topiramato

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Comprimido revestido

25 mg
50 mg
100 mg

topiramato

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

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.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de topiramato 25 mg contém:
topiramato.....25 mg
Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, polietilenoglicol.

Cada comprimido revestido de topiramato 50 mg contém:
topiramato.....50 mg
Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, opadry amarelo (hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e óxido de ferro).

Cada comprimido revestido de topiramato 100 mg contém:
topiramato..... 100 mg
Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, opadry amarelo (hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e óxido de ferro).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. 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.
O topiramato é indicado, em adultos, como tratamento profilático da enxaqueca. O uso de topiramato para o tratamento agudo da enxaqueca não foi estudado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos em epilepsia

Os resultados de experimentações clínicas controladas estabeleceram a eficácia 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 epilépticas 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-cego e de grupos 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 os grupos de dose do topiramato com respeito ao tempo para a primeira crise parcial ou crise generalizada tônico-clônica durante a fase duplo-cega. 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 das taxas de risco para o tempo até a primeira crise convulsiva foi de 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 antiepilépticas 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 topiramato 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 alta dose (≤ 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 topiramato ou do tratamento antiepiléptico padrão (carbamazepina ou valproato). O topiramato 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 pacientes 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 de longo prazo do estudo com a maioria dos pacientes recebendo topiramato por 2 a 5 anos. Nestes estudos, a eficácia mantida foi demonstrada com administração de longo prazo de topiramato como monoterapia. Não houve mudança significativa na dose durante o período de extensão e nenhuma indicação que a efetividade da monoterapia de topiramato diminuiu com exposição continuada.

Terapia com adição de topiramato

Estudo controlado em pacientes com Crises Convulsivas de Início Parcial

- Adultos com Crises Convulsivas de Início Parcial

A eficácia do topiramato como um tratamento adicional 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 aos comprimidos de topiramato 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 topiramato comprimidos além do seu outro antiepiléptico.
Após a randomização, os pacientes começaram a fase duplo-cega 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 em 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 apresentadas na Tabela 1.

- Pacientes Pediátricos com idade de 2-16 anos com Crises Convulsivas de Início Parcial
A efetividade do topiramato como 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 deste estudo um máximo de duas drogas antiepilépticas (AEDs) além do topiramato 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 topiramato em adição a suas outras 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 deste estudo um máximo de duas drogas antiepilépticas (AEDs) além do topiramato ou placebo. Os pacientes foram estabilizados em doses ótimas de seus antiepilépticos concomitantes durante uma fase basal 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 topiramato 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 por dia 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 do topiramato ou placebo. Pacientes que haviam apresentado pelo menos 60 crises por mês antes de iniciarem o estudo foram estabilizados em doses ótimas de suas AEDs concomitantes durante a fase basal de quatro semanas.
Acabando a fase basal, os pacientes foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou topiramato além de suas outras AEDs. A droga ativa foi titulada começando a 1 mg/kg/dia por semana; a dose foi então aumentada para 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” (queda brusca sem perda de consciência) e uma avaliação global parental da severidade da crise convulsiva.

Em todos os estudos "com adição de topiramato (“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 as 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

			Dosagem alvo de topiramato (mg/dia)					
Protocolo	Resultado de Eficácia	Placebo	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 pacientes 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 [g]
Melhora na Severidade das Crises [j]		28	—	—	—	—	—	52 [d]

Comparação com o placebo: [a] $p = 0,080$; [b] $p \leq 0,010$; [c] $p \leq 0,001$; [d] $p \leq 0,050$; [e] $p = 0,065$; [f] $p \leq 0,005$; [g] $p = 0,071$;
[h] % Redução Mediana e % respondedores são relatadas por crise convulsiva tônico-clônica generalizada primária;
[i] % Redução Mediana e % respondedores são relatadas para “drop attack”, por exemplo, crise tônica ou atônica;
[j] Porcentagem de pacientes 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 pacientes 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 topiramato 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 topiramato 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 topiramato comparado ao placebo na população com intenção de tratamento (ITT).

Os resultados conjuntos dos dois estudos pivotais para avaliar doses de topiramato 50 (N=233), 100 (N=244) e 200 mg/dia (N=228), mostraram uma redução percentual mediana no período de enxaqueca médio 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 topiramato foram estatisticamente melhores do que o placebo. De maneira especial, 27% dos pacientes que receberam topiramato 100 mg/dia atingiram uma redução de pelo menos 75% na frequência de enxaquecas, enquanto 52% atingiram pelo menos 50% de redução.

Um estudo adicional de suporte, MIGR-003, demonstrou que topiramato 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.

Referências bibliográficas

1. EPMN-104: Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MA, et al. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. Neurology 2003; 60:196-202.
2. EPMN-105: Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy:
double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. Acta Neurol Scand 2003; 107:165-175.
3. EPMN-106: Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD, et al. Randomized dose controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. Acta Neurol Scand 2005; 112:214-222.
4. YI: Sachdeo RC, Reife RA, Lim P, Pledger G. Topiramate monotherapy for partial onset seizures. Epilepsia 1997; 38:294-300.
5. YP: Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Neurology 1999; 52:1338-1344.
6. YTC: Biton V, Montouris GD, Ritter F, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Neurology 1999; 52:1330-1337.
7. YL: Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in LennoxGastaut syndrome. Neurology 1999; 52:1882-1887.
8. YD: Faught E, Wilder BJ, Ramsey RE, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Neurology 1996; 46:1684-1690.
9. YE: Privitera M, Fincham R, Penry J, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Neurology 1996; 46:1678-1683.
10. EPAJ-119: Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C, et al. Low-dose topiramate in adults with treatmentresistant partial-onset seizures. Acta Neurol Scand 2002; 106(4):183-189.
11. Y1: Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory epilepsy. Epilepsy Res 1996; 25:217-224.
12. Y2: Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. Epilepsia 1996; 37:763-768.
13. Y3: Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. Epilepsia 1996; 37:539-543.
14. MIGR-001: Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, et al. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. Arch Neurol 2004; 61(4); 490-495.
15. MIGR-002: Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291(8):965-973.
16. MIGR-003: Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis – results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. J Neurol 2004; 251(8):943-950.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacocinéticas

Em comparação ao perfil farmacocinético de outras drogas antiepilépticas, o topiramato apresenta uma meia-vida plasmática longa, farmacocinética linear, depuração predominantemente renal, ausência de ligação significante a proteínas e de metabólitos ativos clinicamente 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 rotina de níveis plasmáticos. Em estudos clínicos, não houve relação consistente entre concentrações plasmáticas e eficácia ou eventos adversos.

Absorção
O topiramato é rapidamente e bem absorvido. Após a administração oral de 100 mg de topiramato a voluntários sadios, o pico médio de concentração plasmática ($C_{máx}$) foi de 1,5 μg/mL, obtido num período de 2 a 3 horas ($T_{máx}$). Com base na recuperação da radioatividade na urina, a extensão média de absorção de uma dose oral de 100 mg de topiramato marcado com ^{14}C foi de, no mínimo, 81%. A biodisponibilidade do topiramato não é afetada de forma clinicamente significante pela ingestão de alimentos.

Distribuição
A ligação de topiramato à proteínas plasmáticas é, em geral, de 13 a 17%. Observa-se baixa capacidade de ligação do topiramato aos eritrócitos, saturável em concentrações plasmáticas acima de 4 μg/mL. O volume de distribuição variou de forma inversamente proporcional à dose. A média do volume de distribuição aparente foi de 0,80 a 0,55 L/kg, para uma única dose entre 100 a 1.200 mg. Um efeito do gênero sobre o volume de distribuição foi detectado, com valores em mulheres cerca de 50% dos obtidos em homens. Esta diferença foi atribuída à maior porcentagem de gordura corpórea em pacientes do sexo feminino, sem consequência clínica.

Biotransformação
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 de humanos. 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.

Eliminação
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 significante da depuração renal do topiramato.
De modo geral, a depuração plasmática do topiramato em humanos é de aproximadamente 20 a 30 mL/min, após a administração oral.
O topiramato apresenta baixa variação 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 $C_{máx}$ média foi de 6,76 mcg/mL. A meia-vida de eliminação plasmática média após a administração de doses múltiplas de 50 mg e 100 mg de topiramato duas vezes ao dia, foi de aproximadamente 21 horas.

Uso com outras drogas antiepiléticas (AEDs)
O uso concomitante de topiramato, em doses múltiplas de 100 a 400 mg, duas vezes por dia, com fenitoína ou carbamazepina, demonstrou aumentos proporcionais à dose nas concentrações plasmáticas do topiramato.

Populações especiais
Insuficiência Renal
As depurações plasmática e renal do topiramato diminuíram em pacientes com insuficiência renal moderada e severa (CL_{CR} < 70 mL/min). Como resultado, concentrações plasmáticas do estado 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 severa, é recomendada a administração de metade da dose usual de início e de manutenção (vide "Posologia e modo de usar").
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.

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

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

Crianças de até 12 anos de idade
A farmacocinética do topiramato é linear tanto em crianças, como 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 antiepilépticas indutoras de enzimas hepáticas diminuem as concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio.

Propriedades Farmacodinâmicas
O topiramato é classificado como monossacarídeo sulfamato-substituído. O mecanismo preciso pelo qual o topiramato exerce seus efeitos anticonvulsivante e na profilaxia da enxaqueca é desconhecido. 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 um bloqueio dos 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-propiônico) 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 1mcM 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 (MES), que incluem crises tônicas e crises semelhantes a crises de ausência, em ratos com epilepsia espontânea (SER), 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 adicional, não foi verificada nenhuma correlação entre concentrações plasmáticas de vale do topiramato e sua eficácia clínica. Não há evidência de tolerância em humanos.
Para a monoterapia em pacientes recém diagnosticados com epilepsia ou para conversão à monoterapia em pacientes com epilepsia, a ação terapêutica foi observada dentro de duas semanas de tratamento.
Na terapia adjuvante em adultos e crianças com convulsões parciais ou generalizadas tônico-clônicas, a ação terapêutica foi observada nas primeiras quatro semanas de tratamento.
Para a profilaxia de enxaqueca em adultos, a ação terapêutica foi observada dentro do primeiro mês após início do tratamento.

Dados pré-clínicos de segurança
A exposição aguda e em longo prazo ao topiramato foi bem tolerada em camundongos, ratos, cães e coelhos. Hiperplasia das células epiteliais gástricas foi observada apenas em roedores e foi reversível em ratos após 9 semanas sem tratamento.

Carcinogenicidade e mutagenicidade
Os tumores de músculo liso originados na bexiga urinária foram observados apenas em camundongos (doses orais até 300 mg/kg por 21 meses) e parecem ser exclusivos para a espécie. Uma vez que não existe contraprova em humanos, eles não foram considerados clinicamente relevantes. Tais achados não ocorreram no estudo de carcinogenicidade em ratos (doses orais até 120 mg/kg/dia por 24 meses). Outros efeitos toxicológicos e patológicos do topiramato observados nestes estudos podem estar relacionados com a indução fraca de enzimas de metabolização de drogas ou inibição fraca da anidrase carbônica.
Em uma bateria de testes de mutagenicidade “in vitro” e “in vivo”, o topiramato não demonstrou potencial genotóxico.

Fertilidade
Apesar da toxicidade materna e paterna com apenas 8 mg/kg/dia, nenhum efeito foi observado sobre a fertilidade em ratos machos ou fêmeas com até 100 mg/kg/dia.

Toxicologia reprodutiva e de desenvolvimento
Em estudos pré-clínicos, o topiramato apresentou efeitos teratogênicos nas espécies estudadas (camundongos, ratos e coelhos). Em camundongos, os pesos e a ossificação dos fetos foram reduzidos com 500 mg/kg/dia em associação com toxicidade materna. Os números gerais de malformação fetal em camundongo estavam aumentados para todos os grupos tratados com o fármaco (20, 100 e 500 mg/kg/dia), mas nenhuma diferença significante ou relação dose-resposta foram observadas para as malformações globais ou específicas, sugerindo que outros fatores, tais como toxicidade materna, podem estar envolvidos. Em ratos, toxicidade materna e embrio-fetal (pesos reduzidos e/ou ossificação do esqueleto) relacionada à dose foram observadas para 20 mg/kg/dia com efeitos teratogênicos (defeitos de membros e dedos) em 400 mg/kg/dia e acima. Em coelhos, toxicidade materna relacionada à dose foi observada com 10 mg/kg/dia, com toxicidade embrio-fetal (letalidade aumentada) com 35 mg/kg/dia e efeitos teratogênicos (malformações de costela e vertebral) com 120 mg/kg/dia.
Os efeitos teratogênicos observados em ratos e coelhos foram semelhantes àqueles observados com inibidores da anidrase carbônica, os quais não foram associados à malformação em humanos. Os efeitos sobre o crescimento também foram indicados pelos pesos menores ao nascimento e durante a lactação para filhotes de ratas tratadas com 20 ou 100 mg/kg/dia durante a gestação e a lactação. Em ratos, o topiramato cruza a barreira placentária.
Em ratos jovens, a administração oral diária de topiramato em doses até 300 mg/kg/dia durante o período de desenvolvimento correspondendo à infância e adolescência resultou em toxicidade semelhante àquela em animais adultos (consumo reduzido de ração com ganho de peso reduzido, hipertrofia hepatocelular centrolobular e hiperplasia urotelial leve na bexiga urinária). Não houve efeitos relevantes sobre o crescimento (tíbia) ou densidade mineral (fêmur) de ossos longos, desenvolvimento pré-desmame e reprodutivo, desenvolvimento neurológico (incluindo avaliações da memória e do aprendizado), acasalamento e fertilidade ou parâmetros de histerotomia

4. CONTRAINDICAÇÕES

A Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula do produto. Não deve ser administrado durante a gravidez (categoria D).

Na indicação de profilaxia da enxaqueca, topiramato é contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar, caso não estejam utilizando um método contraceptivo altamente eficaz.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente o seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Interrupção do tratamento com Topiramato

Nos pacientes com ou sem histórico de crises epilépticas ou epilepsia, as drogas antiepilépticas incluindo o topiramato devem ser gradativamente descontinuadas, para minimizar a possibilidade de crises epilépticas ou aumento da frequência de crises epilépticas.

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

Insuficiência renal

A principal via de eliminação do topiramato inalterado 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 severa 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 pacientes sabidamente portadores de insuficiência renal poderão precisar de um tempo mais longo para alcançar o estado de equilíbrio, a cada dose (vide "Posologia e modo de usar -Populações especiais, Insuficiência renal e Propriedades Farmacocinéticas - Populações especiais, Insuficiência renal").

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 (vide "Reações adversas").

Hidratação adequada durante o uso de topiramato é muito importante. A hidratação pode reduzir o risco de nefrolitíase (vide "Advertências e precauções – 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 (vide "Reações adversas").

Transtornos do humor / Depressão

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

Ideação suicida/ suicídio

Fármacos antiepilépticos, inclusive topiramato, aumentam o risco de pensamentos ou comportamento suicidas 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 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 pacientes tratados com placebo (8 entre 4025 pacientes tratados). Um caso de suicídio foi relatado em paciente tratado com o topiramato em estudo duplo-cego para transtorno bipolar.

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

comportamento suicida.

Reações cutâneas graves
Reações cutâneas graves [síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET)] foram relatadas em pacientes utilizando topiramato. A maioria dos casos ocorreram em pacientes utilizando concomitantemente outros medicamentos conhecidamente associados à SSJ e NET. Houve, também, vários casos em pacientes recebendo monoterapia. Recomenda-se que os pacientes sejam informados sobre os sinais de reações cutâneas graves. Caso haja suspeita de SSJ ou NET, o tratamento com topiramato deve ser descontinuado.

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 hipercalciúria (vide "Advertências e Precauções – Acidose metabólica e sequelas"). 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 (vide "Interações medicamentosas-Outras Formas de Interação, Agentes que predispõem à nefrolitíase").

Insuficiência hepática
O topiramato deve ser administrado com cuidado em pacientes com insuficiência hepática, uma vez que a depuração do topiramato pode estar reduzida neste grupo de pacientes (vide "Posologia e modo de usar - Populações especiais, Insuficiência hepática e Propriedades Farmacocinéticas - Populações especiais, Insuficiência hepática").

Síndrome da miopia aguda associada com glaucoma agudo de ângulo fechado secundário
Uma síndrome consistindo de miopia aguda associada com glaucoma de ângulo fechado secundário tem sido relatada em pacientes em uso de topiramato. Os sintomas incluem início agudo de redução da acuidade visual e/ou dor ocular. Achados oftalmológicos podem incluir alguns ou todos os seguintes: miopia, midríase, redução da câmara anterior, hiperemia ocular (vermelhidão), descolamento da coroide, descolamento do epitélio pigmentado da retina, estrias maculares e aumento da pressão intraocular. Esta síndrome pode estar associada com efusão supraciliar resultando no deslocamento anterior do cristalino e da íris, com glaucoma de ângulo fechado secundário. Os sintomas ocorrem, caracteristicamente, no primeiro mês após do início do tratamento com topiramato. Ao contrário do glaucoma de ângulo fechado primário, que é raro em pessoas com menos de 40 anos, o glaucoma de ângulo fechado secundário associado com topiramato tem sido relatado tanto em pacientes pediátricos como adultos. O tratamento inclui a interrupção do topiramato, o mais rápido possível de acordo com a avaliação do médico, e medidas apropriadas para reduzir a pressão intraocular. Estas medidas geralmente resultam na redução da pressão intraocular.
Elevada pressão intraocular de qualquer etiologia, se não for tratada, pode acarretar em graves sequelas, incluindo perda permanente da visão.

Alterações no campo visual
Alterações no campo visual têm sido relatadas em pacientes que receberam topiramato, independente da pressão intraocular elevada. Em estudos clínicos, a maioria destas alterações foram reversíveis após a interrupção do tratamento com topiramato. Se ocorrerem problemas visuais durante qualquer momento do tratamento com topiramato, deve-se considerar a possibilidade de interromper o tratamento.

Acidose metabólica e sequelas
Hipercloremia, hiato não aniônico, acidose metabólica (isto é, redução do bicarbonato sérico abaixo do intervalo de referência normal na ausência de alcalose respiratória) estão associados 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 severos, "status epilepticus", diarreia, cirurgia, dieta cetogênica, ou alguns fármacos) podem ser aditivas aos efeitos do topiramato na redução do bicarbonato.

A acidose metabólica crônica não tratada pode aumentar o risco de nefrolitíase ou nefrocalcinose (vide "Advertências e Precauções – Nefrolitíase")."
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 adultos. Um estudo aberto, de 1 ano, em pacientes pediátricos com idade de 6 a 15 anos, incluindo 63 pacientes com epilepsia de início recente ou novo foi conduzido para avaliar os efeitos do topiramato (28 indivíduos) versus levetiracetam no crescimento, desenvolvimento e mineralização óssea. Crescimento contínuo foi observado em ambos os grupos de tratamento, mas o grupo do topiramato mostrou reduções estatisticamente significantes na alteração anual média, em relação à linha de base, no peso corporal e na densidade mineral óssea comparado com o grupo do levetiracetam. Tendência similar também foi observada para altura e velocidade de crescimento, mas não foram estatisticamente significantes. As alterações relacionadas ao crescimento não foram clinicamente significativas nem limitantes do tratamento. Outros fatores de confusão não podem ser excluídos.
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).

Hiperamonemia e encefalopatia
Hiperamonemia com ou sem encefalopatia foi relatada no tratamento com topiramato (vide "Reações adversas"). O risco para hiperamonemia com topiramato parece estar relacionado à dose. A hiperamonemia foi relatada com mais frequência quando o topiramato foi utilizado concomitantemente ao ácido valproico (vide "Interações medicamentosas").
Os sintomas clínicos de encefalopatia hiperamonêmica muitas vezes incluem alterações agudas no nível de consciência e/ou da função cognitiva com letargia. Na maioria dos casos, a encefalopatia hiperamonêmica desaparece com a descontinuação do tratamento. Em pacientes que desenvolvem letargia inexplicável, ou alterações no estado mental associadas à monoterapia com topiramato ou terapia adicional, recomenda-se considerar a encefalopatia hiperamonêmica e a medição dos níveis de amônia.

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

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

Gravidez (Categoria D) e Lactação
- Mulheres com potencial para engravidar
O topiramato pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Existe um risco aumentado de trabalho de parto prematuro e parto prematuro associado ao uso de medicamentos antiepiléticos, incluindo o topiramato.
Antes do início do tratamento com topiramato em mulheres com potencial para engravidar, deve ser realizado um teste de gravidez, e um método contraceptivo altamente eficaz deve ser utilizado. A paciente deve ser devidamente informada sobre os riscos relacionados ao uso de topiramato durante a gravidez.
Na indicação de profilaxia da enxaqueca, topiramato é contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar, caso não estejam utilizando um método contraceptivo altamente eficaz (vide "4 CONTRAINDICAÇÕES" e "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS"). topiramato só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto (vide "4. CONTRAINDICAÇÕES").

- Uso durante a gravidez
Estudos em animais demonstraram toxicidade relacionada à reprodução (vide "Dados pré-clínicos de segurança Toxicologia reprodutiva e de desenvolvimento"). Em ratos, o topiramato atravessou a barreira placentária. Em humanos, o topiramato atravessa a placenta e concentrações similares foram relatadas no cordão umbilical e no sangue materno.

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados com topiramato em gestantes.

O topiramato pode causar dano fetal quando administrado em gestantes. Dados de registros de gravidez indicam que lactentes expostos ao topiramato *in utero* têm um risco aumentado de malformações congênitas (como por exemplo, defeitos craniofaciais, tais como lábio leporino, hipospádia e anormalidades envolvendo vários sistemas corporais) e distúrbios do neurodesenvolvimento (por exemplo: transtorno do espectro do autismo e deficiência intelectual). Isto foi relatado em monoterapia com topiramato e em regimes politerápicos no qual topiramato fazia parte.
Além disso, dados de outros estudos indicam que, em comparação com a monoterapia, há um risco aumentado de efeitos teratogênicos associados ao uso de drogas antiepilépticas (AEDs) em terapia associada. O risco foi observado com todas as doses e os efeitos foram relatados como dependentes da dose. Em mulheres tratadas com topiramato que tiveram um filho com malformação congênita, parece haver maior risco de malformações em gestações subsequentes quando expostas ao topiramato. Existe maior risco de trabalho de parto prematuro e parto prematuro associados ao uso de medicamentos antiepilépticos, incluindo o topiramato.
Comparado com o grupo referência que não toma medicamentos antiepilépticos, os dados registrados para a monoterapia com topiramato demonstraram uma maior prevalência de nascidos com baixo peso (< 2500 gramas). Um registro sobre gravidez relatou um aumento da frequência de crianças que eram muito pequenas para a idade gestacional (PIG; definido como peso de nascimento abaixo do percentil 10 corrigido para a sua idade gestacional, estratificado por sexo) entre aquelas expostas ao topiramato em monoterapia *in utero*. PIG foi observado em todas as doses e é dose-dependente. A prevalência de PIG é maior em mulheres que receberam doses mais elevadas de topiramato durante a gravidez. Além disso, a prevalência de (PIG em mulheres que continuaram a usar topiramato no final da gravidez é maior em comparação com mulheres que pararam de usar antes do terceiro trimestre. As consequências em longo prazo nos achados de PIG não puderam ser determinadas. Uma relação causal para o baixo peso de nascimento e PIG não foi estabelecida.

Indicação para epilepsia
É recomendado considerar opções terapêuticas alternativas em mulheres com potencial para engravidar. Caso topiramato seja utilizado em mulheres com potencial para engravidar, é recomendado que um método contraceptivo altamente eficaz seja utilizado (vide "6 Interações Medicamentosas"), e que a mulher esteja devidamente informada sobre os riscos conhecidos de epilepsia não controlada para a gravidez e dos potenciais riscos do medicamento para o feto. Caso a mulher planeje engravidar, recomenda-se uma visita pré-concepcional para reavaliar o tratamento e para considerar outras opções terapêuticas. No caso de administração durante o primeiro trimestre, um acompanhamento pré-natal cuidadoso deve ser realizado.

Indicação para profilaxia da enxaqueca
topiramato é contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar, caso não estejam utilizando um método contraceptivo altamente eficaz (vide "4 CONTRAINDICAÇÕES").

Risco relacionado à epilepsia e AEDs em geral
Aconselhamento especializado deve ser dado a mulheres com potencial para engravidar. A necessidade de tratamento com AEDs deve ser revista quando a mulher planejar engravidar. Em mulheres em tratamento para epilepsia, a descontinuação repentina da terapia com AEDs deve ser evitada, pois isso pode levar a crises convulsivas com sérias consequências para a mulher e o feto. A monoterapia deve ser preferida sempre que possível, porque a terapia com múltiplos AEDs pode estar associada a um risco maior de malformações congênitas do que a monoterapia, dependendo dos antiepilépticos associados.

O topiramato deve ser usado durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto. Ao tratar e aconselhar mulheres em idade reprodutiva o médico 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.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

- **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. Diarreia e sonolência têm sido relatadas em bebês amamentados cujas mães recebem tratamento com topiramato. Portanto, deve-se decidir entre evitar a amamentação ou descontinuar o

tratamento com a droga, levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do medicamento para a mãe.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

- Efeitos do topiramato sobre outras drogas antiepilépticas

A associação de topiramato a outras drogas antiepilépticas (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 topiramato 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 monitorização do nível plasmático de fenitoína em qualquer paciente em tratamento com fenitoína que apresente sinais ou sintomas clínicos 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 de equilíbrio com doses de topiramato de 100 a 400 mg/dia. Além disso, a concentração plasmática de topiramato no estado de equilíbrio não sofreu alteração durante ou após a retirada do tratamento com lamotrigina (dose média de 327 mg/dia).

- Efeitos de outras drogas 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. 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 topiramato e, portanto, não exigem ajuste da dose do topiramato. Os resultados destas interações estão resumidos na tabela a seguir.

AED coadministrada	Concentração da AED	Concentração de topiramato
fenitoína	↔**	↓(48%)
carbamazepina (CBZ)	↔	↓(40%)
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
AED = droga antiepiléptica

- Outras interações medicamentosas

digoxina: Em um estudo de dose única, a administração concomitante de topiramato provocou uma redução de 12% na área sob a curva de concentração plasmática (ASC) 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, recomenda-se atenção à monitoração rotineira e cuidadosa das concentrações séricas de digoxina.

anticoncepcionais: Em um estudo de interação farmacocinética em voluntárias sadias, com administração concomitante de contraceptivo oral combinado contendo 1 mg de noretindrona (NET) e 35 mcg de etinilestradiol (EE), topiramato, administrado isoladamente nas doses de 50 a 200 mg/dia, não foi associado a alterações estatisticamente significantes na exposição média (ASC) em ambos os componentes do contraceptivo oral. Em outro estudo, a exposição ao etinilestradiol apresentou redução estatisticamente significante com doses de 200, 400 e 800 mg/dia (18%, 21% e 30% respectivamente) quando administrado como terapia adicional em pacientes em uso de ácido valproico. Em ambos os estudos, topiramato (50 mg/dia a 800 mg/dia) não afetou significantemente a exposição à noretindrona. Embora, nas doses entre 200-800 mg/dia tenha havido uma redução dose-dependente na exposição ao etinilestradiol, nas doses de 50-200 mg/dia, não houve alteração dose-dependente significativa 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 hormonais combinados e topiramato. Deve-se solicitar a pacientes em uso de contraceptivos

hormonais contendo estrogênios ou apenas progestagênios que relatem qualquer alteração em seus padrões menstruais. A eficácia contraceptiva pode ser reduzida, mesmo na ausência de sangramento de escape.
lítio: Em voluntários saudáveis, foi observada uma redução (18% para ASC) na exposição sistêmica 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 ASC) depois de doses do topiramato de até 600 mg/dia.
Os níveis do lítio devem ser monitorados quando coadministrados com topiramato.

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 escalonadas de 100, 250 e 400 mg/dia houve uma redução na exposição sistêmica (16% e 33% para ASC no estado de equilíbrio nas doses de 250 e 400 mg/dia, respectivamente) de risperidona (administrada em doses variando de 1 a 6 mg/dia) . Alterações mínimas na farmacocinética do total de partes ativas (risperidona mais 9-hidróxirisperidona) e nenhuma alteração para 9-hidróxirisperidona foram observadas. Não houve mudança clinicamente significativa na exposição sistêmica do total de partes ativas da risperidona ou do topiramato; portanto, não é provável que esta interação tenha significância clínica.

hidroclorotiazida (HCTZ): Um estudo de interação medicamentosa conduzido em voluntários sadios avaliou a farmacocinética no estado de equilíbrio da hidroclorotiazida (25 mg a cada 24 horas) e do topiramato (96 mg a cada 12 horas) quando administrados isolados ou concomitantemente. Os resultados deste estudo indicaram que a $C_{máx}$ do topiramato aumentou 27% e a ASC 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 de equilíbrio não foi influenciada significativamente pela administração concomitante do topiramato. Os resultados laboratoriais clínicos indicaram redução no potássio sérico após administração do topiramato ou da hidroclorotiazida, sendo maior quando a hidroclorotiazida e o topiramato foram administrados em combinação.

Metformina: Um estudo de interação medicamentosa conduzido em voluntários sadios avaliou a farmacocinética da metformina e do topiramato no estado de equilíbrio no plasma quando a metformina foi administrada isolada e quando a metformina e o topiramato foram administrados simultaneamente. Os resultados do estudo indicaram que a $C_{máx}$ média e a $ASC_{0-12\ h}$ 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 afetou o $T_{máx}$ 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 topiramato é administrado ou retirado em pacientes tratados com metformina, deve-se dar atenção especial à monitorização rotineira para um controle adequado do diabetes.

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

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 ASC_{24h} da gliburida durante a administração do topiramato. A exposição sistêmica dos metabólitos 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 à terapia da gliburida ou a gliburida é adicionada a terapia do topiramato, deve-se

dar atenção especial à monitorização rotineira dos pacientes para um controle adequado do diabetes.

Interação com álcool e depressores do SNC: Não houve avaliação nos estudos clínicos, da administração concomitante de topiramato e álcool ou outras drogas depressoras do SNC. Recomenda-se que o topiramato não seja utilizado concomitantemente com bebidas alcoólicas ou com outros medicamentos depressores do SNC."

- Outras Formas de Interação
Agentes que predispõem à nefrolitíase: O topiramato pode aumentar o risco de nefrolitíase em pacientes em uso concomitante de outros agentes que predispõem à nefrolitíase. Durante o 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.

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 (vide "Advertências e Precauções" e Reações adversas). Esta reação adversa não é devido a uma interação farmacocinética.
Hipotermia, definida como queda não intencional da temperatura corpórea para < 35º C, foi relatada em associação com o uso concomitante de topiramato e ácido valproico (VPA), ambos em conjunto com hiperamonemia e na ausência de hiperamonemia. Esse evento adverso em pacientes usando concomitantemente topiramato e valproato pode ocorrer após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato.

Medicamentos anticoagulantes antagonistas de vitamina K
Respostas diminuídas do Tempo de Protrombina/ Razão Normalizada Internacional (TP/ RNI) foram relatadas após administração concomitante de topiramato com medicamentos anticoagulantes antagonistas de vitamina K. Monitore cuidadosamente a RNI durante administração concomitante de terapia com topiramato e medicamentos anticoagulantes antagonistas de vitamina K.

Estudos adicionais de interação medicamentosa farmacocinética: Estudos clínicos foram conduzidos para avaliar a farmacocinética potencial da interação medicamentosa entre o topiramato e outros agentes. As alterações na $C_{máx}$ ou na ASC, 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 clínicos adicionais de interação medicamentosa farmacocinética

Fármaco concomitante	Concentração do fármaco concomitante[a]	Concentração do topiramato[a]
amitriptilina	↔ 20% de aumento na $C_{máx}$ e na ASC do metabólito nortriptilina	NE
di-hidroergotamina (oral e subcutânea)	↔	↔
haloperidol	↔ 31% de aumento na ASC do metabólito reduzido	NE
propranolol	↔ 17% de aumento na $C_{máx}$ para 4-hidróxipropranolol (50 mg de topiramato a cada 12 horas)	9% e 16% de aumento na $C_{máx}$, 9% e 17% de aumento na ASC (40 mg e 80 mg de propranolol a cada 12 horas, respectivamente)
sumatriptana (oral e subcutâneo)	↔	NE
pizotifeno	↔	↔
diltiazem	25% de diminuição na ASC do diltiazem e 18% de diminuição na DEA, e ↔ para DEM*	20% de aumento na ASC
venlafaxina	↔	↔

flunarizina	16% de aumento na ASC (50 mg de topiramato a cada 12 horas)[b]	↔

[a] Os valores % são as variações na média da $C_{máx}$ ou ASC do tratamento em relação à monoterapia.
↔ = sem efeito sobre a $C_{máx}$ e ASC (alteração ≤ 15%) do componente originário.
NS = não estudado.
*DEA = desacetil diltiazem, DEM = N-demetil diltiazem.
[b] A ASC 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.

Interação com alimentos
O topiramato pode ser administrado com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC).

O topiramato tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico
- topiramato de 25 mg: comprimido filme-revestido, com coloração branco a quase branco, biconvexo, circular, com inscrição gravada "AHI" de um lado e plano do outro lado;
- topiramato de 50 mg: comprimido filme-revestido, com coloração amarelo claro, biconvexo, circular, com inscrição gravada "AHI" de um lado e plano do outro lado;
- topiramato de 100 mg: comprimido filme-revestido, com coloração amarelo escuro, biconvexo, circular, com inscrição gravada "AHI" de um lado e plano do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
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.

O topiramato está disponível em comprimidos. Recomenda-se não partir os comprimidos.

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.
O topiramato 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 a 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 (vide "Advertências e Precauções – insuficiência renal"). 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 topiramato 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 (AEDs) 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 convulsivas. 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 (vide "Advertências e Precauções – Interrupção do tratamento com topiramato").
Quando fármacos indutores enzimáticos são retirados, os níveis plasmáticos de topiramato irão aumentar. Uma diminuição da dose de topiramato 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 acima de 2 anos de idade
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**

Adultos
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 (vide "Resultados de eficácia – Estudos clínicos em enxaqueca").

- **Populações especiais**

Insuficiência renal
Pacientes com insuficiência renal moderada e severa (CL_{CR} < 70 mL/min) podem necessitar de uma redução de dose. É recomendada a administração de metade da dose usual de início e de manutenção (vide "Propriedades farmacocinéticas – Populações especiais, Insuficiência renal").
O topiramato é removido do plasma por hemodiálise, uma dose suplementar de topiramato 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 (vide "Propriedades farmacocinéticas – Populações especiais, Insuficiência renal").

Insuficiência hepática
O topiramato deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática (vide "Propriedades farmacocinéticas – Populações especiais, Insuficiência hepática").

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de topiramato, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com o topiramato não pode ser estabelecida com confiança.
Portanto, pelo fato de que os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos
A segurança do topiramato foi avaliada a partir de um banco de dados de estudos clínicos composto de 4.111 pacientes (3.182 tratados com topiramato 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 severidade leve a moderada.

Dados de estudos duplo-cegos, controlados por placebo, de terapia adjuvante para epilepsia Pacientes adultos
As reações adversas relatadas em ≥ 1% dos pacientes adultos tratados com o topiramato em estudos duplo-cegos, controlados por placebo de terapia adjuvante para epilepsia são apresentadas na Tabela 2. As reações adversas 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 Relatadas por ≥ 1% dos Pacientes Adultos Tratados com topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados por Placebo de Terapia Adjuvante para Epilepsia

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	**Topiramato 200-400 mg/dia (N=354) %**	**Topiramato 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 Gastrintestinais			
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
Dipepsia	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 Músculoesquelético 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 de 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			
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 reações adversas relatadas em > 2% dos pacientes pediátricos tratados com o topiramato (2 a 16 anos de idade) em estudos duplo-cegos, controlados por placebo de terapia adjuvante para epilepsia são apresentadas na Tabela 3. As reações adversas 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 Relatadas por ≥ 2% dos Pacientes Pediátricos Tratados com o topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados por Placebo de Terapia Adjuvante para Epilepsia

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	**Topiramato (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
Distúrbios de atenção	10,6	2,0
Distúrbios 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 gastrintestinais		
Constipação	5,8	4,9
Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo		
Erupção Cutânea	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 reações adversas relatadas em ≥ 1% dos pacientes adultos tratados com o topiramato em estudos duplo-cegos, controlados e de monoterapia para epilepsia são apresentadas na Tabela 4. As reações adversas 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 Relatadas por ≥ 1% dos Pacientes Adultos Tratados com o topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados de Monoterapia para Epilepsia

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	**Topiramato 50 mg/dia (N=257)** **%**	**Topiramato 400 mg/dia (N=153)** **%**

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
Distúrbios Gastrintestinais		
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 reações adversas relatadas em ≥ 2% dos pacientes pediátricos tratados com topiramato (10 a 16 anos de idade) em estudos duplo-cegos, controlados e de monoterapia para epilepsia são apresentadas na Tabela 5. As reações adversas 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 Relatadas por ≥ 2% dos Pacientes Pediátricos Tratados com o topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados de Monoterapia para Epilepsia

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	**Topiramato 50 mg/dia (N=77) %**	**Topiramato 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 Gastrintestinais		
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 reações adversas relatadas em ≥ 1% dos pacientes adultos tratados com topiramato em estudos duplo-cegos, controlados por placebo de profilaxia de enxaqueca são apresentadas na Tabela 6. As reações adversas 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 Relatadas por ≥ 1% dos Pacientes Adultos Tratados com o topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados por Placebo de Profilaxia de Enxaqueca

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	**Topiramato 50 mg/dia (N=227) %**	**Topiramato 100 mg/dia (N=374) %**	**Topiramato 200 mg/dia (N=501) %**	**Placebo (N=436) %**
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 Gastrintestinais				
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

Pacientes adultos

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

Tabela 7. Reações Adversas Relatadas em Estudos Clínicos Duplo-Cegos Controlados em < 1% dos Pacientes Adultos Tratados com o topiramato ou em Qualquer Taxa em Estudos Clínicos Abertos dos Pacientes Adultos Tratados com o topiramato.

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, choro excessivo, 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 diminuída, tontura postural, hipersecreção salivar, 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 responsividade 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 Raynauds

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais
Disfonia, dispneia exercional, congestão nasal, hipersecreção sinusal paranasal

Distúrbios Gastrintestinais
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
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

Outros Dados de Estudos Clínicos
Pacientes pediátricos
As reações adversas relatadas em estudos clínicos duplo-cegos controlados em < 2% dos pacientes pediátricos tratados com topiramato ou em qualquer taxa em estudos clínicos abertos em pacientes pediátricos tratados com topiramato são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8. Reações Adversas Relatadas em Estudos Clínicos Duplo-Cegos Controlados em < 2% dos Pacientes Pediátricos Tratados com o topiramato ou em Qualquer Taxa em estudos Clínicos Abertos em Pacientes Pediátricos Tratados com o topiramato

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 de expressão, insônia inicial, insônia, insônia de manutenção, alterações de humor, perseveração, distúrbio do sono, ideação suicida, tentativa de suicídio

Transtornos do Sistema Nervoso
Distúrbio no ritmo circadiano do sono, 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 Gastrintestinais
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 as reações adversas durante a experiência pós-comercialização com topiramato estão a seguir por categoria de frequência com base nas taxas de relatos espontâneos.

Reação muito rara (< 1/10.000)
-Infecções e infestações: nasofaringite;
-Distúrbios do sangue e do sistema linfático: neutropenia;
-Distúrbios do sistema imunológico: edema alérgico;
-Distúrbios do metabolismo e da nutrição: hiperamonemia, encefalopatia hiperamonêmica;
-Transtornos psiquiátricos: sensação de desespero;
-Distúrbios oculares: sensação anormal nos olhos, glaucoma de ângulo fechado, edema conjuntival, distúrbio do movimento ocular, edema na pálpebra, maculopatia, miopia;
-Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: tosse;
-Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: eritema multiforme, edema periorbital, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica;
-Distúrbios do tecido musculoesquelético e conjuntivo: inchaço articular, desconforto em membro;
-Distúrbios renais e urinários: acidose tubular renal, nefrocalcinose;
-Distúrbios gerais e reações no local da administração: edema generalizado, doença do tipo gripe;
- Investigações: aumento de peso.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. 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 severa (vide "Advertências e precauções - Acidose metabólica e sequelas").
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
Em caso de superdose, o topiramato deve ser descontinuado e deve ser administrado tratamento de suporte geral até que a toxicidade clínica tenha diminuído ou resolvido. A hemodiálise é um método eficaz para a retirada do topiramato do organismo. O paciente deve ser bem hidratado.
É aconselhável entrar em contato com um centro de controle de intoxicação para obter as recomendações mais recentes para o gerenciamento de uma superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como

proceder.

DIZERES LEGAIS

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

MS - 1.0497.1486
Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49.136

Registrado por:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90 - Embu-Guaçu - SP
CEP 06900-095
CNPJ 60.665.981/0001-18 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Intas Pharmaceuticals Ltd.
Plot nº 457, 458 – Matoda 382 210, Dist. Ahmedabad – Índia

Importado por:
Accord Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1985 – G.01 – Santo Amaro – São Paulo/SP
CNPJ: 64.171.697/0001-46

SAC 0800 011 1559

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/08/2023.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões VP/VPS**	**Apresentações relacionadas**
11/2023	Gerado no momento do peticionamento	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS **10.** SUPERDOSE DIZERES LEGAIS	VP /VPS	25 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 50 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 100 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
13/01/2023	0038745/23-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		25 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 50 MG COM REV CT BL

		RDC 60/12					4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 04.CONTRAINDICAÇÕES 05 – ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.	VP /VPS	AL/AL X 60 100 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
25/11/2022	4982308/22-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP /VPS	25 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 50 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 100 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
03/06/2022	4250787/22-2	10459- GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/03/2022	0957930/22-3	10488 - GENÉRICO - Registro de Medicamento - CLONE	07/04/2022	VERSÃO INICIAL	VP /VPS	25 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 50 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 100 MG COM REV CT BL AL/AL X 60