

topiramato

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
topiramato 25 mg. Embalagem contendo 60 comprimidos revestidos.
topiramato 50 mg. Embalagem contendo 60 comprimidos revestidos.
topiramato 100 mg. Embalagem contendo 60 comprimidos revestidos.
Uso oral
Uso adulto e pediátrico
COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 25 mg contém:
topiramato 25 mg
Excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido (lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, polisorbato 80)
Cada comprimido revestido de 50 mg contém:
topiramato 50 mg
Excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido (lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, polisorbato 80, óxido de ferro amarelo)
Cada comprimido revestido de 100 mg contém:
topiramato 100 mg
Excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido (lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, polisorbato 80)

INFORMAÇÕES AOS PACIENTES

Leia atentamente este texto antes de começar a tomar o medicamento. Ele informa sobre as propriedades deste medicamento, porém, se você tiver dúvidas ou estiver inseguro fale com seu médico. Antes de utilizar o medicamento, confira o nome do rótulo, para não haver enganos. Não administre este medicamento caso haja sinais de violação e/ou danos na embalagem. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O **topiramato** é um medicamento anticonvulsivante, eficaz no tratamento da epilepsia e na prevenção da enxaqueca. O **topiramato** atua em vários processos químicos no cérebro, reduzindo a hiperexcitabilidade de células nervosas, que pode causar crises epilépticas e crises de enxaqueca.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

O **topiramato** foi indicado para adultos e crianças como monoterapia ou complementação no tratamento de crises de epilepsia. Também é indicado, em adultos, como tratamento preventivo da enxaqueca.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contra-Indicações:

Este produto não deve ser usado por pacientes que apresentam hipersensibilidade ao **topiramato** ou a qualqer componente da fórmula do produto. Não deve ser administrado durante a gravidez.

Interações medicamentosas: avise seu médico a respeito de outros medicamentos que você esteja tomando, inclusive aqueles que você comprou sem receita médica e quaisquer outros remédios ou suplementos dietéticos que você esteja usando. É muito importante que seu médico saiba se você está tomando digoxina, anticoncepcionais orais, metformina ou quaisquer outras drogas antiepilépticas, como fenitoína e carbamazepina. Você também deve informá-lo caso ingira bebidas alcoólicas ou esteja tomando drogas que diminuam a atividade do sistema nervoso (depressores do sistema nervoso central), por exemplo, anti-histamínicos, remédios contra insônia, antidepressivos, calmantes, narcóticos, barbitúricos ou analgésicos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: o **topiramato** pode causar diminuição da atenção em algumas pessoas. Certifique-se de que o medicamento não altera seu estado de alerta antes de você dirigir, operar máquinas ou executar tarefas que podem ser perigosas, caso você não esteja atento.

Risco de uso por via de administração não recomendada:

Não há estudos dos efeitos de **topiramato** administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O **topiramato** apresenta-se em comprimidos revestidos de uso oral.

Dosagem: o tratamento deve ser iniciado e acompanhado pelo médico. Em geral, o comprimido de **topiramato** deve ser tomado duas vezes ao dia. Contudo, o seu médico poderá recomendar que você tome o medicamento uma vez ao dia, em doses maiores ou menores.

Seu médico começará o tratamento com uma dose baixa, aumentando-se gradativamente, até atingir a dose adequada ao controle de sua epilepsia. Tome os comprimidos com suficiente quantidade de líquido, sem partí-los, triturá-los ou mastigá-los. Se preferir, você pode tomar os comprimidos de **topiramato** junto com as refeições.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração: caso você se esqueça de tomar uma das doses, tome-a assim que possível, no entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. **Nunca tome duas doses de uma só vez. Uso em idosos:** as doses recomendadas são válidas também para pacientes idosos. Não há necessidade de ajuste das doses, desde que esses pacientes não tenham doença nos rins.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Mantenha esta bula em seu poder enquanto durar o tratamento com este medicamento. Você pode querer lê-la novamente.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: problema de coordenação; alterações do pensamento, incluindo dificuldade de concentração, lentidão de pensamento e confusão; tontura; cansaço; fôrmigamento; sonolência. Também podem ocorrer, embora menos frequentemente: esquecimento, agitação, diminuição do apetite, distúrbios da fala, depressão, distúrbios da visão, alterações do humor, náusea, alterações do paladar, perda de peso e formação de pedras nos rins, cujos sinais são presença de sangue na urina ou dor na parte inferior das costas ou dor na área genital.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Sinais e sintomas: incluem convulsões, sonolência, distúrbio da fala, visão borrada, diplopia, atividade mental prejudicada, letargia, coordenação anormal, estuor, hipotensão, dor abdominal, agitação, vertigem e depressão. As consequências clínicas não foram graves na maioria dos casos, mas foram relatados casos de óbitos após superdoses com diversas drogas, incluindo o **topiramato**.

Em caso de superdose procure um centro de controle de intoxicação ou socorro médico.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original, em local fresco (15° - 30°C).

TODOS OS MEDICAMENTOS DEVEM SER MANTIDOS FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas: o **topiramato** é classificado como monossacarídeo sulfamato-substituído. Estudos eletrofisiológicos e bioquímicos em cultura de neurônios identificaram três propriedades que podem contribuir para a eficácia antiéptica do **topiramato**. Potenciais de ação provocados repentinamente pela despolarização contínua de neurônios foram bloqueados temporariamente pelo **topiramato**, sugerindo uma modulação de canais de sódio dependentes da voltagem. O **topiramato** aumenta a frequência com que o ácido gama-aminobutírico (GABA) ativa receptores GABA_A e aumenta a capacidade do GABA de induzir o influxo de íons cloreto, sugerindo que o **topiramato** potencializa a atividade desse neurotransmissor inibitório. Este efeito não foi bloqueado pelo flumazenil, um antagonista benzodiazepínico, e o **topiramato** não aumentou a duração da abertura do canal, o que o diferencia de barbitúricos que modulam receptores GABA_A. Como o perfil antiéptico do **topiramato** difere acetadamente do das benzodiazepinas, ele pode modular um subtipo do receptor GABA_A insensível à benzodiazepina. O **topiramato** antagoniza a capacidade do caninato ativar o subtipo AMPA/cainato (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico) do receptor aminoácido excitatório (glutamato), mas não exerce nenhum efeito aparente na atividade do N-metil-D-aspartato (NMDA) no subtipo de receptor NMDA. Estes efeitos do **topiramato** são dependentes da concentração em uma faixa de 1 µM a 200 µM, com atividade mínima observada entre 1 µM e 10 µM.

Além disso, o **topiramato** inibe algumas isoenzimas da anidrase carbônica. Este efeito farmacológico é muito mais fraco do que o da acetazolamida, um conhecido inibidor da anidrase carbônica, e não é considerado um componente importante da atividade antiéptica do **topiramato**. Em estudos experimentais, o **topiramato** apresenta atividade anticonvulsivante em ratos e camundongos, em crises induzidas por eletrochoque máximo, e é eficaz em modelos de epilepsia em roedores, que incluem crises tônicas e crises de ausência, em ratos com epilepsia espontânea, e crises tônico-clônicas induzidas em ratos por abrassamento da amígdala ou isquemia global. O **topiramato** é apenas discretamente eficaz no bloqueio de crises clônicas induzidas pelo penilmetotetrazol, um antagonista de receptor GABA_A. Estudos realizados em camundongos submetidos a administração concomitante de **topiramato** e carbamazepina ou fenobarbital demonstraram atividade anticonvulsivante sinérgica, enquanto que a associação com fenitoína mostrou atividade anticonvulsivante aditiva. Em estudos clínicos bem controlados de uso adjuvante, não foi verificada nenhuma correlação entre concentrações plasmáticas de vale do **topiramato** e sua eficácia clínica. Não há evidência de tolerância em humanos.

Propriedades farmacocinéticas: em comparação a outras drogas antiepilépticas, o **topiramato** apresenta uma meia-vida plasmática longa, farmacocinética linear, depuração plasmática predominantemente renal, ausência de ligação significante a proteínas plasmáticas e de metabólitos ativos significantes. O **topiramato** não é um indutor potente de enzimas relacionadas à biotransformação de fármacos, pode ser administrado com ou sem alimentos e não requer monitorização de níveis plasmáticos. Em ensaios clínicos, não

houve relação consistente entre concentração plasmáticas e eficácia ou eventos adversos.

O **topiramato** é rapidamente e bem absorvido. Após a administração oral de 100 mg de **topiramato** a voluntários sadios, o pico médio de concentração plasmática (C_{máx}) foi de 1,5 µg/mL, obtido num período de 2 a 3 horas (T_{máx}). Com base na recuperação da radioatividade na urina, a extensão média de absorção de uma dose oral de 100 mg de **topiramato** marcado com ¹⁴C foi de, no mínimo, 81%. A biodisponibilidade do **topiramato** não é afetada de forma clinicamente significante pela ingestão de alimentos. A ligação a proteínas plasmáticas é, em geral, de 13 a 17%. Observa-se baixa capacidade de ligação do **topiramato** aos eritrócitos, saturável em concentrações plasmáticas acima de 4 µg/mL. O volume de distribuição variou de forma inversamente proporcional à dose. A média do volume de distribuição aparente foi de 0,80 a 0,55 L/Kg, para uma única dose entre 100 a 1.200 mg. Um efeito do gênero sobre o volume de distribuição foi detectado, com valores em mulheres cerca de 50% dos obtidos em homens. Esta diferença foi atribuída à maior porcentagem de gordura corpórea em pacientes do sexo feminino, sem consequência clínica.

Em voluntários sadios, o **topiramato** não sofre biotransformação extensa (aproximadamente 20%). É biotransformado em até 50% em uso adjuvante com indutores reconhecidos de enzimas relacionadas à biotransformação de fármacos. Seis metabólitos, formados por hidroxilação, hidrólise e glucuronidação, foram identificados, caracterizados e isolados no plasma, urina e fezes. Cada metabólito representa menos de 3% da radioatividade total excretada após a administração do **topiramato** marcado com ¹⁴C. Dois metabólitos, que conservam a maior parte da estrutura química do **topiramato**, foram testados e apresentaram pouca ou nenhuma atividade anticonvulsivante. Em humanos, a principal via de eliminação do **topiramato** inalterado e de seus metabólitos é a renal (no mínimo 81% da dose).

Aproximadamente 66% de uma dose de **topiramato** marcado com ¹⁴C foi excretada inalterada na urina, em quatro dias. Após a administração de doses de 50 mg e 100 mg de **topiramato**, duas vezes as dia, a depuração renal média foi de aproximadamente 18 mL/min e 17 mL/min, respectivamente. Há evidência de reabsorção tubular renal do **topiramato**. Este achado é comprovado por estudos conduzidos em ratos, onde o **topiramato** foi associado à probenecida, tendo sido observado um aumento significante da depuração renal do **topiramato**. De modo geral, a depuração plasmática do **topiramato** em humanos é de aproximadamente 20 a 30 mL/min, após a administração oral.

O **topiramato** apresenta baixa variação inter-individual nas concentrações plasmáticas e apresenta farmacocinética previsível. A farmacocinética do **topiramato** é linear, com a depuração plasmática permanecendo constante e a área sob a curva de concentração plasmática aumentando de modo proporcional a doses orais, em uma faixa posológica de 100 a 400 mg, em voluntários sadios. Pacientes com função renal normal podem levar 4 a 8 dias para atingir concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio. Após a administração de doses orais múltiplas de 100 mg duas vezes ao dia, a voluntários sadios, a C_{máx} média foi de 6,76 g/mL. A meia-vida de eliminação plasmática após a administração de doses múltiplas de 50 mg e 100 mg, duas vezes ao dia, foi de aproximadamente 21 horas.

O uso adjuvante de **topiramato** em doses múltiplas de 100 a 400 mg, duas vezes ao dia, com fenitoína ou carbamazepina, produz aumentos proporcionais à dose nas concentrações plasmáticas do **topiramato**.

A depuração plasmática e renal do **topiramato** é reduzida em pacientes com insuficiência renal (CL_{CR} ≤ 60 mL/min).

Em pacientes com doença renal grave, a depuração plasmática apresentou-se reduzida. Como resultado, concentrações plasmáticas de equilíbrio mais elevadas são esperadas para uma determinada dose de **topiramato** administrada, a pacientes com insuficiência renal, em comparação às obtidas em pacientes com função renal normal. O **topiramato** pode ser removido do plasma, com eficácia, por hemodíálise.

A depuração plasmática do **topiramato** permanece inalterada em indivíduos idosos, na ausência de doença renal subjacente.

A depuração plasmática do **topiramato** é reduzida em pacientes com insuficiência hepática, moderada ou grave.

Farmacocinética em crianças de até 12 anos de idade.

A farmacocinética do **topiramato** em uso adjuvante é linear em crianças, como em adultos, com taxa de depuração independente da dose e concentrações plasmáticas de equilíbrio com aumentos proporcionais à dose. No entanto, crianças têm depuração mais elevada e meia-vida de eliminação mais curta. Conseqüentemente, concentrações plasmáticas de **topiramato** para a mesma dose em mg/kg podem ser menores em crianças comparadas às obtidas em adultos. Assim como em adultos, drogas antiepilépticas indutoras de enzimas hepáticas diminuem as concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio.

INDICAÇÕES

O **topiramato** é indicado em monoterapia tanto em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada como em pacientes que recebiam terapia adjuvante e serão convertidos à monoterapia.

O **topiramato** é indicado, para adultos e crianças, como adjuvante no tratamento de crises epilépticas parciais, com ou sem generalização secundária e crises tônico-clônicas generalizadas primárias.

O **topiramato** é indicado, também, para adultos e crianças como tratamento de adjuvante das crises associadas à Síndrome de Lennox-Gastaut.

O **topiramato** é indicado, em adultos, como tratamento profilático da enxaqueca. O uso de **topiramato** para o tratamento agudo da enxaqueca não foi estudado.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao **topiramato** ou a qualquer componente da fórmula do produto. Não deve ser administrado durante a gravidez.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Os comprimidos de **topiramato** devem ser engolidos, sem mastigar, com suficiente quantidade de líquido. Depois de aberto, o medicamento deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C).

POSOLOGIA

Para o controle ideal, tanto em adultos como em crianças, recomenda-se iniciar o tratamento, com uma dose baixa, seguida de tateamento até uma dose eficaz.

Recomenda-se não partir os comprimidos. Pode ser administrado com ou sem alimentos.

Tratamento adjuvante em epilepsia

Adultos: a dose mínima eficaz é 200 mg ao dia. Em geral, a dose total varia de 200 mg a 400 mg, dividida em duas tomadas. Alguns pacientes eventualmente poderão necessitar de doses de até 1600 mg por dia, que é a dose máxima. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado com uma dose baixa, seguida por um tateamento da dose até que se chegue a dose adequada.

O tratamento deve ser iniciado com 25 - 50 mg, administrados à noite, durante uma semana. Posteriormente, a intervalos de 1 ou 2 semanas, a dose deverá ser aumentada de 25 a 50 mg e dividida em duas tomadas. O tateamento deverá ser orientado pelos resultados clínicos. Alguns pacientes poderão obter eficácia com uma dose única diária.

Não é necessário monitorar as concentrações plasmáticas de **topiramato** para otimizar o tratamento com **topiramato**. Raramente, o tratamento concomitante com fenitoína poderá exigir o ajuste da dose da fenitoína para que resultados clínicos ótimos sejam alcançados. A adição ou retirada da fenitoína e da carbamazepina do tratamento coadjuvante com **topiramato** poderá exigir o ajuste da dose do **topiramato**.

Essas recomendações posológicas se aplicam a todos os pacientes adultos, incluindo idosos, desde que não haja doença renal subjacente. Porém, nos pacientes sob tratamento com hemodíálise, há necessidade de uma dose suplementar. Como **topiramato** é removido do plasma por hemodíálise, uma dose complementar igual a aproximadamente metade do dose diária deverá ser administrada nos dias de hemodíálise. Esta dose complementar deverá ser dividida em duas tomadas, ao início e ao término da hemodíalíse. A dose suplementar poderá ser ajustada dependendo das características do equipamento de diálise que estiver sendo utilizado.

Crianças: a dose total diária de **topiramato** recomendada para crianças é de 5 a 9 mg/kg, dividida em duas tomadas. O tateamento deve ser iniciado com 25 mg (ou menos, baseado na faixa de 1 a 3 mg/kg/dia) administrados à noite, durante a primeira semana. Posteriormente, a dose deve ser aumentada em 1 a 3 mg/kg/dia, a intervalos de 1 ou 2 semanas, até alcançar uma resposta clínica ótima. O tateamento deve ser orientado pela resposta clínica.

Doses diárias de até 30 mg/kg/dia foram bem toleradas nos estudos realizados.

Monoterapia em epilepsia

Quando drogas antiepilépticas concomitantes são retiradas a fim de manter o tratamento com **topiramato** em monoterapia, deve-se considerar os efeitos que isto pode ter sobre o controle das crises. Exceto por razões de segurança que exijam uma retirada abrupta das outras drogas antiepilépticas, recomenda-se descontinuação gradual com redução de aproximadamente um terço da dose a cada 2 semanas.

Quando fármacos indutores enzimáticos são retirados, os níveis plasmáticos de **topiramato** irão aumentar. A diminuição da dose de **topiramato** pode ser necessária, se for clinicamente indicado.

Adultos: o tateamento da dose deve ser iniciado com 25 mg, administrado à noite, por uma semana. Então, a dose deve ser aumentada em 25 mg ou 50 mg ao dia, a intervalos de 1 ou 2 semanas, dividida em duas tomadas. Se o paciente for incapaz de tolerar o esquema de tateamento, aumentos menores ou intervalos mais longos entre os aumentos da dose podem ser usados. A dose e a velocidade do tateamento devem ser orientados pelo resultado clínico.

Em adultos, a dose alvo inicial recomendada para o **topiramato** em monoterapia é de 100 mg/dia e a dose diária máxima recomendada é 500 mg. Alguns pacientes com formas refratárias de epilepsia tolerando doses de 1000 mg/dia de **topiramato** em monoterapia. Estas recomendações aplicam-se a todos os adultos, incluindo idosos sem doença renal subjacente.

Crianças: a dose inicial varia de 0,5 a 1 mg/kg, à noite, durante uma semana. A seguir a dose deve ser aumentada em 0,5 a 1 mg/kg/dia a intervalos de 1 a 2 semanas, divididas em duas tomadas. Se a criança for incapaz de tolerar o esquema de tateamento, aumentos menores ou intervalos maiores entre os aumentos da dose podem ser usados. A dose e a velocidade do tateamento devem ser orientadas pelo resultado clínico.

A dose-alvo inicial recomendada para o **topiramato** em crianças é 3 a 6 mg/kg/dia. Crianças com crises de início parcial de diagnóstico recente receberam doses de até 500 mg/dia.

Enxaqueca

O tratamento deve ser iniciado com 25 mg à noite durante 1 semana. A dose deve então ser aumentada em 25 mg/dia, uma vez por semana. Se o paciente for incapaz de tolerar o esquema de degradação, intervalos maiores entre os ajustes de dose podem ser usados.

A dose total de **topiramato** recomendada na profilaxia de enxaqueca é 100 mg/dia, divididos em duas tomadas. Alguns pacientes podem se beneficiar de uma dose diária total de 50 mg. Pacientes receberam dose diária total de até 200 mg/dia. A dose e a velocidade de gradação devem ser orientadas pelo resultado clínico.

Conduta necessária caso haja esquecimento da administração de alguma dose.

Caso o paciente esqueça de tomar uma das doses, ele deverá tomá-la assim que possível, no entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte o paciente deverá esperar por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. **Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.**

ADVERTÊNCIAS

Drogas anti-epilépticas, incluindo o **topiramato**, devem ser descontinuadas gradativamente, para minimizar as possibilidade de aumento da frequência de crises epilépticas. Em estudos clínicos em adultos, as doses foram diminuídas em 100 mg por dia, a intervalos semanais. Em alguns pacientes, a descontinuação foi acelerado sem acarretar complicações. A principal via de eliminação do **topiramato** e seus metabólitos é através dos rins. A eliminação pelos rins é dependente da função renal e independe da idade. Pacientes com insuficiência renal moderada ou grave podem levar de 10 a 15 dias para atingir as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio, em comparação com o período de 4 a 8 dias, observado em pacientes com função renal normal.

Em todos os pacientes, o tateamento da dose deverá ser orientado pelo resultado clínico (isto é, controle das crises, evitando efeitos colaterais), considerando-se que indivíduos sabidamente portadores de insuficiência renal poderão precisar de um tempo mais longo para alcançar o estado de equilíbrio, a cada dose. Hidratação adequada durante



SANDOZ

o uso de **topiramato** é muito importante. Hidratação pode reduzir o risco de nefrolitase. Hidratação apropriada antes e durante atividades como exercícios físicos ou exposição a temperaturas elevadas pode reduzir o risco de eventos adversos relacionados ao calor.

Transtornos do humor / Depressão

Um aumento na incidência de transtornos do humor e depressão tem sido observado durante o tratamento com **topiramato**.

Tentativa de suicídio

Nas fases duplo cega de estudos clínicos com **topiramato** em indicações já aprovadas e em estudo, tentativas de suicídio ocorreram na taxa de 0,003 (13 eventos / 3999 pacientes ano) com uso de **topiramato** versus 0 (0 eventos / 1430 pacientes ano) com uso de placebo. Um caso de suicídio de paciente em uso de **topiramato** foi relatado em estudo em transtorno bipolar.

Nefrolitase

Alguns pacientes, especialmente aqueles com predisposição à nefrolitase, podem ter risco aumentado de formação de cálculo renal e sinais e sintomas associados, tais como cólica renal, dor renal e dor em flanco. Fatores de risco de nefrolitase incluem antecedentes de cálculo renal, histórico familiar de nefrolitase e hipercaleiúria. Nenhum desses fatores de risco pode antecipar com certeza a formação de cálculo durante tratamento com **topiramato**. Além disso, pacientes utilizando outros medicamentos associados à possibilidade de ocorrência de nefrolitase podem ter um risco aumentado.

Miopia aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado secundário

Uma síndrome consistindo de miopia aguda e glaucoma de ângulo fechado secundário tem sido relatada em pacientes em uso de **topiramato**. Os sintomas incluem início agudo de redução da acuidade visual e/ou dor ocular. Achados oftalmológicos podem incluir miopia, redução da câmara anterior, hiperemia ocular (vermelhidão) e aumento da pressão intraocular. Midriase pode ou não estar presente. Esta síndrome pode ser associada com efusão supraciliar resultando no deslocamento do cristalino e da íris, com glaucoma agudo de ângulo fechado secundário. Os sintomas ocorrem, caracteristicamente, no primeiro mês após do início do tratamento com **topiramato** ao contrário do glaucoma de ângulo fechado primário, que é raro em pessoas com menos de 40 anos. O glaucoma agudo de ângulo fechado secundário associado com **topiramato** tem sido relatado tanto em pacientes pediátricos como adultos. O tratamento inclui a interrupção do **topiramato** , o mais rápido possível de acordo com a avaliação do médico, e medidas apropriadas para reduzir a pressão intraocular. Estas medidas geralmente resultam na redução da pressão intraocular.

Acidose metabólica

Acidose metabólica, hipercloremia, hiato não-aniónico (isto é, redução do bicarbonato sérico abaixo do intervalo de referência normal na ausência de alcalose respiratória) estão associadas ao tratamento com **topiramato**. Esta redução no bicarbonato sérico está relacionada ao efeito inibitório do **topiramato** na anidrase carbônica renal. A redução no bicarbonato ocorre geralmente no início do tratamento, mas pode ocorrer ao longo do tratamento. Estas reduções são usualmente leves a moderadas (redução média de 4 mmol/L em doses de 100 mg/dia ou acima em adultos e aproximadamente 6 mg/kg/dia em pacientes pediátricos). Os pacientes raramente apresentam redução à valores menores que 10 mmol/L. As condições ou terapias que predis põe a acidose (como doença renal, distúrbios respiratórios graves, "status epilepticus", diarreia, cirurgia, dieta cetogênica, ou alguns fármacos) podem ser aditivos aos efeitos do **topiramato** na redução do bicarbonato.

Acidose metabólica crônica em pacientes pediátricos pode reduzir as taxas de crescimento. O efeito do **topiramato** no crescimento e sequela relativa aos ossos não foi avaliado sistematicamente em pacientes pediátricos ou adultos. Dependendo das condições de base, recomenda-se avaliação adequada, incluindo níveis de bicarbonato sérico, durante o tratamento com **topiramato**. Se acidose metabólica ocorrer e persistir, deve-se considerar redução da dose ou interrupção do **topiramato** (usando redução gradual da dose).

Suplementação nutricional

A suplementação da dieta ou o aumento da ingestão de alimentos deve ser considerado se o paciente apresentar perda de peso durante o tratamento com **topiramato**.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O **topiramato** age sobre o sistema nervoso central, podendo produzir sonolência, tontura ou outros sintomas relacionados. Embora tais reações sejam de intensidade leve ou moderada, podem ser potencialmente perigosas para pacientes dirigindo veículos ou operando máquinas, particularmente até que se conheça a reação individual do paciente ao fármaco.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Idosos: não foram observadas diferenças farmacocinéticas relacionadas apenas à idade, embora a possibilidade de alteração da função renal associadas à idade deva ser considerada.

Crianças e adolescentes: a segurança e a eficácia em crianças com menos de 2 anos de idade ainda não foram totalmente estabelecidas para o uso de **topiramato** como adjuvante no tratamento de crises epilépticas parciais, crises tônico-clônicas generalizadas primárias ou epilepsias associadas com a síndrome de Lennox-Gastaut.

A segurança e a eficácia em pacientes com idade abaixo de 10 anos ainda não foi estabelecida na monoterapia com **topiramato**. A segurança e eficácia de **topiramato** no tratamento profilático da enxaqueca não foi estabelecido em crianças.

Gravidez e lactação: em estudos pré-clínicos, o **topiramato** tem demonstrado apresentar efeitos teratogênicos nas espécies estudadas (camundongos, ratos e coelhos). Em ratos, o **topiramato** atravessou a barreira placentária. Não foram realizados estudos com **topiramato** em gestantes. Entretanto, **topiramato** poderá ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício esperado superar o risco potencial para o feto. O **topiramato** é eliminado no leite de ratas. A excreção do **topiramato** no leite humano não foi avaliada em estudos controlados. A observação em um número limitado de pacientes sugere uma excreção extensa do **topiramato** no leite. Uma vez que muitas drogas são excretadas no leite humano, deve-se decidir entre evitar a amamentação ou descontinuar o tratamento com a droga, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe. Durante a experiência pós-comercialização, casos de hipospladia foram relatados em bebês do sexo masculino ao **topiramato** no útero, com ou sem outros anticonvulsivantes; no entanto, uma relação causal com o **topiramato** não foi estabelecida.

Pacientes com insuficiência hepática: O **topiramato** deve ser administrado com cuidado em pacientes com insuficiência hepática, uma vez que o clearance do **topiramato** pode estar reduzido neste grupo de pacientes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos do topiramato sobre outras drogas anti-epilépticas: efeitos de **topiramato** a outras drogas anti-epilépticas (fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico, fenobarbital, primidona) não afeta suas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio, exceto, ocasionalmente, em alguns pacientes, em que a adição de **topiramato** à fenitoína poderá resultar em aumento das concentrações plasmáticas de fenitoína. Isto se deve possivelmente à inibição de uma forma isoforma específica de uma enzima polimórfica (CYP2C_{mepp}). Conseqüentemente, deverá ser realizada dosagem do nível plasmático de fenitoína em qualquer paciente em tratamento com fenitoína que apresente sinais ou sintomas de toxicidade.

Um estudo de interação farmacocinética em pacientes com epilepsia demonstrou que a associação do **topiramato** à lamotrigina não apresentou efeito na concentração plasmática de lamotrigina no estado estacionário com doses de **topiramato** de 100 a 400 mg/dia. Além disso, a concentração plasmática de **topiramato** no estado estacionário não sofreu alteração durante ou após a retirada do tratamento com lamotrigina [dose média de 327 mg/dia]. Efeitos de outras drogas anti-epilépticas sobre topiramato

A fenitoína e a carbamazepina diminuem as concentrações plasmáticas do **topiramato**. A adição ou descontinuação da fenitoína ou da carbamazepina ao tratamento com **topiramato** poderá requerer um ajuste de dose deste último. O atendimento da dose deverá ser realizado de acordo com o efeito clínico.

Tanto a adição quanto a retirada do ácido valpróico não produzem mudanças clinicamente significativas nas concentrações plasmáticas de **topiramato** e, portanto, não exigem ajuste da dose do **topiramato**. Os resultados destas interações estão resumidos na tabela a seguir.

DAE co-administrada	Concentração da DAE	Concentração de topiramato
Fenitoína	↔**	↓
Carbamazepina	↔	↓
Ácido valpróico	↔	↔
Lamotrigina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NE
Primidona	↔	NE

↔ = sem efeito sobre as concentrações plasmáticas

** = concentração plasmáticas aumentadas em alguns pacientes

↓ = diminuição das concentrações plasmáticas

NE = não estudado

Outras interações medicamentosas

Digoxina: em estudo de dose única, a administração concomitante de **topiramato** provocou uma redução de 12% na área sob a curva de concentração plasmática (AUC) da digoxina. A importância clínica desta observação não foi determinada. Quando o **topiramato** for associado ou descontinuado em pacientes submetidos a tratamentos com a digoxina, recomenda-se atenção à monitoração rotineira e cuidadosas das concentrações séricas de digoxina.

Depressores do SNC / Álcool: recomenda-se que **topiramato** não seja utilizado concomitantemente com bebidas alcoólicas ou com outros medicamentos depressores do SNC, pois pode ocorrer um aumento da ação de **topiramato**.

Anticoncepcionais orais: em um estudo de interação farmacocinética em voluntárias sadias, com administração concomitante de contraceptivo oral combinado contendo 1 mg de noretindrona e 35 mcg de etinilestradiol, **topiramato**, administrado isoladamente nas doses de 50 e 200 mg/dia, não foi associado a alteração estatisticamente significantes na exposição média (AUC) aos componentes do contraceptivo oral. Em outro estudo, a exposição ao etinilestradiol apresentou redução estatisticamente significante com doses de 200, 400 e 800 mg/dia (18%, 21% e 30% respectivamente) quando administrado como adjuvante em pacientes em uso de ácido valpróico. Em ambos os estudos, **topiramato** (50 mg/dia a 800 mg/dia) não afetou significativamente a exposição à noretindrona. Entretanto, nas doses entre 200 - 800 mg/dia, houve uma redução dose-dependente na exposição ao etinilestradiol e, nas doses de 50 - 200 mg/dia, não houve alteração significante dose-dependente na exposição ao etinilestradiol.

A significância clínica das alterações observadas não é conhecida. A possibilidade de redução da eficácia do contraceptivo e aumento no sangramento de escape dever ser considerada em pacientes em uso de contraceptivos orais combinados e **topiramato**.

Deve-se solicitar a pacientes em uso de contraceptivos orais que relatem qualquer alteração em seus padrões menstruais. A eficácia contraceptiva pode ser reduzida, mesmo na ausência de sangramento de escape.

Hidroclorotiazida: um estudo de interação medicamentosa conduzido em voluntários sadios avaliou a farmacocinética no estado da hidroclorotiazida (25 mg a cada 24h) e do **topiramato** (96 mg a cada 12 h) quando administrados isolada ou concomitantemente. Os resultados deste estudo indicaram que a C_{máx} do **topiramato** aumentou 27% e a AUC aumentou 29% quando a hidroclorotiazida foi associada ao **topiramato**. A significância clínica desta alteração é desconhecida. A associação de hidroclorotiazida ao tratamento com **topiramato** pode precisar de um ajuste da dose do **topiramato**. A farmacocinética da hidroclorotiazida no estado estacionário não foi influenciada significativamente pela administração concomitante do **topiramato**. Os resultados laboratoriais clínicos indicaram redução no potássio sérico após administração do **topiramato** ou da hidroclorotiazida, sendo maior quando a hidroclorotiazida e o **topiramato** foram administrados em combinação.

Metformina: um estudo de interação medicamentosa conduzido em voluntários sadios avaliou a farmacocinética da metformina e do **topiramato** no estado de equilíbrio no plasma quando a metformina foi administrada isolada e quando a metformina e o **topiramato** foram administrados simultaneamente. Os resultados do estudo indicaram que a C_{máx} média e a AUC_{0-12 h} média da metformina aumentaram em 18% e 25%, respectivamente, enquanto que o clearance médio diminuiu 20% quando a metformina foi co-administrada com **topiramato**. O **topiramato** não afeta o T_{máx} da metformina. A significância clínica do efeito do **topiramato** na farmacocinética da metformina não está clara. O clearance plasmático oral do **topiramato** parece ser reduzido quando administrado com metformina. A extensão da alteração no clearance é desconhecida. A significância clínica do efeito da metformina na farmacocinética do **topiramato** não está clara. Quando **topiramato** é administrado ou retirado em pacientes com metformina, deve-se ter especial atenção na monitorização rotineira para um controle adequado do diabetes.

Pioglitazona: um estudo de interação medicamentosa conduzido em voluntários sadios avaliou a farmacocinética no estado estacionário do **topiramato** e da pioglitazona quando administrados isolada ou concomitantemente. Uma redução de 15% na AUC, ss de pioglitazona sem alteração na C_{máx} ss foi observada. Este achado não foi estatisticamente significante. Além disso, reduções de 13% na C_{máx}, ss e de 16% na AUC_t, ss do hidróxi-metabolito ativo foram observadas, assim como uma redução de 60% tanto na C_{máx}, ss como na AUC_t, ss do ceto-metabolito ativo foram observadas. A significância clínica destes achados é desconhecida. Quando o **topiramato** é associado com pioglitazona ou pioglitazona é associado ao tratamento com **topiramato**, deve-se ter atenção especial à rotina de monitoramento dos pacientes para um controle adequado do estado diabético.

Outros: topiramato pode aumentar o risco de nefrolitase em pacientes em uso concomitante de outros agentes que predis põem à nefrolitase. Durante tratamento com **topiramato**, tais agentes deverão ser evitados, uma vez que eles criam um ambiente fisiológico que aumenta o risco de formação de cálculo renal.

Estudos adicionais de interação medicamentosa farmacocinética: estudos clínicos foram conduzidos para avaliar a interação farmacocinética potencial entre o **topiramato** e outros agentes. As alterações na C_{máx} e na AUC como resultado das interações estão descritas a seguir. A segunda coluna (concentração do fármaco concomitante) descreve o que acontece com a concentração do fármaco concomitante listado na primeira coluna quando **topiramato** é associado. A terceira coluna (concentração do **topiramato**) menciona na co-administração do fármaco listado na primeira coluna modifica a concentração do **topiramato**. Resumo dos resultados dos estudos adicionais de interação medicamentosa farmacêutica

Fármaco concomitante	Concentração do fármaco concomitante ^a	Concentração do topiramato ^a
Amitriptilina	↔ 20% de aumento na C _{máx} e na AUC do metabolito norriptilina	NS
Diidroergotamina (oral e subcutânea)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31% de aumento da AUC do metabolito reduzido	NS
Propranolol	↔ 17% de aumento na C _{máx} para 4-hidroxiopropranol (50 mg de topiramato a cada 12 horas)	16% de aumento na C _{máx} , 17% de aumento na AUC (80 mg de propranolol a cada 12 horas).
Sumatriptana (oral e subcutâneo)	↔	NS
Pizotifeno	↔	↔

^a % de valor alterado no tratamento C_{máx} ou AUC média relativo à monoterapia

↔ = sem efeito sobre a C_{máx} e AUC (alterações ≤ 15%) do componente originário

NS = não estudado

Testes laboratoriais: dados de estudos clínicos indicam que o **topiramato** tem sido associado com uma redução de 4mmol/L no nível de bicarbonato no sangue total (ver item Advertências).

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Efeitos Clínicos em Tratamento Adjuvante em epilepsia

Uma vez que o **topiramato** é, na maioria das vezes, administrado em associação com outros agentes antiepilépticos, não é possível determinar qual das medicações ocorreu os eventuais efeitos colaterais.

Pacientes adultos: com base em estudos clínicos controlados com placebo, nos quais houve um rápido período de tateamento da dose, pode-se estabelecer que as reações adversas mais comuns estão relacionadas principalmente com o SNC e incluem: sonolência, tontura, nervosismo, ataxia, fadiga, distúrbios de fala, lentificação psicomotora, alterações da visão, dificuldade de memorização, confusão mental, parêstesia, diplopia, anorexia, nistagmo, náusea, perda de peso, distúrbios de linguagem, dificuldade de concentração / atenção, depressão, dor abdominal, astenia e alterações do humor. Os eventos adversos observados com menor frequência, mas que foram considerados relevantes do ponto de vista clínico incluem: alteração do paladar, agitação, problemas cognitivos, labilidade emocional, problemas de coordenação, marcha anormal, apatia, sintomas psicóticos/psicose, reação/comportamento agressivo, leucopenia e nefrolitase. Casos isolados de eventos tromboembólicos foram relatados embora uma relação causal com **topiramato** não tenha sido estabelecida.

Pacientes pediátricos: em estudos clínicos duplo-cegos realizados em crianças, eventos adversos que ocorreram com frequência igual ou superior a 5% incluíram: sonolência, anorexia, fadiga, nervosismo, distúrbio de personalidade, dificuldade de concentração / atenção, reação agressiva, perda de peso, marcha anormal, alterações de humor, ataxia, sialorréia, náusea, dificuldade de memorização, hipercalesmia, tontura, distúrbios da fala e parêstesia. Os eventos adversos observados com menor frequência, mas que foram consideradas potencialmente relevantes do ponto de vista clínico, foram: labilidade emocional, agitação, apatia, problemas cognitivos, lentificação psicomotora, confusão, alucinação, depressão e leucopenia.

Estudos em Monoterapia em epilepsia

Em geral, os eventos adversos observados em monoterapia foram qualitativamente similares aos observados durante os estudos em terapia adjuvante. Com exceção de parêstesia e fadiga, estes eventos adversos foram relatados com incidência similar ou menor que nos estudos em monoterapia.

Pacientes adultos: Em estudos clínicos duplo-cegos, os eventos adversos clinicamente relevantes ocorrendo com incidência maior ou igual a 10% em pacientes adultos tratados com **topiramato** incluíram: parêstesia, cefaléia, tontura, fadiga, sonolência, perda de peso, náusea e anorexia.

Pacientes pediátricos: Em estudos clínicos duplo-cegos, os eventos adversos clinicamente relevantes ocorrendo com incidência maior ou igual a 10% nos pacientes pediátricos tratados com **topiramato** foram: cefaléia, fadiga, anorexia e sonolência.

- Enxaqueca

Em estudos duplo-cegos, eventos adversos clinicamente relevantes que ocorreram com frequência maior ou igual a 5% foram observados com incidência maior em pacientes tratados com **topiramato** do que com placebo incluíram: fadiga, parêstesia, tontura, hipoestesia, problemas de linguagem, náusea, diarreia, dispepsia, boca seca, perda de peso, anorexia, sonolência, dificuldade de memorização, dificuldade de concentração/atenção, insônia, ansiedade, variações do humor, depressão, perversão do paladar, visão anormal.

Pacientes tratados com topiramato apresentam alteração percentual média do peso corporal dependente da dose. Esta alteração não foi observada no grupo placebo. Alterações médias de 0,0; -2,3%; -3,2%; -3,8% foram observadas nos grupos placebo, **topiramato** 50 mg, 100 mg e 200 mg respectivamente.

- Outros

Relatos de aumento em provas de função hepática em pacientes recebendo **topiramato** com ou sem outros medicamentos têm sido recebidos. Relatos isolados de hepatite e insuficiência hepática têm ocorrido em pacientes em uso de múltiplos medicamentos durante o tratamento com **topiramato**.

Relatos isolados de erupções bolhosas e lesões em mucosas (incluindo eritema multiforme, pênfigo, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) também têm ocorrido. A maioria destes relatos ocorreu em pacientes em uso de outros medicamentos também associados a erupções bolhosas e lesões em mucosas.

Oligodrose tem sido raramente relatada com o uso de **topiramato**. A maioria destes relatos ocorreu em crianças.

Ideação suicida, tentativa de suicídio e suicídio tem sido muito raramente relatados (ver item Advertências).

Acidose metabólica tem sido raramente relatada (ver item Advertências).

SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Superdose de **topiramato** tem sido relatada. Sinais e sintomas incluem convulsões, sonolência, distúrbio da fala, visão borrada, diplopia, atividade mental prejudicada, letargia, coordenação anormal, estupor, hipotensão, dor abdominal, agitação, vertigem e depressão.

As seqüências clínicas não foram graves na maioria dos casos, mas foram relatados casos de óbitos após superdoses com diversas drogas, incluindo o **topiramato**.

Superdose com **topiramato** pode resultar em acidose metabólica grave (ver item Advertências).

Um paciente que ingeriu uma dose calculada em 96 - 110 g de **topiramato** foi hospitalizado em coma com duração de 20 - 24 horas seguido de recuperação total após 3 a 4 dias.

Tratamento

Medidas gerais de suporte são indicadas e uma tentativa deve ser feita para remover o fármaco não digerido do trato gastrointestinal utilizando lavagem gástrica ou carvão ativado. A hemodiálise é um método eficaz para a retirada do **topiramato** do organismo. O paciente deve ser bem hidratado.

ARMAZENAGEM

Os comprimidos de **topiramato** devem ser mantidos em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Reg. MS - 1.0047.0405

Form. Resp.: Luciana A. Perez Bonilha - CRF-PR nº 16.006


Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

Para a sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total deste medicamento.

Fabricado por:
Sandoz Private Ltd.
Kalwe Block - Village Dighe - Navi Mumbai - Índia

 **SANDOZ**[®]
Uma decisão saudável

Importado por:
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16 - Indústria Brasileira

 **SAC**
0800 4009192
Código: 46003106 Dimensões: 210 x 350mm