

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

topiramato

FORMA FARMACÉUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido.
Embalagem com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos revestidos.
Embalagem Hospitalar com 500 comprimidos revestidos.



USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 25 mg é composto por:
topiramato 25 mg
excipiente* q.s.p. 1 com. rev.
*lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico + talco + macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, água purificada.

Cada comprimido revestido de 50 mg é composto por:
topiramato 50 mg
excipiente* q.s.p. 1 com. rev.
*lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico + talco + macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, água purificada.

Cada comprimido revestido de 100 mg é composto por:
topiramato 100 mg
excipiente* q.s.p. 1 com. rev.
*lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico + talco + macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, água purificada.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO: o topiramato é um novo agente antiepiléptico.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO:

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 adjuvante das crises associadas à Síndrome de Lennox-Gastaut.

RISCOS DO MEDICAMENTO:

Contraindicações: hipersensibilidade ao topiramato ou a qualquer componente da fórmula do produto. Não deve ser administrado durante a gravidez.
Advertências: avise seu médico sobre problemas de saúde que você tem ou teve no passado. Informe seu médico se você tem ou teve pedras nos rins. Ele deverá recomendar que você ingira muito líquido enquanto estiver se tratando com topiramato.
Interações Medicamentosas: é muito importante que seu médico saiba se você está tomando digoxina, anticoncepcionais orais 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, medicamentos contra insônia, antidepressivos, calmantes, narcóticos, barbitúricos ou analgésicos.

Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica.
Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.
Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.
Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista 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.

MODO DE USO

Em geral, topiramato deve ser tomado duas vezes ao dia. Contudo, seu médico poderá recomendar que você tome o medicamento uma vez ao dia, ou em doses maiores ou menores. Há 3 tipos de comprimidos de topiramato, cada um contendo uma quantidade diferente de topiramato. Os comprimidos são circulares e amarelos. Seu médico começará o tratamento com uma dose baixa, aumentando-a gradativamente, até atingir a dose adequada ao controle de sua epilepsia. Tome os comprimidos com bastante água, sem parti-los, triturá-los ou mastigá-los. Se preferir, você pode tomar topiramato junto com as refeições. Se você esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que você se lembrar. Porém, se você estiver perto da hora de tomar a próxima dose, não tome a dose que você esqueceu e continue o tratamento normalmente. Se, acidentalmente, você tomar uma dose muito grande de topiramato, procure imediatamente o seu médico.

Para obter ótimo controle das crises recomenda-se iniciar o tratamento, tanto em adultos como em crianças, com uma dose baixa, seguida de tratamento até uma dose eficaz.

• Tratamento adjuvante

Adultos: a dose mínima eficaz é 200 mg ao dia. Em geral, a dose total diária 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 tratamento da dose até que se chegue à dose adequada. Os comprimidos são circulares e amarelos. O tratamento da dose deve começar com 25-50 mg, administrados à noite, durante uma semana. Posteriormente, a intervalos de 1 ou 2 semanas, a dose deverá ser aumentada de 50 a 100 mg e dividida em duas tomadas. O tratamento deverá ser orientado pelos resultados clínicos. Alguns pacientes poderão obter eficácia com uma dose única diária. Os comprimidos não devem ser partidos. O topiramato pode ser ingerido fora das refeições.

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 de 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 doses recomendadas se aplicam a todos os pacientes adultos, incluindo idosos, desde que não haja doença renal subjacente. Porém, nos pacientes sob tratamento com hemodálise, há necessidade de uma dose suplementar. Como topiramato é removido do plasma por hemodálise, uma dose complementar igual a aproximadamente metade da dose diária deverá ser administrada nos dias de hemodálise. Esta dose complementar deverá ser dividida em duas tomadas, ao início e ao término da hemodálise. 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 tratamento 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 tratamento deve ser orientado pela resposta clínica. Doses diárias de até 30 mg/kg/dia foram bem toleradas nos estudos realizados.

• Monoterapia

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 a descontinuação gradual de aproximadamente um terço da dose deste grupo de drogas a cada 2 semanas. Quando indutores enzimáticos são retirados, os níveis de topiramato irão aumentar. Uma diminuição na dose de topiramato pode ser necessária se for clinicamente indicado.

Adultos: o tratamento da dose deve ser iniciado com 25 mg, administrado à noite, por uma semana. Então, a dose deve ser aumentada em 25 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 tratamento, aumentos menores ou intervalos mais longos entre os aumentos da dose podem ser usados. A dose e a velocidade do tratamento 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 toleraram 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, dividida em duas tomadas. Se a criança for incapaz de tolerar o esquema de tratamento, aumentos menores ou intervalos maiores entre os aumentos da dose podem ser usados. A dose e a velocidade do tratamento devem ser orientadas pelo resultado clínico. A dose alvo inicial recomendada para o topiramato em monoterapia 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.

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

Não interrompa 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. Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS: qualquer medicamento pode provocar reações desagradáveis. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como as listadas a seguir, ou quaisquer outros sinais ou sintomas desagradáveis. Os efeitos colaterais mais frequentes são: problemas de coordenação; alterações do pensamento, incluindo dificuldade de concentração, lentidão de pensamento e confusão; tontura; cansaço; formigamento; 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.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE:

Sinais e Sintomas: já houve relatos de ingestão de 6 a 40 g de topiramato em um número limitado de pacientes. Sinais e sintomas incluíam: cefaleia, agitação, sonolência, letargia, acidose metabólica e hipocalcemia. As consequências clínicas não foram graves. Todos os pacientes recuperaram-se. 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 hemodálise é um método eficaz para a retirada do topiramato do organismo. O paciente deve ser bem hidratado.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO: manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. Verifique o prazo de validade na embalagem.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O topiramato é um novo agente antiepiléptico, classificado como monossacarídeo sulfamato-substituído. Estudos eletrofisiológicos e bioquímicos em cultura de neurônios identificaram três propriedades que podem contribuir para a eficácia antiepiléptica do topiramato. Potenciais de ação provocados rapidamente pela despolarização contínua dos neurônios foram bloqueados pelo topiramato de maneira dependente do tempo, sugerindo uma ação bloqueadora do canal de sódio, efeito este conhecido como "bloqueio de canal dependente do estado" (na verdade, os canais não são bloqueados, mas sim a frequência com que eles são reativados é que apresenta-se diminuída). O topiramato aumenta a frequência com que o ácido gama-aminobutírico (GABA) ativa os receptores GABAA e aumenta a capacidade do GABA induzir o fluxo de ions cloreto para dentro dos neurônios, sugerindo que o topiramato potencializa a atividade desse neurotransmissor inibitório.

Como o perfil antiepiléptico do topiramato difere acentuadamente do dos benzodiazepínicos, ele pode modular um subtipo do receptor GABAA insensível à benzodiazepina. O topiramato antagoniza a capacidade do kainato ativar o subtipo kainato/AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metiltetrazol-4-propilónico) do receptor aminoácido excitatório (glutamate), mas não exerce nenhum efeito aparente sobre a atividade do N-metil-D-aspartato (NMDA) no subtipo de receptor NMDA. Estes efeitos do topiramato são dependentes da concentração, numa faixa variando de 1 μ M a 200 μ M, sendo que a atividade mínima é observada numa faixa de 1 μ M a 10 μ M. 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 como o principal responsável pela atividade antiepiléptica do topiramato.

Estudos realizados em camundongos submetidos à administração concomitante de topiramato e carbamazepina ou fenobarbital demonstraram atividade anticonvulsivante sinérgica, enquanto que a combinação com a fenitoína mostrou atividade anticonvulsivante aditiva.

Em estudos clínicos bem controlados, não foi verificada nenhuma correlação entre as alterações nas concentrações plasmáticas do topiramato e a sua eficácia clínica. Não foi demonstrada nenhuma evidência de tolerância no homem.

Propriedades farmacocinéticas

O topiramato é bem absorvido e de maneira rápida. Após a administração de uma dose oral de 100 mg de topiramato em voluntários saudáveis, o pico médio de concentração plasmática (Cmax) foi de 1,5 μ g/mL, obtido num período de 2 a 3 horas (Tmax). Com base na recuperação da radioatividade na urina, determinou-se que, após a administração de uma dose oral de 100 mg de topiramato marcado com 14C, a absorção foi de no mínimo 81%.

A biodisponibilidade do topiramato não é afetada de maneira clinicamente significativa ingestão de alimentos. A ligação às proteínas plasmáticas é, em geral, de 13 a 17%. Foi observada uma baixa capacidade de ligação do topiramato aos eritrócitos, saturável concentrações plasmáticas acima de 4 μ g/mL. O volume de distribuição variou de maneira inversamente proporcional à dose. O volume de distribuição aparente médio foi de 0,55 L/kg, para uma dose única variando de 100 a 1.200 mg. Houve diferença no volume de distribuição relacionada com o sexo, sendo os valores obtidos em mulheres cerca 50% dos valores obtidos em homens. Esta diferença foi atribuída à maior porcentagem gordura presente nas mulheres e não apresentou consequências clínicas.

Em voluntários saudáveis, o topiramato não é completamente metabolizado (aproximadamente 20%). Contudo, ele é metabolizado em até 50% nos pacientes sob tratamento antiepiléptico concomitante com conhecidos indutores de enzimas metabolizantes de drogas. No plasma, urina e fezes foram isolados, caracterizados e identificados seis metabólitos, formados por hidroxilação, hidrólise e glucuronidação. Cada metabólito representa menos de 3% radioatividade total excretada após a administração do topiramato marcado com 14C. Dois metabólitos, os quais mantiveram 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 seus metabólitos através dos rins (no mínimo 81% da dose). Aproximadamente 66% de uma dose de topiramato marcado com 14C foi excretada inalterada na urina, num período de quatro dias. Após a administração de doses de 50 mg e 100 mg de topiramato, duas vezes ao dia, o "clearance" renal médio foi de aproximadamente 18 mL/min e 17 mL/min, respectivamente. Há evidências de reabsorção tubular renal do topiramato. Este achado é comprovado por estudos conduzidos em ratos, onde topiramato foi administrado concomitantemente com a probenecida, tendo sido observado um aumento do "clearance" renal do topiramato.

De modo geral, o "clearance" plasmático do topiramato em humanos é de aproximadamente 20 a 30 mL/min, após a administração oral.

O topiramato apresenta baixo grau de variabilidade nas concentrações plasmáticas individuais e, portanto, apresenta farmacocinética previsível. A farmacocinética do topiramato é linear, com o "clearance" plasmático permanecendo constante e a área sob curva de concentração plasmática aumentando de modo proporcional à dose, numa faixa doses orais únicas de 100 a 400 mg, em voluntários saudáveis. Pacientes com função normal podem levar de 4 a 8 dias para alcançar as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio. Após a administração de doses orais múltiplas de 100 mg, duas vezes a voluntários saudáveis, a Cmax média foi de 6,76 μ g/mL. A meia-vida de eliminação plasmática, após a administração de doses múltiplas de 50 mg e 100 mg, duas vezes ao dia, aproximadamente 21 horas.

Após a administração concomitante de topiramato, em doses múltiplas de 100 a 400 duas vezes por dia, com fenitoína ou carbamazepina, observaram-se aumentos nas concentrações plasmáticas de topiramato, proporcionais à dose. O "clearance" plasmático e renal do topiramato apresentou-se diminuído em pacientes disfunção renal (CL_{CR} < 60 mL/min). Em pacientes com doença renal em estágio final, "clearance" plasmático apresentou-se reduzido. Como resultado, para uma mesma administrada, as concentrações plasmáticas de topiramato no estado de equilíbrio, em pacientes com disfunção renal, devem ser maiores do que as obtidas em pacientes função renal normal. O topiramato é eficientemente removido do plasma através de hemodálise.

Em pacientes idosos, o "clearance" plasmático do topiramato permanece inalterado, ausência de doenças renais subjacentes.

O "clearance" plasmático do topiramato diminui em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave.

A farmacocinética do topiramato é linear em crianças, assim como em adultos, com "clearance" independente da dose e concentrações plasmáticas na fase de equilíbrio que aumentam proporcional à dose. No entanto, as crianças apresentam clearance mais alto e meia-vida eliminação mais curta. Conseqüentemente, as concentrações plasmáticas de topiramato podem ser menores em crianças comparado com adultos, para à mesma dose em mg/

Assim como em adultos, drogas antiepilépticas indutoras de enzimas hepáticas diminuem as concentrações plasmáticas na fase 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 adjuvante das crises associadas à Síndrome de Lennox-Gastaut.

CONTRAINDICAÇÕES

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

Este medicamento deve ser administrado por via oral. Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

088102



POSOLOGIA

Há 3 tipos de comprimidos de topiramato, cada um contendo uma quantidade diferente de topiramato. Os comprimidos são circulares e amarelos. Comprimido de 25 mg / Comprimidos de 50 mg / Comprimidos de 100 mg.

Verifique a concentração do comprimido para ajustar a posologia em relação a quantidade de comprimidos por dose.

Para obter ótimo controle das crises recomendou-se iniciar o tratamento, tanto em adultos como em crianças, com uma dose baixa, seguida de tratamento até uma dose eficaz.

• Tratamento adjuvante:

Adultos: a dose mínima eficaz é 200 mg ao dia. Em geral, a dose total diária 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 tratamento da dose até que se chegou à dose adequada.

O tratamento da dose deve começar com 25-50 mg, administrados à noite, durante uma semana. Posteriormente, a intervalos de 1 ou 2 semanas, a dose deverá ser aumentada de 50 a 100 mg e dividida em duas tomadas. O tratamento deverá ser orientado pelos resultados clínicos. Alguns pacientes poderão obter eficácia com uma dose única diária.

Os comprimidos não devem ser partidos. O topiramato pode ser ingerido fora das refeições.

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 de 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 doses recomendadas se aplicam a todos os pacientes adultos, incluindo idosos, desde que não haja doença renal subjacente. Porém, nos pacientes sob tratamento com hemodiálise, há necessidade de uma dose suplementar. Como topiramato é removido do plasma por hemodiálise, uma dose complementar igual a aproximadamente metade da dose diária deverá ser administrada nos dias de hemodiálise. Esta dose complementar deverá ser dividida em duas tomadas, ao início e ao término da hemodiálise. 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 tratamento 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 tratamento deve ser orientado pela resposta clínica.

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

• Monoterapia

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 a descontinuação gradual de aproximadamente um terço da dose deste grupo de drogas a cada 2 semanas. Quando indutores enzimáticos são retirados, os níveis de topiramato não aumentam. Uma diminuição na dose de topiramato pode ser necessária se for clinicamente indicado.

Adultos: o tratamento da dose deve ser iniciado com 25 mg, administrado à noite, por uma semana. Então, a dose deve ser aumentada em 25 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 tratamento, aumentos menores ou intervalos mais longos entre os aumentos da dose podem ser usados. A dose e a velocidade do tratamento 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 toleraram 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, dividida em duas tomadas. Se a criança for incapaz de tolerar o esquema de tratamento com topiramato em monoterapia ou se os aumentos da dose forem excessivamente rápidos, a dose e a velocidade do tratamento devem ser orientadas pelo resultado clínico. A dose alvo inicial recomendada para o topiramato em monoterapia 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.

ADVERTÊNCIAS

Drogas antiepilépticas, incluindo o topiramato, devem ser descontinuadas gradualmente, para minimizar a possibilidade de aumento da frequência de crises epilépticas. Nos estudos clínicos em adultos, as doses foram diminuídas em 100 mg por dia, a intervalos semanais. Em alguns pacientes, a descontinuação foi acelerada 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 tratamento 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 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.

Alguns pacientes, especialmente aqueles com predisposição à nefrolitase, estarão mais sujeitos ao aumento da possibilidade de formação de cálculo renal e aos sinais e sintomas associados, tais como cólica renal, dor na região dos rins e dor no flanco.

Fatores de risco de nefrolitase incluem antecedentes de cálculo renal, histórico familiar de nefrolitase e hipercalemia. 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 apresentam risco maior.

Função hepática diminuída

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.

Miopia aguda e Glaucoma agudo de ângulo fechado secundário

Uma síndrome caracterizada de miopia aguda e glaucoma agudo 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. Midríase pode ou não estar presente. Esta síndrome pode estar associada com edema supraciliar resultando no deslocamento do cristalino e da íris, com glaucoma agudo de ângulo fechado secundário. Os sintomas ocorrem, de forma típica, dentro de um mês do início da terapia com topiramato. Em contraste com o glaucoma de ângulo fechado primário, que é raro em pessoas com idade inferior a 40 anos, o glaucoma agudo de ângulo fechado secundário associado com topiramato tem sido relatado tanto em pacientes pediátricos como adultos.

O tratamento inclui 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.

Suplementação nutricional

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

Gravidez e Lactação

Assim como outros medicamentos antiepilépticos, o topiramato apresentou teratogenicidade em 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 interromper a amamentação e iniciar/ manter ou não o tratamento com a droga, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe. De acordo com a experiência pós-comercialização, casos de hipospádia foram relatados em bebês do sexo masculino, expostos ao topiramato no útero, com ou sem outros anticonvulsivantes; no entanto, uma relação causal com o topiramato não foi estabelecida.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Assim como ocorre com todas as drogas antiepilépticas, 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 saiba qual a reação individual do paciente frente à droga.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Efeitos do topiramato sobre outras medicações antiepilépticas

A associação de topiramato com outras medicações antiepilépticas (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) não afeta suas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio, exceto, ocasionalmente, em alguns pacientes, em que a fenitoína ou o topiramato aumentam o "clearance" de fenitoína e também de sua ácido. Tal ocorrência deve possivelmente à inibição de uma enzima polimorfica isozimérica específica (CYP2CMEPH). Consequentemente, qualquer paciente submetido ao tratamento com fenitoína, que apresente sinais ou sintomas de toxicidade, deverá submeter-se à monitoração dos níveis plasmáticos de fenitoína.

- Efeitos de outras medicações antiepilépticas 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 tratamento da dose deve ser orientado pelo resultado clínico.

Tanto a adição quanto a retirada do ácido valproico 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.

Medicações antiepilépticas coadministradas	Concentrações das medicações antiepilépticas	Concentrações de topiramato
Fenitoína	↔**	↓
Carbamazepina	↔	↓
Ácido Valproico	↔	↔
Fenobarbital	↔	NE
Primidona	↔	NE

↔ - sem efeito sobre as concentrações plasmáticas

** - concentrações plasmáticas aumentadas em alguns pacientes

↓ - diminuição das concentrações plasmáticas

NE - não estudado

- Interação com outras medicações

Digoxina: num 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 tratamento com a digoxina, será necessária a monitoração rotineira e cuidadosa das concentrações séricas de digoxina.

Depressores do SNC/Álcool: recomenda-se que topiramato não seja utilizado concomitantemente com bebidas alcoólicas, nem com outras medicações depressoras do snc, pois pode ocorrer um aumento da ação do topiramato.

Anticoncepcionais orais: em um estudo de interação farmacocinética em voluntárias saudáveis com administração concomitante de contraceptivo oral combinado contendo 1 mg de noretindrona e 35 mcg de etinilestradiol, topiramato, administrado isoladamente nas doses de 50 a 200 mg/dia, não foi associado a alterações estatisticamente significativas na exposição média (AUC) aos componentes do contraceptivo oral. Em outro estudo, a exposição ao etinilestradiol apresentou redução estatisticamente significativa com doses de 200, 400 e 800 mg/dia (18%, 21% e 30% respectivamente) quando administrado como adjuvante em pacientes em uso de ácido valproico. Em ambos os estudos, topiramato 50 mg/dia e 800 mg/dia não influenciaram 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 significativa 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 deve 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.

O clearance plasmático do componente estrogênio aumentou significativamente após o uso do anticoncepcional.

Mefenorma: um estudo de interação medicamentosa, conduzido em voluntários saudáveis avaliou a farmacocinética da mefenorma e do topiramato no estado de equilíbrio no plasma quando a mefenorma foi administrada isolada e quando a mefenorma e o topiramato foram administrados simultaneamente. Os resultados do estudo indicaram que a C_{max} média e a AUC₀₋₁₂ hs média da mefenorma aumentaram em 18% e 25%, respectivamente, enquanto que o CL/F médio diminuiu 20% quando a mefenorma foi co-administrada com topiramato. O topiramato não afetou o t_{max} da mefenorma.

A significância clínica do efeito do topiramato na farmacocinética da mefenorma não está clara. O "clearance" plasmático oral do topiramato parece ser reduzido quando administrado com mefenorma. A extensão da alteração no "clearance" é desconhecida. A significância clínica do efeito da mefenorma na farmacocinética do topiramato não está clara. Quando topiramato é administrado ou retirado em pacientes tratados com mefenorma, deve-se ter especial atenção na monitorização rotineira para um controle adequado do diabetes.

Outros: topiramato poderá aumentar o risco de nefrolitase em pacientes sob uso concomitante de outros agentes que predispoem 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.

Exames laboratoriais: dados de estudos clínicos indicam que o topiramato tem sido associado com uma redução média de 4 mmol/l no nível de bicarbonato no sangue total.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

- Estudos Clínicos em Tratamento Adjuvante
Uma vez que o topiramato é, na maioria das vezes, administrado em associação com outros agentes antiepilépticos, não é possível determinar qual das medicações ocasionou os eventuais efeitos colaterais.

Pacientes Adultos: com base em estudos clínicos controlados com placebo, nos quais houve um rápido período de tratamento 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, alterações do raciocínio, alterações da visão, dificuldade de memorização, confusão mental, parestesia, diplopia, anorexia, nistagmo, náusea, perda de peso, distúrbios de linguagem, distúrbios da concentração/atenção, depressão, dor abdominal, astenia e alterações do humor. Os efeitos colaterais 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, reação / comportamento agressivo, leucopenia e nefrolitase. Casos isolados de tromboembolia foram relatados embora uma relação causal com topiramato não tenha sido estabelecida.

Pacientes Pediátricos: em estudos clínicos em duplo-cego realizados em crianças os eventos adversos observados com maior frequência foram: sonolência, anorexia, fadiga, nervosismo, distúrbio da personalidade, dificuldade de concentração/atenção, reação agressiva, perda de peso, marcha anormal, alterações do humor, ataxia, aumento da salivação, náusea, dificuldade de memorização, hiperinesmia, tontura, distúrbios da fala e parestesia. Os eventos adversos observados com menor frequência, mas que foram considerados relevantes do ponto de vista clínico, foram: labilidade emocional, agitação, apatia, problemas cognitivos, lentidão psicomotora, confusão, alucinação, depressão e leucopenia.

- Estudos em Monoterapia

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

Pacientes adultos: em estudos clínicos em duplo-cego os eventos adversos clinicamente relevantes ocorrendo com incidência maior ou igual a 10% nos pacientes adultos tratados com topiramato foram: parestesia, cefaleia, tontura, fadiga, sonolência, perda de peso, náusea e anorexia.

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

- Experiência pós-comercialização e outras

Foram recebidos relatos de aumento nos testes de função hepática em pacientes recebendo topiramato com ou sem outros medicamentos. Tem ocorrido relatos isolados de hepatite e insuficiência hepática em pacientes recebendo diversas medicações concomitantes durante o tratamento com topiramato. Oligodiosrose tem sido raramente relatada com o uso de topiramato. A maioria destes relatos ocorreu em crianças. Acidose metabólica tem sido raramente relatada.

SUPERDOSAGEM

Sinais e Sintomas: já houve relatos de ingestão de 6 à 40 g de topiramato em um número limitado de pacientes. Sinais e sintomas incluem: cefaleia, agitação, sonolência, letargia, acidose metabólica e hipocalcemia. As consequências clínicas não foram graves. Todos os pacientes recuperaram-se. 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

Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

IV - DIZERES LEGAIS

Reg. MS: nº 1.0235.0753

Farm. Resp.: Dr. Ronaldo Caza de Dio - CRF/SP nº 19.710

Registrado por: EMS S/A.

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08, Bairro Chácara Assay

CEP 13186-901 - Hortolândia/SP

CNPJ: 57.507.378/0003-65 - INDÚSTRIA BRASILEIRA

Comprimido 25mg e 50mg

Fabricado por: EMS S/A.

S. B. do Campo/SP

Comprimido 100mg

Fabricado por: EMS S/A.

Hortolândia/SP

Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho



SAC 0800-19194
www.ems.com.br