

BULA (CCDS 0112)

Topamax®

Comprimidos revestidos e cápsulas

topiramato

Formas Farmacêuticas e Apresentações

Comprimidos:

Comprimidos revestidos de 25 mg de topiramato em embalagens com 60 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 50 mg de topiramato em embalagens com 60 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 100 mg de topiramato em embalagens com 60 comprimidos.

Cápsulas:

Cápsulas de 15 mg e 25 mg topiramato em embalagem com 60 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição

Cada comprimido revestido de 25 mg contém:

topiramato25 mg

Excipientes: amido pré-gelatinizado, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, cera de carnaúba, estearato de magnésio, lactose e opadry branco.

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:

topiramato50 mg

Excipientes: amido pré-gelatinizado, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, cera de carnaúba, estearato de magnésio, lactose e opadry amarelo claro.

Cada comprimido revestido de 100 mg contém:

topiramato100 mg

Excipientes: amido pré-gelatinizado, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, cera de carnaúba, estearato de magnésio, lactose e opadry amarelo.

Cada cápsula de 15 mg contém:

topiramato 15 mg

Excipientes: acetato de celulose, esferas de açúcar e povidona.

Externamente (cápsula): dióxido de titânio e gelatina.

Cada cápsula de 25 mg contém:

topiramato 25 mg

Excipientes: acetato de celulose, esferas de açúcar e povidona.

Externamente (cápsula): dióxido de titânio e gelatina.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

Topamax[®] é um medicamento anticonvulsivante, com múltiplos mecanismos de ação, eficaz no tratamento da epilepsia e na profilaxia da enxaqueca. O topiramato influencia vários processos químicos no cérebro, reduzindo a hiperexcitabilidade de células nervosas, que pode causar crises epiléticas e crises de enxaqueca.

Cuidados de armazenamento: as embalagens de **Topamax[®]** devem ser mantidas em temperatura entre 15°C e 30°C, protegidas da umidade.

Prazo de validade: ao adquirir o produto, verifique na embalagem externa se ele obedece ao prazo de validade. Não tome medicamento com o prazo de validade vencido. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Gravidez e Lactação: informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. Não se recomenda o uso de **Topamax[®]** durante a gravidez e a lactação. Se ocorrer gravidez durante o tratamento com **Topamax[®]** seu médico deverá ser avisado.

Cuidados de administração: siga as instruções do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Em geral, **Topamax[®]** 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 **Topamax®**, cada um contendo uma quantidade diferente de topiramato. Você pode identificar a concentração dos comprimidos pela sua cor

- Comprimidos redondos e brancos: contém 25 mg de topiramato;
- Comprimidos redondos e amarelos-claros: contém 50 mg de topiramato.
- Comprimidos redondos e amarelos: contém 100 mg de topiramato.

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 partí-los, triturá-los ou mastigá-los. Se preferir, você pode tomar **Topamax®** 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 **Topamax®**, procure imediatamente o seu médico.

Além dos comprimidos, há 2 tipos de cápsulas de **Topamax®**, cada uma contendo uma quantidade diferente de topiramato e identificadas pela gravação 15 mg e 25 mg. As cápsulas podem ser tomadas inteiras ou podem ser abertas com cuidado e o seu conteúdo adicionado a uma colher de chá de alimento pastoso. Esta mistura deve ser ingerida imediatamente, não devendo ser guardada para uso posterior.

Em crianças, o tratamento é iniciado com uma dose baixa que é aumentada gradativamente até atingir a dose ótima para controle das crises epiléticas.

Pacientes 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.

Interrupção do tratamento: não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Verifique sempre se você tem a quantidade necessária de comprimidos ou cápsulas e nunca deixe que falem.

Efeitos colaterais: 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.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: 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, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital e primidona. Você também deve informá-lo caso ingira bebidas alcoólicas ou esteja tomando drogas que diminuem a atividade do sistema nervoso (depressores do sistema nervoso central), por exemplo, anti-histamínicos, remédios contra insônia, antidepressivos, calmantes, narcóticos, barbitúricos ou analgésicos.

Contraindicações, Precauções e Advertências: Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Avise seu médico sobre problemas de saúde ou alergias que você tem ou teve no passado. Você não deve tomar **Topamax®** se você for alérgico ao topiramato ou a qualquer ingrediente do produto. Informe ao seu médico se você tem ou teve pedras nos rins. Ele deverá recomendar que você ingira muito

líquido enquanto estiver se tratando com **Topamax[®]**. Informe seu médico se você apresentar problemas de visão e/ou dor nos olhos.

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: **Topamax[®]** 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.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

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 antiepiléptica do topiramato. Potenciais de ação provocados repetidamente pela despolarização contínua de neurônios foram bloqueados temporariamente pelo topiramato, sugerindo uma modulação de canais de sódio dependentes de 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 antiepiléptico do topiramato difere acentuadamente do das benzodiazepinas, ele pode modular um subtipo do receptor GABA_A insensível à benzodiazepina. O topiramato antagoniza a capacidade do cainato ativar o subtipo AMPA/cainato (ácido alfa-amino-3-hidróxi-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 mcM a 200 mcM, com atividade mínima observada entre 1 mcM e 10 mcM.

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 antiepiléptica 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 semelhantes a crises de ausência, em ratos com epilepsia espontânea, e crises tônico-clônicas induzidas em ratos por abrasamento da amígdala ou isquemia global. O topiramato é apenas discretamente eficaz no bloqueio de crises clônicas induzidas pelo pentilenotetrazol, um antagonista de receptor GABA_A.

Estudos realizados em camundongos submetidos à 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.

Estudos clínicos em epilepsia

Os resultados de experimentações clínicas controladas estabeleceram a eficácia de **Topamax**[®] comprimidos (topiramato) e **Topamax**[®] cápsulas (cápsulas de topiramato) como monoterapia para adultos e crianças (de 6 anos de idade ou mais velhos) com epilepsia, terapia adjuvante em adultos e pacientes pediátricos de 2 a 16 anos com crises epiléticas parciais e crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas primárias, e nos pacientes com 2 anos de idade e mais velhos com crises associadas com a Síndrome de Lennox-Gastaut.

Monoterapia

A efetividade do topiramato como monoterapia em adultos e em crianças de 6 anos de idade e mais velhos com epilepsia recentemente diagnosticada, foi estabelecida em 4 estudos randomizados, duplo-cegos e paralelos. O estudo EPMN-106 foi conduzido em 487 pacientes (6 a 83 anos de idade) que tiveram um diagnóstico novo

de epilepsia (de início parcial ou generalizado) ou um diagnóstico de epilepsia recorrente enquanto não estavam fazendo uso de drogas antiepiléticas (AEDs). Os pacientes foram randomizados para receber o topiramato 50 mg/dia ou o topiramato 400 mg/dia. Os pacientes permaneceram na fase duplo-cego até apresentarem a primeira crise parcial ou crise tônico-clônica generalizada, até o término da fase de duplo-cego 6 meses após a randomização do último paciente, ou até a retirada por razões específicas do protocolo. A avaliação primária de eficácia foi baseada na comparação entre grupos de dose do topiramato com respeito ao tempo para a primeira crise parcial ou crise generalizada tônico-clônica durante a fase duplo-cego. A comparação das curvas da sobrevida de Kaplan-Meier do tempo para a primeira crise favoreceu o topiramato 400 mg/dia sobre o topiramato 50 mg/dia ($p=0,0002$, teste log-rank). A separação entre os grupos em favor do grupo de maior dose ocorreu precocemente na fase de titulação e foi estatisticamente significativa tão precocemente quanto duas semanas pós-randomização ($p = 0,046$), quando, seguindo a programação semanal de titulação, os pacientes no grupo de maior dose alcançaram uma dose máxima do topiramato de 100 mg/dia. O grupo de maior dose também foi superior ao grupo com menor dose com respeito à proporção dos pacientes que permaneceram sem crise convulsiva, baseado nas estimativas de Kaplan-Meier, para um mínimo de 6 meses da terapia (82,9% contra 71,4%; $p = 0,005$), e para um mínimo de 1 ano da terapia (75,7% contra 58,8%; $p = 0,001$). A relação de taxas de falha por tempo até a primeira crise convulsiva foi 0,516 (intervalo de confiança de 95%, 0,364 a 0,733). Os efeitos do tratamento com respeito ao tempo até a primeira crise convulsiva foram consistentes ao longo dos vários subgrupos definidos pela idade, sexo, região geográfica, peso corpóreo basal, tipo de crise convulsiva basal, tempo desde o diagnóstico, e uso de drogas antiepiléticas na linha de base.

No estudo YI, estudo de centro único, pacientes com idades de 15-63 anos com crise convulsiva refratária parcial ($n=48$) foram convertidos de seu tratamento prévio para monoterapia com **Topamax**® 100 mg/dia ou 1000 mg/dia. O grupo de dose alta foi estatisticamente superior ao grupo de dose baixa para as variáveis de eficácia. 54% dos pacientes de alta dose conseguiram monoterapia comparado a 17% do grupo de baixa dose com a diferença entre as doses sendo estatisticamente significativa

($p=0,005$). O tempo médio de retirada foi significativamente maior no grupo de alta dose ($p=0,002$). As avaliações globais do investigador e do paciente da resposta clínica favoreceram estatisticamente o grupo de dose alta ($\leq 0,002$).

No estudo EPMN-104, pacientes adultos e pediátricos (de idades 6-85 anos) com epilepsia recentemente diagnosticada ($n=252$) foram randomizados em grupos de baixas-doses (25 ou 50 mg/dia) ou altas doses (200 ou 500 mg/dia) baseado em seu peso corpóreo. No geral, 54% dos pacientes do grupo de alta dose e 39% dos pacientes de baixa dose relataram estar sem crise convulsiva durante a fase duplo-cego ($p=0,022$). O grupo de alta dose também foi superior ao grupo de baixa dose com respeito à distribuição de frequência das crises convulsivas ($p=0,008$) e à diferença no tempo até a primeira crise convulsiva através de três concentrações plasmáticas estratificadas do topiramato ($p=0,015$).

No estudo EPMN-105, os pacientes com idade de 6-84 anos com epilepsia recentemente diagnosticada ($n=613$) foram randomizados para receber 100 ou 200 mg/dia de **Topamax**[®] ou do tratamento antiepilético padrão (carbamazepina ou valproato). **Topamax**[®] foi tão eficaz quanto a carbamazepina ou o valproato na redução das crises convulsivas nestes pacientes; os intervalos de confiança de 95% para a diferença entre os dois grupos do tratamento foram estreitos e incluíram zero, indicando que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os dois grupos de tratamento foram também comparáveis em relação a toda utilidade clínica e desfechos de eficácia incluindo tempo de retirada, proporção de indivíduos livres de crises convulsivas e tempo até a primeira crise convulsiva.

Pacientes ($n=207$; 32 com idade ≤ 16 anos) que completaram a fase duplo-cego do estudo YI e EPMN-104 foram inseridos na extensão à longo prazo do estudo com a maioria dos pacientes recebendo **Topamax**[®] por 2 a 5 anos. Nestes estudos, a eficácia mantida foi demonstrada com administração a longo prazo de **Topamax**[®] como monoterapia. Não houve mudança significativa na dose durante o período de extensão e nenhuma indicação que a efetividade da monoterapia de **Topamax**[®] diminuiu com exposição continuada.

Terapia Adjuvante

Estudo controlado em pacientes com Crises Convulsivas de Início Parcial.

- Adultos com Crises Convulsivas de Início Parcial

A eficácia do topiramato como um tratamento adjuvante para adultos com crises convulsivas de início parcial foi estabelecida em seis estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, dois comparando diversas doses do topiramato e do placebo e quatro comparando uma única dose com placebo em pacientes com um histórico de crises convulsivas de início parcial, com ou sem generalização secundária dessas crises.

Foi permitido aos pacientes destes estudos um máximo de duas drogas antiepilépticas (AEDs) em adição às cápsulas de **Topamax**[®] ou placebo. Em cada estudo, os pacientes foram estabilizados em doses ótimas de seus concomitantes AEDs durante a fase basal que durou entre 4 e 12 semanas. Os pacientes que experimentaram um número mínimo pré-especificado de crises convulsivas de início parcial, com ou sem generalização secundária, durante a fase basal (12 crises convulsivas para a fase 12 semanas, 8 para a fase basal 8 semanas, ou 3 para a fase basal de 4 semanas) foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou a uma dose específica de **Topamax**[®] cápsulas além do seu outro antiepiléptico.

Após a randomização, os pacientes começaram a fase duplo-cego do tratamento. Em cinco dos seis estudos, os pacientes receberam a droga ativa começando com 100 mg por dia; a dose foi então aumentada por incrementos de 100 ou 200 mg/dia semanalmente ou semanas alternadas até que a dose determinada fosse atingida, a menos que a intolerância impedisse os aumentos. No sexto estudo (119), doses iniciais de 25 ou 50 mg/dia do topiramato foram seguidas por aumentos semanais respectivos de 25 ou 50 mg/dia até que a dose alvo de 200 mg/dia fosse atingida. Após a titulação, os pacientes entraram no período de 4, 8, ou 12 semanas de estabilização. Os números de pacientes randomizados para cada dose, e as doses medianas e médias reais de estabilização são mostradas na Tabela 1.

- Pacientes Pediátricos com idade de 2-16 anos com Crises Convulsivas de Início Parcial

A efetividade do topiramato enquanto um tratamento adjuvante para pacientes pediátricos de 2-16 anos com crises convulsivas de início parcial foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando topiramato e o placebo nos pacientes com uma história de crises convulsivas de início parcial com ou sem generalização secundária dessas crises.

Foi permitido aos pacientes destes estudos um máximo de duas drogas antiepilépticas (AEDs) além das cápsulas de **Topamax**[®] ou placebo. Neste estudo, os pacientes foram estabilizados em dosagens ótimas de seus antiepilépticos concomitantes durante a fase basal de 8 semanas. Os pacientes que experimentaram ao menos seis crises convulsivas de início parcial, com ou sem generalização secundária, durante a fase basal foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou **Topamax**[®] comprimidos em adição aos seus outros AEDs.

Após a randomização, os pacientes começaram a fase duplo-cego do tratamento. Os pacientes receberam a droga ativa começando com 25 ou 50 mg por dia; a dose foi então aumentada em 25 a 150 mg/dia em semanas alternadas até que a dose de 125, 175, 225 ou 400 mg/dia baseada no peso do paciente e aproximada a uma dose de 6 mg/kg fosse atingida, a menos que a intolerância impedisse os aumentos. Após a titulação, os pacientes entraram no período de 8 semanas de estabilização.

- Estudo controlado em pacientes com Crise Convulsiva Tônico-Clônica Generalizada Primária

A eficácia do topiramato como um tratamento adjuvante para crise convulsiva tônico-clônica generalizada primária nos pacientes de 2 anos de idade ou mais velhos foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando uma única dosagem do topiramato e do placebo.

Foi permitido aos pacientes destes estudos um máximo de duas drogas antiepilépticas (AEDs) além do **Topamax**[®] ou placebo. Neste estudo, os pacientes foram estabilizados em doses ótimas de seus antiepilépticos concomitantes durante uma fase de 8 semanas. Os pacientes que experimentaram pelo menos três crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas primárias durante a fase basal foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou **Topamax**[®] cápsulas além do seu outro AEDs.

Após a randomização, os pacientes começaram a fase duplo-cego do tratamento. Os pacientes receberam a droga ativa começando com 50 mg por dia por quatro semanas; a dose foi então aumentada em 50 a 150 mg/dia em semanas alternadas até que a dose de 175, 225 ou 400 mg/dia baseada no peso do paciente e aproximada a uma dose de 6 mg/kg fosse atingida, a menos que a intolerância impedisse os aumentos. Após a titulação, os pacientes entraram no período de 12 semanas de estabilização.

- Estudos controlados em pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut

A eficácia do topiramato como um tratamento adjuvante para crises associadas com a Síndrome de Lennox-Gastaut foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando uma única dose do topiramato com o placebo em pacientes de dois anos de idade ou mais velhos.

Foi permitido aos pacientes destes estudos um máximo de duas drogas antiepilépticas (AEDs) além das cápsulas de **Topamax**[®] ou placebo. Pacientes que haviam apresentado pelo menos 60 crises por mês antes de iniciarem o estudo foram estabilizados em doses ótimas de seus AEDs concomitantes durante a fase basal de quatro semanas. Acabando a fase basal, os pacientes foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou **Topamax**[®] cápsulas além dos seus outros AEDs.

A droga ativa foi titulada começando a 1 mg/kg/dia por semana; a dose foi então aumentada por incrementos de 3 mg/kg/dia por uma semana e depois para 6 mg/kg/dia. Após a titulação, os pacientes entraram no período de 8 semanas de estabilização. As medidas preliminares de efetividade foram a redução da porcentagem de *drop attack* e uma avaliação global parental da severidade da crise convulsiva.

Em todos os estudos *add-on*, foi medida a redução na taxa de crise convulsiva da condição basal durante a fase duplo-cego. As reduções percentuais medianas nas taxas de crise convulsiva e nas taxas de respondedores (fração dos pacientes com ao menos uma redução de 50%) por grupo de tratamento para cada estudo são mostradas abaixo na Tabela 1. Como descrito acima, uma melhora global na severidade da crise convulsiva foi avaliada também nos estudos em Lennox-Gastaut.

Tabela 1: Resultados de Eficácia em estudo duplo-cego, placebo-controlado, *add-on* de crises epilépticas

		Placebo	Dosagem alvo de topiramato (mg/dia)					
Protocolo	Resultado de Eficácia		200	400	600	800	1.000	≈6 mg/kg/dia*
Crise Convulsiva de Início Parcial								
Estudo em Adultos								
YD	N	45	45	45	46	--	--	--
	% Redução Mediana	11,6	27,2 ^a	47,5 ^b	44,7 ^c	--	--	--
	% Respondedores	18	24	44 ^d	46 ^d	--	--	--
YE	N	47	--	--	48	48	47	--
	% Redução Mediana	1,7	--	--	40,8 ^c	41,0 ^c	36,0 ^c	--
	% Respondedores	9	--	--	40 ^c	41 ^c	36 ^d	--
Y1	N	24	--	23	--	--	--	--
	% Redução Mediana	1,1	--	40,7 ^e	--	--	--	--
	% Respondedores	8	--	35 ^d	--	--	--	--
Y2	N	30	--	--	30	--	--	--
	% Redução Mediana	-12,2	--	--	46,4 ^f	--	--	--
	% Respondedores	10	--	--	47 ^c	--	--	--
Y3	N	28	--	--	--	28	--	--
	% Redução Mediana	-20,6	--	--	--	24,3 ^c	--	--
	% Respondedores	0	--	--	--	43 ^c	--	--
119	N	91	168	--	--	--	--	--
	% Redução Mediana	20,0	44,2 ^c	--	--	--	--	--
	% Respondedores	24	45 ^c	--	--	--	--	--
Estudos em paciente pediátricos								
YP	N	45	--	--	--	--	--	41
	% Redução Mediana	10,5	--	--	--	--	--	33,1 ^d
	% Respondedores	20	--	--	--	--	--	39
Crise Convulsiva Tônico-Clônica Generalizada Primária ^h								
YTC	N	40	--	--	--	--	--	39
	% Redução Mediana	9,0	--	--	--	--	--	56,7 ^d
	% Respondedores	20	--	--	--	--	--	56 ^c
Síndrome de Lennox-Gastaut ⁱ								
YL	N	49	--	--	--	--	--	46
	% Redução Mediana	-5,1	--	--	--	--	--	14,8 ^d
	% Respondedores	14	--	--	--	--	--	28 ^d
	Melhora na Severidade das Crises ^j	28	--	--	--	--	--	52 ^d

Comparação com o placebo: ^a p=0.080; ^b p≤0.010; ^c p≤0.001; ^d p≤0.050; ^e p=0.065; ^f p≤0.005; ^g p=0.071;

^h % Redução Mediana e % respondedores são relatadas por crise convulsiva tônico-clônica generalizada;

ⁱ % Redução Mediana e % respondedores são relatadas para *drop attack*, por exemplo., crise tônica ou atônica;

^j Porcentagem de indivíduos que apresentaram melhora mínima, muita ou muito melhor a partir da linha de base

* Para os protocolos YP e o YTC, dosagens alvo especificadas no protocolo (<9,3 mg/kg/dia) foram baseados no peso do indivíduo para aproximar a de 6 mg/kg por dia, esta dosagem corresponde à dosagem em mg/dia de 125, 175, 225, e 400 mg/dia.

As análises do subconjunto da eficácia antiepiléptica do **Topamax**[®] nestes estudos não mostraram diferença em função do gênero, etnia, idade, taxa basal de crise convulsiva, ou do antiepiléptico concomitante.

Estudos clínicos em enxaqueca

O programa de desenvolvimento clínico para avaliar a eficácia de **Topamax**[®] na profilaxia da enxaqueca incluiu dois estudos pivotais, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, de grupos paralelos conduzidos na América do Norte (MIGR-001 e MIGR-002). O desfecho primário de eficácia foi a redução de frequência de cefaleias na enxaqueca, medida pela mudança em 4 semanas da porcentagem de enxaqueca da fase basal para a fase de tratamento duplo-cego em cada grupo de tratamento com **Topamax**[®] comparado ao placebo na população com intenção de tratamento (ITT).

Os resultados conjuntos dos dois estudos pivotais para avaliar doses de **Topamax**[®] 50 (N=233), 100 (N=244) e 200 mg/dia (N=228), mostraram uma redução percentual mediana no período de enxaqueca mensalmente medido de 35%, 51% e 49%, respectivamente, comparado a 21% para o grupo placebo (N=229). As doses de 100 e 200 mg/dia de **Topamax**[®] foram estatisticamente melhores do que o placebo. De maneira especial, 27% dos pacientes que receberam **Topamax**[®] 100 mg/dia atingiram uma redução de pelo menos 75% na frequência de enxaquecas, enquanto que 52% atingiram pelo menos 50% de redução.

Um estudo adicional de suporte, MIGR-003, demonstrou que **Topamax**[®] 100 mg/dia foi comparável em termos de eficácia ao propranolol 160 mg/dia. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos no desfecho primário de eficácia.

Propriedades Farmacocinéticas

As formulações em comprimido e cápsula são bioequivalentes.

Em comparação a outras drogas antiepilépticas, o topiramato apresenta uma meia-vida plasmática longa, farmacocinética linear, depuração plasmática predominantemente renal, ausência de ligação significativa 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 estudos clínicos, não houve relação consistente entre concentrações 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 ($C_{\text{máx}}$) foi de 1,5 $\mu\text{g/mL}$, obtido num período de 2 a 3 horas ($T_{\text{máx}}$). Com base na recuperação da radioatividade na urina, a extensão média de absorção de uma dose oral de 100 mg de topiramato marcado com ^{14}C foi de, no mínimo, 81%. A biodisponibilidade do topiramato não é afetada de forma clinicamente significativa 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 $\mu\text{g/mL}$. 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 glicuronidação, 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 ^{14}C . 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 ^{14}C foi excretada inalterada na urina, em quatro dias. Após a administração de doses de 50 mg e 100 mg de topiramato, duas vezes ao 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 significativo 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 interindividual nas concentrações plasmáticas e, portanto, 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 as concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio. Após a administração de doses orais múltiplas de 100 mg, duas vezes ao dia, a voluntários sadios, a $C_{\text{máx}}$ média foi de 6,76 mcg/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 concomitante de topiramato, em doses múltiplas de 100 a 400 mg, duas vezes por dia, com fenitoína ou carbamazepina, produz aumentos proporcionais à dose nas concentrações plasmáticas do topiramato.

A depuração plasmática e renal do topiramato diminuíram em pacientes com insuficiência renal moderada e grave ($CL_{\text{CR}} < 70$ mL/min). Como resultado, concentrações plasmáticas de equilíbrio mais elevadas são esperadas para uma determinada dose de topiramato administrada, em pacientes com insuficiência renal, em comparação às obtidas em pacientes com função renal normal. Adicionalmente, pacientes com insuficiência renal irão necessitar de um tempo maior para atingir o estado de equilíbrio em cada dose. Em pacientes com insuficiência renal moderada e grave, é recomendada a administração de metade da dose usual de início e de manutenção.

O topiramato pode ser removido do plasma, com eficácia, por hemodiálise. Um período prolongado de hemodiálise pode provocar queda da concentração de topiramato a níveis abaixo dos necessários para manter o efeito contra as crises. Para evitar quedas rápidas na concentração plasmática de topiramato durante a hemodiálise, uma dose suplementar de topiramato pode ser requerida. O ajuste real

deve levar em consideração: 1) a duração do período de diálise, 2) a taxa de depuração do sistema de diálise a ser utilizado, e 3) a depuração renal efetiva de topiramato no paciente em diálise.

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

A depuração plasmática do topiramato diminuiu numa média de 26% em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave. Portanto, topiramato deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática.

Farmacocinética em crianças de até 12 anos de idade

A farmacocinética do topiramato em uso adjuvante é linear em crianças, tanto quanto em adultos em terapia *add on*, 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. Consequentemente, 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 antiepiléticas indutoras de enzimas hepáticas diminuem as concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio.

INDICAÇÕES

Topamax[®] é indicado em monoterapia tanto em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada como em pacientes que recebiam terapia adjuvante e serão convertidos à monoterapia.

Topamax[®] é indicado, para adultos e crianças, como adjuvante no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária e crises tônico-clônicas generalizadas primárias.

Topamax[®] é indicado, também, para adultos e crianças como tratamento adjuvante das crises associadas à Síndrome de Lennox-Gastaut.

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

CONTRAINDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Nos pacientes com ou sem histórico de crises epiléticas ou epilepsia, as drogas antiepiléticas incluindo o **Topamax**[®] devem ser gradativamente descontinuadas, para minimizar a possibilidade de crises epiléticas ou aumento da frequência de crises epiléticas.

Em estudos clínicos, as doses diárias foram diminuídas em intervalos semanais de 50-100 mg em adultos com epilepsia e 25-50 mg em adultos recebendo **Topamax**[®] em doses de até 100 mg/dia para a profilaxia da enxaqueca. Em estudos clínicos em crianças, **Topamax**[®] foi retirado gradualmente por um período de 2-8 semanas. Nas situações onde a retirada rápida de **Topamax**[®] é por solicitação médica, é recomendada monitoração apropriada.

Insuficiência renal

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, a titulação da dose deverá ser orientada 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

Oligo-hidrose (diminuição da transpiração) e anidrose foram reportadas em associação com o uso de topiramato. Diminuição da transpiração e hipertermia

(aumento da temperatura corpórea) podem ocorrer especialmente em crianças jovens expostas a altas temperaturas ambientais.

Hidratação adequada durante o uso de topiramato é muito importante. Hidratação pode reduzir o risco de nefrolitíase. 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 observados durante o tratamento com topiramato.

Ideação suicida

Fármacos antiepilépticos, inclusive **Topamax[®]**, aumentam o risco de pensamento ou comportamento suicida em pacientes que utilizam estes fármacos para qualquer indicação. Uma meta-análise de estudos randomizados, controlados por placebo, com medicamentos antiepilépticos mostrou um aumento do risco de ideação e comportamento suicida (0,43% em medicamentos antiepilépticos versus 0,24% com placebo). O mecanismo de ação para este risco não é conhecido.

Em estudos clínicos duplo-cegos, eventos relacionados ao suicídio (ideação suicida, tentativa de suicídio e suicídio) ocorreram com frequência de 0,5% nos pacientes tratados com topiramato (46 dos 8652 pacientes tratados) comparado com 0,2% dos indivíduos tratados com placebo (8 entre 4025 pacientes tratados). Um caso de suicídio foi relatado em paciente tratado com **Topamax[®]** para transtorno bipolar.

Pacientes devem ser monitorados para os sinais de ideação e comportamento suicida e tratamento apropriado deve ser considerado. Pacientes (e quando apropriado os cuidadores do paciente) devem ser avisados a procurar imediatamente cuidado médico quando aparecerem sintomas de ideação ou comportamento suicida.

Nefrolitíase

Alguns pacientes, especialmente aqueles com predisposição à nefrolitíase, 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 nefrolitíase incluem antecedentes de cálculo renal, histórico familiar de nefrolitíase e hipercalcúria. 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 nefrolitíase podem ter um risco aumentado.

Função hepática diminuída

Topamax[®] deve ser administrado com cuidado em pacientes com insuficiência hepática, uma vez que a depuração do topiramato pode estar reduzida neste grupo de pacientes.

Miopia aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado secundário

Uma síndrome consistindo de miopia aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado secundário tem sido relatada em pacientes em uso de **Topamax[®]**. 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 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 **Topamax[®]**. 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 **Topamax[®]**, 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.

Elevada pressão intraocular de qualquer etiologia, se não for tratada, pode acarretar em graves sequelas, incluindo perda permanente da visão.

Acidose metabólica

Hipercloremia, hiato não-aniônico, acidose metabólica (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 da duração 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 apresentaram redução a valores menores que 10 mmol/L. As condições ou terapias que predispõem 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 a 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.

Gravidez e Lactação

Uso durante a gravidez

Estudos em animais demonstraram toxicidade relacionada à reprodução. Em ratos, o topiramato atravessou a barreira placentária.

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados com **Topamax[®]** em gestantes.

Topamax[®] pode causar dano fetal quando administrado em gestantes. Dados de registros de gravidez indicam que lactentes expostos a topiramato *in utero* têm um risco aumentado de mal formações congênitas (como por exemplo defeitos

craniofaciais, tais como lábio leporino, hipospádia e anormalidades envolvendo vários sistemas corporais). Isto foi relatado em monoterapia com topiramato e em regimes politerápicos no qual topiramato fazia parte.

Comparado com um grupo referência que não toma medicamentos antiepilépticos, os dados registrados para a monoterapia com **Topamax**[®] demonstraram uma maior prevalência de nascidos com baixo peso (< 2500 gramas). Uma relação causal não foi estabelecida.

Além disso, os dados destes registros e de outros estudos indicam que, em comparação com a monoterapia, há um risco aumentado de efeitos teratogênicos associados ao uso de drogas antiepilépticas em terapia associada.

Topamax[®] deve ser usado durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto. No tratamento as mulheres devem ser advertidas sobre os potenciais riscos para a gravidez, a prescrição médica deve pesar os benefícios da terapia contra os riscos potenciais e considerar opções terapêuticas alternativas. Se este medicamento está sendo usado durante a gravidez ou se a paciente ficar grávida durante o tratamento com este medicamento, a paciente deve ser advertida sobre os potenciais riscos para o feto.

Uso durante a lactação

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.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Topamax[®] age sobre o sistema nervoso central, podendo produzir sonolência, tontura ou outros sintomas relacionados. Isto pode causar distúrbios visuais e/ou visão turva. Tais reações podem ser potencialmente perigosas para pacientes dirigindo veículos ou operando máquinas, particularmente até que se conheça a reação individual do paciente ao fármaco.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Para o proposto nesta seção, uma dose sem efeito é definida como uma alteração $\leq 15\%$.

- Efeitos do Topamax[®] sobre outras drogas antiepiléticas

A associação de **Topamax[®]** a outras drogas antiepiléticas (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) não afeta suas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio, exceto, ocasionalmente, em alguns pacientes, em que a adição de **Topamax[®]** à fenitoína poderá resultar em aumento das concentrações plasmáticas de fenitoína. Isto se deve possivelmente à inibição de uma isoforma específica de uma enzima polimórfica (CYP2C19). Consequentemente, 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 antiepiléticas sobre Topamax[®]

A fenitoína e a carbamazepina diminuem as concentrações plasmáticas do **Topamax[®]**. A adição ou descontinuação da fenitoína ou da carbamazepina ao tratamento com **Topamax[®]** poderá requerer um ajuste de dose deste último. A titulação da dose deverá ser realizada de acordo com o efeito clínico.

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

DAE coadministrada	Concentração da DAE	Concentração de Topamax[®]
fenitoína	↔**	↓

carbamazepina	↔	↓
ácido valproico	↔	↔
lamotrigina	↔	↔
fenobarbital	↔	NE
primidona	↔	NE

↔ = sem efeito sobre as concentrações plasmáticas (alteração ≤ 15%)

** = concentrações plasmáticas aumentadas em alguns pacientes

↓ = diminuição das concentrações plasmáticas

NE = não estudado

DAE = droga antiepiléptica

- Outras interações medicamentosas

A digoxina: Em um estudo de dose única, a administração concomitante de **Topamax**[®] 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 **Topamax**[®] for associado ou descontinuado em pacientes submetidos a tratamento com a digoxina, recomenda-se atenção à monitoração rotineira e cuidadosa das concentrações séricas de digoxina.

Depressores do SNC/álcool: Não houve avaliação nos estudos clínicos, da administração concomitante de **Topamax**[®] e álcool ou outras drogas depressoras do SNC. Recomenda-se que **Topamax**[®] não seja utilizado concomitantemente com bebidas alcoólicas ou com outros medicamentos depressores do SNC.

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, **Topamax**[®], administrado isoladamente nas doses de 50 a 200 mg/dia, não foi associado a alterações estatisticamente significantes 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, **Topamax**[®] (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 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 **Topamax®**. Deve-se solicitar a pacientes em uso de contraceptivos orais contendo estrogênios que relatem qualquer alteração em seus padrões menstruais. A eficácia contraceptiva pode ser reduzida, mesmo na ausência de sangramento de escape.

O lítio: Em voluntários saudáveis, foi observada uma redução (18% para AUC) na exposição sistemática para o lítio durante a administração concomitante com topiramato 200 mg/dia. Nos pacientes com transtorno bipolar, a farmacocinética do lítio não foi afetada durante o tratamento com topiramato em doses de 200 mg/dia; entretanto, foi observado aumento na exposição sistêmica (26% para AUC) depois de doses do topiramato de até 600 mg/dia. Os níveis do lítio devem ser monitorados quando coadministrados com topiramato.

A risperidona: os estudos de interação droga-droga conduzidos sob condições de dose única e múltipla em voluntários saudáveis e em pacientes com transtorno bipolar atingiram resultados similares. Quando administrado concomitantemente com topiramato em doses escaladas de 100, 250 e 400 mg/dia houve uma redução da risperidona (administrada em doses que variando de 1 a 6 mg/dia) na exposição sistêmica (16% e 33% para AUC no estado de equilíbrio nas doses de 250 e 400 mg/dia, respectivamente). Alterações mínimas na farmacocinética do total de partes ativas (risperidona mais 9-hidróxirisperidona) e nenhuma alteração para 9-hidróxirisperidona foi observada. Não houve mudança clínica significativamente na exposição sistêmica do total de partes ativas da risperidona ou do topiramato, portanto esta interação não é provável ser de significância clínica.

A hidroclorotiazida: Um estudo de interação medicamentosa conduzido em voluntários sadios avaliou a farmacocinética no estado estacionário da hidroclorotiazida (25 mg a cada 24h) e do topiramato (96 mg a cada 12h) quando

administrados isolada ou concomitantemente. Os resultados deste estudo indicaram que a $C_{m\acute{a}x}$ 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.

A 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 $C_{m\acute{a}x}$ média e a $AUC_{0-12\ h}$ média da metformina aumentaram em 18% e 25%, respectivamente, enquanto que a depuração média diminuiu 20% quando a metformina foi coadministrada com topiramato. O topiramato não afeta o $T_{m\acute{a}x}$ da metformina. A significância clínica do efeito do topiramato na farmacocinética da metformina não está clara. A depuração plasmática oral do topiramato parece ser reduzida quando administrado com metformina. A extensão da alteração na depuração é desconhecida. A significância clínica do efeito da metformina na farmacocinética do topiramato não está clara. Quando **Topamax®** é administrado ou retirado em pacientes tratados com metformina, deve-se ter especial atenção na monitorização rotineira para um controle adequado do diabetes.

A 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 $AUC_{\tau, ss}$ de pioglitazona sem alteração na $C_{m\acute{a}x, ss}$ foi observada. Este achado não foi estatisticamente significativo. Além disso, reduções de 13% na $C_{m\acute{a}x, ss}$ e de 16% na $AUC_{\tau, ss}$ do hidróxi-metabólito ativo foram observadas, assim como uma redução de 60% tanto na $C_{m\acute{a}x, ss}$ como na $AUC_{\tau, ss}$ do ceto-metabólito ativo foram

observadas. A significância clínica destes achados é desconhecida. Quando **Topamax**[®] é associado ao tratamento com pioglitazona ou pioglitazona é associada ao tratamento com **Topamax**[®], deve-se ter atenção especial à rotina de monitoramento dos pacientes para um controle adequado do estado diabético.

A gliburida: Um estudo de interação droga-droga conduzido nos pacientes com diabetes tipo 2 avaliou a farmacocinética no estado de equilíbrio da gliburida (5 mg/dia) isolada e concomitantemente com topiramato (150 mg/dia). Houve uma redução de 25% na AUC_{24h} da gliburida durante a administração do topiramato. A exposição sistêmica dos metabolitos ativos, 4-trans-hidróxi-gliburida (M1) e 3-cis-hidróxi-gliburida (M2), também foram reduzidas em 13% e 15%, respectivamente. A farmacocinética no estado de equilíbrio do topiramato não foi afetada pela administração concomitante da gliburida. Quando o topiramato é adicionado a terapia da gliburida ou a gliburida é adicionada a terapia do topiramato, deve ser feita uma rotina de monitorização cuidadosa dos pacientes para o controle adequado do estado da sua doença diabética.

Outras Formas de Interação:

Agentes que predisõem à nefrolitíase

Topamax[®] pode aumentar o risco de nefrolitíase em pacientes em uso concomitante de outros agentes que predisõem à nefrolitíase. Durante o tratamento com **Topamax**[®], tais agentes deverão ser evitados, uma vez que eles criam um ambiente fisiológico que aumenta o risco de formação de cálculo renal.

O ácido valproico

A administração concomitante do topiramato e do ácido valproico foi associada com hiperamonemia com ou sem encefalopatia nos pacientes que toleraram uma ou outra droga isolada. Na maioria dos casos, os sintomas e os sinais cessaram com a descontinuação de uma ou outra droga. Este evento adverso não é devido a uma interação farmacocinética. Uma associação de hiperamonemia com monoterapia do topiramato ou do tratamento concomitante com outros antiepilépticos não foi estabelecida.

Hipotermia, definida como queda não intencional da temperatura corpórea para $<35^{\circ}\text{C}$, foi relatada em associação com o uso concomitante de topiramato e ácido valproico, ambos em conjunto com hiperamonemia e na ausência de hiperamonemia. Esse evento adverso em pacientes usando concomitantemente topiramato e ácido valproico pode ocorrer após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato.

Estudos adicionais de interação medicamentosa farmacocinética: Estudos clínicos foram conduzidos para avaliar a interação medicamentosa farmacocinética potencial entre o topiramato e outros agentes. As alterações na $C_{\text{máx}}$ ou 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 como a coadministração do fármaco listado na primeira coluna modifica a concentração do topiramato.

Resumo dos resultados dos estudos adicionais de interação medicamentosa farmacocinética

Fármaco concomitante	Concentração do fármaco concomitante ^a	Concentração do topiramato ^a
amitriptilina	$\leftrightarrow$ 20% de aumento na $C_{\text{máx}}$ e na AUC do metabólito nortriptilina	NS
diidroergotamina (oral e subcutânea)	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$
haloperidol	$\leftrightarrow$ 31% de aumento na AUC do metabólito reduzido	NS
propranolol	$\leftrightarrow$ 17% de aumento na $C_{\text{máx}}$ para 4-hidróxiprópranolol (50 mg de topiramato a cada 12 horas)	9% e 16% de aumento na $C_{\text{máx}}$, 9% e 17% de aumento na AUC (40 mg e 80 mg de propranolol a cada 12 horas)
sumatriptana (oral e subcutâneo)	$\leftrightarrow$	NS
pizotifeno	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$
diltiazem	25% de diminuição na AUC do diltiazem e 18% de diminuição na DEA, e $\leftrightarrow$ para DEM*	20% de aumento na AUC
venlafaxina	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$

flunarizina	16% de aumento na AUC (50 mg de topiramato a cada 12 horas) ^b	↔
-------------	---	---

^a Os valores % são as variações na medida da C_{máx} ou AUC do tratamento em relação à monoterapia

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

NS = não estudado

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

^b A AUC da flunarizina aumentou 14% em indivíduos com uso isolado de flunarizina. O aumento na exposição pode ser atribuído ao acúmulo durante o estado de equilíbrio.

REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

A segurança de **Topamax**[®] foi avaliada a partir de um banco de dados de estudos clínicos composto de 4.111 pacientes (3.182 tratados com **Topamax**[®] e 929 com placebo) que participaram de 20 estudos duplo-cegos e 2.847 pacientes que participaram de 34 estudos abertos, respectivamente, para o tratamento de convulsões tônico-clônicas generalizadas primárias, convulsões de início parcial, convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia ou enxaqueca de diagnóstico novo ou recente. As informações apresentadas neste item foram obtidas a partir de dados agrupados.

A maioria das reações adversas foi de gravidade leve a moderada.

Dados de estudos duplo-cegos, controlados por placebo, de terapia adjuvante para epilepsia – Pacientes adultos.

As Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) relatadas em ≥1% dos pacientes adultos tratados com o **Topamax**[®] em estudos duplo-cegos, controlados por placebo de terapia adjuvante para epilepsia são apresentadas na Tabela 2. As RAMs com incidência >5% no intervalo de dose recomendado (200 a 400 mg/dia) em adultos em estudos duplo-cegos, controlados por placebo de terapia adjuvante para epilepsia em ordem decrescente de frequência incluíram sonolência, tontura, fadiga, irritabilidade, perda de peso, bradipsiquismo, parestesia, diplopia, coordenação anormal, náusea,

nistagmo, letargia, anorexia, disartria, visão turva, diminuição do apetite, comprometimento de memória e diarreia.

Tabela 2: Reações Adversas a Medicamentos Relatadas por $\geq 1\%$ dos Pacientes Adultos Tratados com Topamax® em Estudos Duplo-Cegos, Controlados por Placebo de Terapia Adjuvante para Epilepsia

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	Topamax® 200-400 mg/dia (N=354) %	Topamax® 600-1.000 mg/dia (N=437) %	Placebo (N=382) %
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição			
Anorexia	5,4	6,2	1,8
Diminuição do apetite	5,1	8,7	3,7
Transtornos Psiquiátricos			
Bradipsiquismo	8,2	19,5	3,1
Transtorno de linguagem expressiva	4,5	9,4	1,6
Estado confusional	3,1	5,0	0,8
Depressão	3,1	11,7	3,4
Insônia	3,1	6,4	4,5
Agressão	2,8	3,2	1,8
Agitação	1,7	2,3	1,3
Raiva	1,7	2,1	0,5
Ansiedade	1,7	6,6	2,9
Desorientação	1,7	3,2	1,0
Humor alterado	1,7	4,6	1,0
Transtornos do Sistema Nervoso			
Sonolência	17,8	17,4	8,4
Tontura	16,4	34,1	13,6
Parestesia	8,2	17,2	3,7
Coordenação anormal	7,1	11,4	4,2
Nistagmo	6,2	11,7	6,8
Letargia	5,6	8,0	2,1
Disartria	5,4	6,2	1,0
Comprometimento da memória	5,1	10,8	1,8
Distúrbio de atenção	4,5	11,9	1,8
Tremor	4,0	9,4	5,0
Amnésia	3,4	5,3	1,0
Distúrbio do equilíbrio	3,4	3,9	2,4
Hipoestesia	3,1	5,9	1,0
Tremor intencional	3,1	4,8	2,9
Disgeusia	1,4	4,3	0,8
Comprometimento mental	1,4	5,0	1,3
Distúrbio da fala	1,1	2,7	0,5
Distúrbios Oftalmológicos			
Diplopia	7,3	12,1	5,0
Visão turva	5,4	8,9	2,4
Distúrbio visual	2,0	1,4	0,3
Distúrbios Gastrointestinais			
Náusea	6,8	15,1	8,4
Diarreia	5,1	14,0	5,2
Dor abdominal superior	3,7	3,9	2,1
Constipação	3,7	3,2	1,8
Desconforto estomacal	3,1	3,2	1,3
Dispepsia	2,3	3,0	2,1
Boca seca	1,7	3,7	0,3
Dor abdominal	1,1	2,7	0,8
Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo			
Mialgia	2,0	2,5	1,3
Espasmos musculares	1,7	2,1	0,8
Dor torácica musculoesquelética	1,1	1,8	0,3
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração			
Fadiga	13,0	30,7	11,8
Irritabilidade	9,3	14,6	3,7
Astenia	3,4	3,0	1,8
Distúrbio da marcha	1,4	2,5	1,3
Investigações			

Tabela 2: Reações Adversas a Medicamentos Relatadas por $\geq 1\%$ dos Pacientes Adultos Tratados com Topamax® em Estudos Duplo-Cegos, Controlados por Placebo de Terapia Adjuvante para Epilepsia

	Topamax® 200-400 mg/dia (N=354)	Topamax® 600-1.000 mg/dia (N=437)	Placebo (N=382)
Classe de Sistema/Órgão			
Reação Adversa	%	%	%
Perda de peso	9,0	11,9	4,2

A dose recomendada para a terapia adjuvante de epilepsia em adultos é de 200-400 mg/dia.

Dados de estudos duplo-cegos, controlados por placebo, de terapia adjuvante para epilepsia – Pacientes pediátricos

As RAMs relatadas em $>2\%$ dos pacientes pediátricos tratados com o **Topamax®** (2 a 16 anos de idade) em estudos duplo-cegos, controlados por placebo de terapia adjuvante para epilepsia são apresentadas na Tabela 3. As RAMs com incidência $> 5\%$ no intervalo de dose recomendado (5 a 9 mg/kg/dia) em ordem decrescente de frequência incluíram diminuição do apetite, fadiga, sonolência, letargia, irritabilidade, distúrbio de atenção, perda de peso, agressão, erupção cutânea, comportamento anormal, anorexia, distúrbio do equilíbrio e constipação.

Tabela 3: Reações Adversas a Medicamentos Relatadas por $\geq 2\%$ dos Pacientes Pediátricos Tratados com o Topamax® em Estudos Duplo-Cegos, Controlados por Placebo de Terapia Adjuvante para Epilepsia

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	Topamax® (N=104) %	Placebo (N=102) %
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição		
Diminuição do apetite	19,2	12,7
Anorexia	5,8	1,0
Transtornos Psiquiátricos		
Agressão	8,7	6,9
Comportamento anormal	5,8	3,9
Estado confusional	2,9	2,0
Humor alterado	2,9	2,0
Transtornos do Sistema Nervoso		
Sonolência	15,4	6,9
Letargia	13,5	8,8
Distúrbio de atenção	10,6	2,0
Distúrbio do equilíbrio	5,8	2,0
Tontura	4,8	2,9
Comprometimento da memória	3,8	1,0
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais		
Epistaxe	4,8	1,0
Distúrbios Gastrointestinais		
Constipação	5,8	4,9
Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo		
Rash	6,7	5,9
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração		
Fadiga	16,3	4,9
Irritabilidade	11,5	8,8
Distúrbio da marcha	4,8	2,0
Investigações		
Perda de peso	9,6	1,0

A dose recomendada para a terapia adjuvante de epilepsia em crianças (2-16 anos de idade) é de 5 a 9 mg/kg/dia.

Dados dos estudos duplo-cegos, controlados e de monoterapia para epilepsia – Pacientes adultos

As RAMs relatadas em $\geq 1\%$ dos pacientes adultos tratados com o **Topamax®** em estudos duplo-cegos, controlados e de monoterapia para epilepsia são apresentadas na Tabela 4. As RAMs que apresentaram incidência $>5\%$ na dose recomendada (400 mg/dia) em ordem decrescente de frequência incluíram parestesia, perda de peso, fadiga, anorexia, depressão, comprometimento da memória, ansiedade, diarreia, astenia, disgeusia e hipoestesia.

Tabela 4: Reações Adversas a Medicamentos Relatadas por $\geq 1\%$ dos Pacientes Adultos Tratados com o Topamax® em Estudos Duplo-Cegos, Controlados de Monoterapia para Epilepsia

Classe de Sistema/Órgão	Topamax® 50 mg/dia (N=257) %	Topamax® 400 mg/dia (N=153) %
Reação Adversa		
Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático		
Anemia	0,8	2,0
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição		
Anorexia	3,5	12,4
Diminuição do apetite	2,3	2,6
Transtornos Psiquiátricos		
Depressão	4,3	8,5
Ansiedade	3,9	6,5
Bradipsiquismo	2,3	4,6
Transtorno de linguagem expressiva	3,5	4,6
Humor depressivo	0,8	2,6
Humor alterado	0,4	2,0
Alterações de humor	1,6	2,0
Transtornos do Sistema Nervoso		
Parestesia	18,7	40,5
Comprometimento da memória	1,2	7,2
Disgeusia	2,3	5,9
Hipoestesia	4,3	5,2
Distúrbio do equilíbrio	1,6	3,3
Disartria	1,6	2,6
Distúrbio cognitivo	0,4	2,0
Letargia	1,2	2,0
Comprometimento mental	0,8	2,0
Comprometimento das habilidades psicomotoras	0	2,0
Sedação	0	1,3
Alteração de campo visual	0,4	1,3
Distúrbios Oftalmológicos		
Olho seco	0	1,3
Distúrbios do Ouvido e do Labirinto		
Dor de ouvido	0	1,3
Zumbido	1,6	1,3
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais		
Dispneia	1,2	2,0
Rinorreia	0	1,3

A dose recomendada para monoterapia em adultos é de 400 mg/dia.

(continua)

Tabela 4: Reações Adversas a Medicamentos Relatadas por $\geq 1\%$ dos Pacientes Adultos Tratados com o Topamax® em Estudos Duplo-Cegos, Controlados de Monoterapia para Epilepsia

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	Topamax® 50 mg/dia (N=257) %	Topamax® 400 mg/dia (N=153) %
Distúrbios Gastrointestinais		
Diarreia	5,4	6,5
Parestesia oral	1,2	3,3
Boca seca	0,4	2,6
Gastrite	0,8	2,6
Dor abdominal	1,2	2,0
Doença do refluxo gastroesofágico	0,4	2,0
Sangramento gengival	0	1,3
Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo		
Erupção cutânea	0,4	3,9
Alopecia	1,6	3,3
Prurido	0,4	3,3
Hipoestesia facial	0,4	2,0
Prurido generalizado	0	1,3
Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo		
Espasmos musculares	2,7	3,3
Artralgia	1,9	2,0
Espasmos musculares involuntários	0,4	1,3
Distúrbios Renais e Urinários		
Nefrolitíase	0	2,6
Disúria	0,8	2,0
Polaciúria	0,8	2,0
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas		
Disfunção erétil	0,8	1,3
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração		
Fadiga	15,2	14,4
Astenia	3,5	5,9
Irritabilidade	3,1	3,3
Investigações		
Perda de peso	7,0	17,0

A dose recomendada para monoterapia em adultos é de 400 mg/dia.

Dados de estudos duplo-cegos, controlados e de monoterapia para epilepsia – Pacientes pediátricos

As RAMs relatadas em $\geq 2\%$ dos pacientes pediátricos tratados com o **Topamax®** (10 a 16 anos de idade) em estudos duplo-cegos, controlados e de monoterapia para epilepsia são apresentadas na Tabela 5. As RAMs com incidência $>5\%$ na dose recomendada (400 mg/dia) em ordem decrescente de frequência incluíram perda de peso, parestesia, diarreia, distúrbio de atenção, pirexia, e alopecia.

Tabela 5: Reações Adversas a Medicamentos Relatadas por $\geq 2\%$ dos Pacientes Pediátricos Tratados com o Topamax® em Estudos Duplo-Cegos, Controlados de Monoterapia para Epilepsia

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	Topamax® 50 mg/dia (N=77) %	Topamax® 400 mg/dia (N=63) %
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição		
Diminuição do apetite	1,3	4,8
Transtornos Psiquiátricos		
Bradipsiquismo	0	4,8
Humor alterado	1,3	4,8
Depressão	0	3,2
Transtornos do Sistema Nervoso		
Parestesia	3,9	15,9
Distúrbio de atenção	3,9	7,9
Distúrbios do Ouvido e do Labirinto		
Vertigem	0	3,2
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais		
Epistaxe	0	3,2
Distúrbios Gastrointestinais		
Diarreia	3,9	9,5
Vômitos	3,9	4,8
Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo		
Alopecia	0	6,3
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração		
Pirexia	0	6,3
Astenia	0	4,8
Investigações		
Perda de peso	7,8	20,6
Circunstâncias Sociais		
Dificuldade de aprendizado	0	3,2

A dose recomendada para monoterapia em crianças de 10 anos ou mais é de 400 mg/dia.

Dados de estudos duplo-cegos, controlados por placebo, de profilaxia de enxaqueca – Pacientes adultos

As RAMs relatadas em $\geq 1\%$ dos pacientes adultos tratados com o **Topamax®** em estudos duplo-cegos, controlados por placebo de profilaxia de enxaqueca são apresentadas na Tabela 6. As RAMs com incidência $>5\%$ na dose recomendada (100 mg/dia) em ordem decrescente de frequência incluíram parestesia, fadiga, náusea, diarreia, perda de peso, disgeusia, anorexia, diminuição do apetite, insônia, hipoestesia, distúrbio de atenção, ansiedade, sonolência, e transtorno de linguagem expressiva.

Tabela 6: Reações Adversas a Medicamentos Relacionadas por $\geq 1\%$ dos Pacientes Adultos Tratados com o Topamax® em Estudos Duplo-Cegos, Controlados por Placebo de Profilaxia de Enxaqueca

Classe de Sistema/Órgão	Topamax® 50 mg/dia (N=227)	Topamax® 100 mg/dia (N=374)	Topamax® 200 mg/dia (N=501)	Placebo (N=436)
Reação Adversa	%	%	%	%
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição				
Anorexia	3,5	7,5	7,2	3,0
Diminuição do apetite	5,7	7,0	6,8	3,0
Transtornos Psiquiátricos				
Insônia	4,8	7,0	5,6	3,9
Ansiedade	4,0	5,3	5,0	1,8
Distúrbio de linguagem expressiva	6,6	5,1	5,2	1,4
Depressão	3,5	4,8	7,4	4,1
Humor depressivo	0,4	2,9	2,0	0,9
Estado confusional	0,4	1,6	2,0	1,1
Alterações de humor	1,8	1,3	1,0	0,2
Labilidade de afeto	0,4	1,1	0,2	0,2
Bradipsiquismo	1,8	1,1	3,4	1,4
Transtornos do Sistema Nervoso				
Parestesia	35,7	50,0	48,5	5,0
Disgeusia	15,4	8,0	12,6	0,9
Hipoestesia	5,3	6,7	7,4	1,4
Distúrbio de atenção	2,6	6,4	9,2	2,3
Sonolência	6,2	5,1	6,8	3,0
Comprometimento da memória	4,0	4,5	6,2	1,6
Amnésia	3,5	2,9	5,2	0,5
Tremor	1,3	1,9	2,4	1,4
Distúrbio do equilíbrio	0,4	1,3	0,4	0
Comprometimento mental	0,4	1,1	1,8	0,9
Distúrbios Oftalmológicos				
Visão turva	4,0	2,4	4,4	2,5
Distúrbios do Ouvido e do Labirinto				
Zumbido	0,4	1,3	1,6	0,7
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais				
Dispneia	1,3	2,7	1,6	1,4
Epistaxe	0,4	1,1	0,6	0,5
Distúrbios Gastrointestinais				
Náusea	9,3	13,6	14,6	8,3
Diarreia	9,3	11,2	10,0	4,4
Boca seca	1,8	3,2	5,0	2,5
Parestesia oral	1,3	2,9	1,6	0,5
Constipação	1,8	2,1	1,8	1,4
Distensão abdominal	0	1,3	0,2	0,2
Desconforto estomacal	2,2	1,3	1,0	0,2
Doença do refluxo gastroesofágico	0,4	1,1	1,2	0,5
Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo				
Espasmos musculares involuntários	1,8	1,3	1,8	0,7
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração				
Fadiga	15,0	15,2	19,2	11,2
Astenia	0,9	2,1	2,6	0,5
Irritabilidade	3,1	1,9	2,4	0,9
Sede	1,3	1,6	1,0	0,5
Investigações				
Perda de peso	5,3	9,1	10,8	1,4

A dose recomendada para profilaxia de enxaqueca é de 100 mg/dia.

Outros Dados de Estudos Clínicos

As RAMs relatadas em estudos clínicos duplo-cegos controlados em <1% dos pacientes adultos tratados com o **Topamax®** ou em qualquer taxa em estudos clínicos abertos em pacientes adultos tratados com o **Topamax®** são apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7. Reações Adversas a Medicamentos Relatadas em Estudos Clínicos Duplo-Cegos Controlados em <1% dos Pacientes Adultos Tratados com o Topamax® ou em Qualquer Taxa em Estudos Clínicos Abertos dos Pacientes Adultos Tratados com o Topamax®
Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático Leucopenia, linfadenopatia, trombocitopenia Distúrbios do Sistema Imunológico Hipersensibilidade Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição Acidose hiperclorêmica, hipocalemia, aumento do apetite, acidose metabólica, polidipsia Transtornos Psiquiátricos Comportamento anormal, anorgasmia, apatia, choro, distração, distúrbio no desejo sexual, disfemia, despertar precoce, humor elevado, humor eufórico, afeto embotado, alucinação, alucinação auditiva, alucinação visual, hipomania, insônia inicial, ausência de fala espontânea, diminuição da libido, apatia, perda de libido, mania, insônia de manutenção, sensação orgásmica diminuída, ataque de pânico, distúrbio do pânico, reação de pânico, paranoia, perseveração, distúrbio de leitura, inquietação, distúrbio do sono, ideação suicida, tentativa de suicídio, lamento, pensamento anormal Transtornos do Sistema Nervoso Ageusia, acinesia, anosmia, afasia, apraxia, aura, sensação de queimação, síndrome cerebelar, distúrbio do ritmo circadiano do sono, falta de coordenação motora, crises parciais complexas, convulsões, nível de consciência diminuído, tontura postural, babar, disestesia, disgrafia, discinesia, disfasia, distonia, tremor essencial, formigamento, convulsão do tipo grande mal, hiperestesia, hipersônia, hipogeusia, hipocinesia, hiposmia, neuropatia periférica, parosmia, sono de baixa qualidade, pré-síncope, fala repetitiva, distúrbio sensorial, perda sensorial, estupor, síncope, não-responsivo a estímulo Distúrbios Oftalmológicos Distúrbio de acomodação, percepção de profundidade visual alterada, ambliopia, blefarospasmo, cegueira transitória, cegueira unilateral, glaucoma, lacrimação aumentada, midríase, cegueira noturna, fotopsia, presbiopia, escotoma cintilante, escotoma, acuidade visual reduzida Distúrbios do Ouvido e do Labirinto Surdez, surdez neurosensorial, surdez unilateral, desconforto no ouvido, audição comprometida Distúrbios Cardíacos Bradicardia, bradicardia sinusal, palpitações Distúrbios Vasculares Rubor, ondas de calor, hipotensão ortostática, fenômeno de Raynaud Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais Disfonia, dispneia exercional, congestão nasal, hipersecreção sinusal paranasal. Distúrbios Gastrointestinais Desconforto abdominal, dor abdominal inferior, sensibilidade abdominal, hálito com odor, desconforto epigástrico, flatulência, glossodinia, hipoestesia oral, dor oral, pancreatite, hipersecreção salivar Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo Anidrose, dermatite alérgica, eritema, erupção cutânea macular, descoloração da pele, odor anormal da pele, rosto inchado, urticária, urticária localizada Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo Dor no flanco, fadiga muscular, fraqueza muscular, rigidez musculoesquelética Distúrbios Renais e Urinários Cálculo uretérico, cálculo urinário, hematúria, incontinência, urgência urinária, cólica renal, dor renal, incontinência urinária Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas Disfunção sexual Distúrbios Gerais Calcinose, edema facial, sensação anormal, sensação de estar bêbado, sensação de nervosismo, mal-estar, frio periférico, lentidão Investigações Bicarbonato sanguíneo diminuído, cristais presentes na urina, teste de marcha em tandem anormal, contagem de leucócitos diminuída

As RAMs relatadas em estudos clínicos duplo-cegos controlados em <2% dos pacientes pediátricos tratados com o **Topamax®** ou em qualquer taxa em estudos clínicos abertos em pacientes pediátricos tratados com o **Topamax®** são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8. Reações Adversas a Medicamentos Relatadas em Estudos Clínicos Duplo-Cegos Controlados em <1% dos Pacientes Pediátricos Tratados com o Topamax® ou em Qualquer Taxa em Estudos Clínicos Abertos em Pacientes Pediátricos Tratados com o Topamax®
Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático Eosinofilia, leucopenia, linfadenopatia, trombocitopenia Distúrbios do Sistema Imunológico Hipersensibilidade Distúrbios Metabólicos e Nutricionais Acidose hiperclorêmica, hipocalemia, aumento do apetite Transtornos Psiquiátricos Raiva, apatia, choro, distração, transtorno de linguagem importante, insônia inicial, insônia, insônia de manutenção, alterações de humor, perseveração, distúrbio do sono, ideação suicida, tentativa de suicídio Transtornos do Sistema Nervoso Distúrbio do sono no ritmo circadiano, convulsão, disartria, disgeusia, convulsão do tipo grande mal, hipoestesia, comprometimento mental, nistagmo, parosmia, sono de baixa qualidade, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras comprometidas, síncope, tremores Distúrbios Oftalmológicos Diplopia, lacrimação aumentada, visão turva Distúrbios do Ouvido e do Labirinto Dor de ouvido Distúrbios Cardíacos Palpitações, bradicardia sinusal Distúrbios Vasculares Hipotensão ortostática Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais Congestão nasal, hipersecreção sinusal paranasal, rinorreia Distúrbios Gastrointestinais Desconforto abdominal, dor abdominal, boca seca, flatulência, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, sangramento gengival, glossodinia, pancreatite, parestesia oral, desconforto estomacal Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo Artralgia, rigidez musculoesquelética, mialgia Distúrbios Renais e Urinários Incontinência, urgência urinária, polaciúria Distúrbios Gerais Sensação anormal, hipertermia, mal-estar, lentidão

Dados Pós-Comercialização

Os eventos adversos primeiramente identificados como RAMs durante a experiência pós-comercialização com o **Topamax®** estão mencionados na Tabela 9. Na tabela, as frequências são apresentadas de acordo com a seguinte convenção:

Muito comum	≥1/10
Comum	≥1/100 a <1/10
Incomum	≥1/1.000 a <1/100
Rara	≥1/10.000 a <1/1.000
Muito rara	<1/10.000, incluindo relatos isolados

Na Tabela 9, as RAMs são apresentadas por categoria de frequência com base nas taxas de relato espontâneo.

Tabela 9: Reações Adversas a Medicamentos Identificadas Durante a Experiência Pós-Comercialização com o Topamax® por Categoria de Frequência Estimada a partir das Taxas de Relato Espontâneo

Infecções e Infestações

Muito rara Nasofaringite

Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático

Muito rara Neutropenia

Distúrbios do Sistema Imunológico

Muito rara Edema alérgico

Muito rara Edema conjuntivo

Transtornos Psiquiátricos

Muito rara Sensação de desespero

Distúrbios Oculares

Muito rara Sensação anormal nos olhos

Muito rara Glaucoma de ângulo fechado

Muito rara Distúrbio do movimento ocular

Muito rara Edema na pálpebra

Muito rara Maculopatia

Muito rara Miopia

Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo

Muito rara Eritema multiforme

Muito rara Edema periorbital

Muito rara Síndrome de Stevens-Johnson

Muito rara Necrólise epidérmica tóxica

Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo

Muito rara Inchaço articular

Muito rara Desconforto em membro

Distúrbios Renais e Urinários

Muito rara Acidose tubular renal

Distúrbios Gerais e Reações no Local da Administração

Muito rara Edema generalizado

Muito rara Doença do tipo gripe

Investigações

Muito rara Aumento de peso

POSOLOGIA

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

Topamax[®] está disponível em comprimidos e em uma formulação em cápsulas com microgrânulos revestidos. Recomenda-se não partir os comprimidos. A formulação em cápsulas é especialmente indicada para os pacientes com dificuldade de deglutição, como crianças e idosos.

As cápsulas de **Topamax[®]** podem ser ingeridas inteiras ou podem ser abertas e seu conteúdo total ser administrado espalhado em uma pequena quantidade (colher de chá) de alimento pastoso. A mistura alimento/medicamento deve ser ingerida imediatamente, sem mastigar e não deve ser guardada para uso posterior.

Não é necessário monitorar as concentrações plasmáticas de topiramato para otimizar o tratamento com **Topamax[®]**. 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 **Topamax[®]** poderá exigir o ajuste da dose do **Topamax[®]**. **Topamax[®]** 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 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 uma titulação da dose até que se chegue à 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/dia e dividida em duas tomadas. A titulação da dose deverá ser orientada pelos resultados clínicos. Alguns pacientes poderão obter eficácia com uma dose única diária.

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 hemodiálise, há necessidade de uma dose suplementar.

Crianças acima de 2 anos de idade

A dose total diária de **Topamax**[®] recomendada para crianças é de 5 a 9 mg/kg/dia, dividida em duas tomadas. A titulação deve ser iniciada 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 (dividida em duas tomadas), à intervalos de 1 ou 2 semanas, até alcançar uma resposta clínica ótima. A titulação de dose deve ser orientada 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 a 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. Uma diminuição da dose de **Topamax**[®] pode ser necessária, se for clinicamente indicado.

Adultos

A titulação da dose deve ser iniciada 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 titulação, aumentos menores ou intervalos mais longos entre os aumentos da dose podem ser usados. A dose e a velocidade de titulação devem ser orientadas 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

Em crianças acima de 2 anos de idade 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 à intervalos de 1 a 2 semanas, dividida em duas tomadas. Se a criança for incapaz de tolerar o esquema de titulação da dose, aumentos menores ou intervalos maiores entre os aumentos da dose podem ser usados. A dose e a velocidade da titulação devem ser orientadas pelo resultado clínico.

A dose-alvo inicial recomendada para o topiramato em monoterapia em crianças é de 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 gradação, intervalos maiores entre os ajustes de dose podem ser usados.

A dose total diária 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.

- **Populações especiais**

Insuficiência renal

Pacientes com insuficiência renal moderada e grave podem necessitar de uma redução de dose. É recomendada a administração de metade da dose usual de início e de manutenção.

Hemodiálise

Topamax[®] é removido do plasma por hemodiálise, uma dose suplementar de **Topamax[®]** igual a aproximadamente metade da dose diária deverá ser administrada nos dias de hemodiálise. Esta dose suplementar 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.

Insuficiência hepática

Topiramato deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática.

SUPERDOSE***Sinais e sintomas***

Superdose de topiramato tem sido relatada. Sinais e sintomas incluem convulsão, sonolência, distúrbio da fala, visão borrada, diplopia, atividade mental prejudicada, letargia, coordenação anormal, estupor, 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.

Superdose com topiramato pode resultar em acidose metabólica grave.

A maior superdose relatada com topiramato foi calculada em 96-110 g e resultou 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.

MODO DE ADMINISTRAR Topamax® CÁPSULAS

As cápsulas de **Topamax®** podem ser tomadas inteiras ou podem ser abertas e seu conteúdo misturado com alimento, de acordo com as instruções abaixo.



Você deve espalhar o conteúdo da cápsula de **Topamax®** sobre uma pequena quantidade (uma colher das de chá) de alimento pastoso como purê de maçã, sorvete, mingau, pudim ou iogurte.



Segure a cápsula na vertical, com a palavra “TOP” para cima.



Torça a porção clara da cápsula com cuidado, de preferência sobre o alimento que será administrado ao paciente.



Espalhe todo o conteúdo da cápsula sobre a colher com o alimento pastoso, certificando-se que a dose prescrita tenha sido adicionada ao alimento.



O alimento contendo o medicamento deve ser ingerido imediatamente, não devendo ser mastigado. A administração de líquidos ao paciente logo após a ingestão irá garantir que a mistura alimento/medicamento seja totalmente deglutida. **IMPORTANTE:** nunca guarde a mistura para uso posterior.

Uso em idosos

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas relacionadas apenas à idade, embora a possibilidade de alterações da função renal associadas à idade deva ser considerada.

(DIZERES LEGAIS PARA O FABRICANTE CÁPSULAS: JANSSEN ORTHO LLC – PORTO RICO, EMBALADOR CILAG AG)

MS-1.1236.3327

Resp.Téc.Farm.: Marcos R. Pereira CRF-SP nº 12.304

Lote, Data de fabricação e Validade: Vide Cartucho.

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Comprimidos:

Fabricado por:

Cilag AG.

Hochstrasse 201 – Schaffhausen, Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos - SP

CNPJ. 51.780.468/0002-68

® Marca Registrada

Cápsulas

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC

State Road 933, km 0,1 – Gurabo, Porto Rico – Estados Unidos

Embalado por:

Cilag AG.

Schaffhausen – Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos - SP

CNPJ. 51.780.468/0002-68

® Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br

(DIZERES LEGAIS PARA O FABRICANTE CÁPSULAS: JANSSEN ORTHO LLC – PORTO RICO, EMBALADOR JANSSEN-CILAG SPA – ITÁLIA)

MS-1.1236.3327

Resp.Téc.Farm.: Marcos R. Pereira CRF-SP nº 12.304

Lote, Data de fabricação e Validade: Vide Cartucho.

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Comprimidos:

Fabricado por:

Cilag AG.

Hochstrasse 201 – Schaffhausen, Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos - SP

CNPJ. 51.780.468/0002-68

® Marca Registrada

Cápsulas

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC

State Road 933, km 0,1 – Gurabo, Porto Rico – Estados Unidos

Embalado por:

Janssen-Cilag SpA,

Borgo San Michele, Latina – Itália

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos - SP

CNPJ. 51.780.468/0002-68

® Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br