dificultăți de respirație
- Sângerări din nas
- Vărsături
- Constipație
- Dureri de stomac
- Indigestie
- Gură uscată
- Furnicături sau amorțeli la nivelul gurii
- Pietre la rinichi
- Urinare frecventă
- Urinare dureroasă
- Căderea părului
- Erupții pe piele și/sau mâncărimi ale pielii
- Dureri articulare
- Spasme musculare, contracții musculare sau slăbiciune musculară
- Dureri toracice
- Febră
- Pierderea puterii
- Stare generală de rău
- Reacții alergice

Reacții mai puțin frecvente includ:

- Cristale în urină
- Valori anormale ale numărului de celule sanguine, inclusiv reducerea numărului de globule albe sau a trombocitelor, sau număr crescut de eozinofile
- Bătăi neregulate ale inimii sau încetinirea bătăilor inimii
- Umflarea ganglionilor la nivelul gâtului, subrațului sau inghinal
- Creșterea frecvenței convulsiilor
- Probleme de comunicare verbală
- Salivare
- Nelinște sau activitate fizică și mintală crescută
- Pierderea cunoștinței
- Leșin
- Mișcări încetinite sau diminuate
- Somn dereglat sau de slabă calitate
- Simț olfactiv deteriorat sau dereglat
- Probleme cu scrisul de mână
- Senzația de mișcare sub piele
- Probleme oculare inclusiv senzație de ochi uscat, sensibilitate la lumină, ticuri involuntare, lăcrimare și acuitate vizuală scăzută
- Auz diminuat sau pierderea auzului.
- Voce răgușită
- Inflamarea pancreasului
- Balonare
- Senzație de arsură în capul pieptului
- Pierderea sensibilității la atingere în gură
- Sângerarea gingiilor

- Senzație de plenitudine sau de umflare
- Senzații dureroase sau de arsură în gură
- Respirație urât mirositoare
- Incontinență urinară și/sau de fecale
- Nevoie imperioasă de urinare
- Dureri la nivelul rinichilor și/sau al vezicii provocate de pietre la rinichi
- **Transpirație redusă sau imposibilitatea de a transpira**
- Modificări de culoare a pielii
- Umflături localizate pe piele
- Umflarea feței
- Umflarea articulațiilor
- Rigiditate musculoscheletică
- **Valori crescute** ale acidității în sânge
- Valori scăzute ale potasiului în sânge
- Creșterea poftei de mâncare
- Senzație acută de sete și consumul de cantități anormal de mari de lichide
- Tensiune arterială scăzută sau scăderea tensiunii arteriale la ridicarea în picioare
- Bufeuri
- Simptome asemănătoare gripei
- Răcirea extremităților (de exemplu mâinile și fața)
- Probleme de învățare
- Dereglări ale funcției sexuale (disfuncții erectile, pierderea libidoului)
- Halucinații
- Comunicare verbală scăzută

Reacții adverse rare includ:

- Sensibilitate excesivă a pielii
- Simț olfactiv diminuat
- **Glaucom; este un blocaj al fluidelor ochiului care determină presiune crescută în ochi, durere și scăderea acuității vizuale**
- Acidoză tubulară renală
- Reacții severe la nivelul pielii, inclusiv sindromul Steven-Johnson, o afecțiune cutanată ce pune viața în pericol în care stratul superior al pielii se separă de cel inferior, și eritem multiform, o afecțiune în care apar pete roșii care se pot transforma în vezicule
- Miros
- Umflarea țesutului din jurul ochilor
- Sindromul Raynaud. O boală ce afectează vasele sanguine la nivelul urechilor și al degetelor de la mâini și picioare și provoacă durere și sensibilitate la rece
- Calcifierea țesuturilor (calcinoză).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută

- Maculopatia este o afecțiune a maculei, un punct mic de pe retină unde vederea are cea mai mare acuitate. Trebuie să anunțați medicul dacă observați o modificare sau o scădere a acuității vizuale.
- Umflarea conjunctivei oculare.
- Necroliză epidermică toxică care este o formă mai gravă a sindromului Steven-Johnson (vezi reacții adverse mai puțin frecvente).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ TOPAMAX

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Topamax după data expirării înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

[A se complete la nivel național]

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Topamax

Substanța activă este topiramat.

- Fiecare comprimat filmat de Topamax conține topiramat 25, 50, 100, 200 mg.
- Fiecare capsulă de Topamax conține topiramat 15, 25, 50 mg.

Celelalte componente ale Topamax sunt enumerate mai jos.

[A se completa la nivel național].

Cum arată Topamax și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

[A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Acest medicament este autorizat în statele membre ale SEE sub următoarele denumiri:

<{Numele Statului Membru}> <{Denumirea medicamentului}>

<{Numele Statului Membru}> <{Denumirea medicamentului}>

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

[A se completa la nivel național]