

Amato topiramato



Comprimido revestido

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 25 mg, 50 mg ou 100 mg. Embalagem contendo 60 comprimidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO Oral

Composição:
Cada comprimido revestido contém:
Topiramato..... 25 mg
Excipientes q.s.p..... 1 comprimido
Excipientes: Lactose, celulose microcristalina, copovidona, amido/glicolato sódico, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio vegetal, hidroxipropilmetilcelulose, polietilenglicol, dióxido de titânio, álcool etílico e água deionizada.

Topiramato..... 50 mg ou 100 mg
Excipientes q.s.p..... 1 comprimido
Excipientes: Lactose, celulose microcristalina, copovidona, amido/glicolato sódico, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio vegetal, hidroxipropilmetilcelulose, polietilenglicol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, álcool etílico e água deionizada.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

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

Cuidados de armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C). Proteger da umidade.

Prazo de validade

Desde que observados os devidos cuidados de conservação, o prazo de validade de Amato (topiramato) é de 24 meses, contados a partir da data de fabricação impressa em sua embalagem externa.

NÃO USE MEDICAMENTOS COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Gravidez e Lactação

INFORME AO SEU MÉDICO A OCORRÊNCIA DE GRAVIDEZ NA VIGÊNCIA DO TRATAMENTO OU APÓS O SEU TÉRMINO. INFORMAR AO MÉDICO SE ESTÁ AMAMENTANDO.

Não se recomenda o uso de Amato (topiramato) durante a gravidez e a lactação. Se ocorrer gravidez durante o tratamento com Amato (topiramato), seu médico deverá ser avisado.

Cuidados de administração

SIGA AS INSTRUÇÕES DO SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS. AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

Em geral, Amato (topiramato) deve ser tomado duas vezes ao dia. Contudo, seu médico poderá recomendar que você tome o medicamento uma vez ao dia, em doses maiores ou menores. Seu médico começará o tratamento com uma dose baixa, aumentando-a gradativamente, até atingir a dose adequada ao controle de sua epilepsia. Tome os comprimidos com bastante água, sem partí-los, triturá-los ou mastigá-los. Se preferir, você pode tomar Amato (topiramato) junto com as refeições. Se você esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que você se lembrar. Porém, se você estiver perto da hora de tomar a próxima dose, não tome a dose que você esqueceu e continue o tratamento normalmente. Se, acidentalmente, você tomar uma dose muito grande de Amato (topiramato), procure imediatamente o seu médico. Em crianças, o tratamento é iniciado com uma dose baixa que é aumentada gradativamente até atingir a dose ótima para controle das crises epilépticas.

Pacientes idosos

As doses recomendadas são válidas também para pacientes idosos. Não há necessidade de ajuste das doses, desde que esses pacientes não tenham doença nos rins.

Interrupção do tratamento

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. Verifique sempre se você tem a quantidade necessária de comprimidos e nunca deixe que faltem.

Efeitos colaterais

Qualquer medicamento pode provocar reações desagradáveis. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como as listadas a seguir, ou quaisquer outros sinais ou sintomas desagradáveis. Os efeitos colaterais mais frequentes são: problemas de coordenação, alterações do pensamento, incluindo dificuldade de concentração, lentidão de pensamento e confusão; tontura; cansaço; formigamento; sonolência. Também podem ocorrer, embora menos frequentemente, esvaziamento, agitação, diminuição do apetite, distúrbios da fala, depressão, distúrbios da visão, alterações do humor, náusea, alterações do paladar, perda de peso e ingestão de pedras nos rins, cujos sinais são presença de sangue na urina ou dor na parte inferior das costas ou dor na área genital.

Posse concomitante com outras substâncias

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

Contra-indicações, Precauções e Advertências

INFORME SEU MÉDICO SOBRE QUALQUER MEDICAMENTO QUE ESTEJA USANDO, ANTES DO INÍCIO DO URANTE O TRATAMENTO.

Avise seu médico sobre problemas de saúde ou alergias que você tem ou teve no passado.

Você não deve tomar Amato (topiramato) se você for alérgico a qualquer ingrediente do produto. Informe ao seu médico se você tem ou teve pedras nos rins. Ele poderá recomendar que você tome muita água enquanto estiver sendo tratado com Amato (topiramato). Informe seu médico se você apresentar sintomas de desidratação, como sede excessiva, náusea, vômito ou dor nos olhos.

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Amato (topiramato) pode causar diminuição da atenção em algumas pessoas. Critique-se de que o medicamento não altera seu estado de alerta antes de você dirigir, operar máquinas ou executar tarefas que podem ser perigosas, caso você não esteja atento.

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

TODOS MEDICAMENTOS DEVEM SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O topiramato é classificado como monossacarídeo sulfamato-subsituido. Estudos eletrofisiológicos e bioquímicos em cultura de neurônios identificaram três propriedades que podem contribuir para a eficácia anti-epiléptica do topiramato.

Potências de ação provocados rapidamente pela despolarização contínua de neurônios foram bloqueados temporariamente pelo topiramato, sugerindo uma modulação de canais dependentes de voltagem. O topiramato também a frequência com que o ácido gama-aminobutírico (GABA) ativa receptores GABA_A e aumenta a capacidade do GABA de induzir o influxo de ions 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 é diferencia de barbitúlicos que modulam receptores GABA_A.

Como o principal anti-epiléptico o topiramato difere acentuadamente do das benzodiazepinas, ele pode modular um subtipo do receptor GABA_A insensível à benzodiazepina. O topiramato antagoniza a capacidade do canaino ativar o subtipo AMPA/cainato (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metiloxázo-4-propíonico) do receptor aminopropiônico excitatório (glutamato), mas não exerce nenhum efeito aparente na atividade do N-metil-D-aspartato (NMDA) no subtipo de receptor NMDA. Estes efeitos do topiramato são dependentes da concentração, em uma faixa de 1 μM a 200 μM, com atividade mínima observada entre 1 a 10 μM 10 μM.

Além disso, o topiramato inibe algumas ionocanais e atua como agente farmacológico e muito mais fraco do que o de acetazolamida, um conhecido inibidor da anidrase carbônica, e não é considerado um componente importante relativa à atividade anti-epiléptica do topiramato.

Em estudos experimentais, o topiramato apresenta atividade anticonvulsivante em ratos e camundongos, em crises induzidas por eletrochoque máximo, e é eficaz em modelos de epilepsia em roedores, que incluem crises tônicas e crises semelhantes a crises de ausência, em ratos com epilepsia espontânea, e crises tônico-clônicas induzidas em ratos por abstramento da amígdala ou isquemia global. O topiramato é apenas discretamente eficaz no bloqeuo de crises clônicas induzidas pelo penilíntetrazol, 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 fenitoina mostrou atividade anticonvulsivante aditiva. Em estudos clínicos bem controlados de uso adjuntivo, não foi verificada nenhuma correlação plasmática de vale do topiramato e sua eficácia clínica. Não há evidência de tolerância em humanos. 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 adjuntiva em adulto 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 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 anti-epilépticas (AEDs). Os pacientes foram randomizados para receber o topiramato 50 mg/dia ou o topiramato 400 mg/dia. Os pacientes permaneceram na dose 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 sujeito, ou até a retirada por razões específicas do protocolo. A avaliação primária de eficácia foi baseada na comparação entre grupos de dose do topiramato com respeito ao tempo para a primeira crise parcial ou crise generalizada tônico-clônica durante a fase duplo-cego. A comparação das curvas da sobrevivência de Kaplan-Meier do tempo para a primeira crise favoreceu a topiramato 400 mg/dia sobre o topiramato 50 mg/dia (p=0,002, teste log-rank). A separação entre os grupos em favor do grupo de maior dose ocorreu imediatamente após o início da primeira crise. A proporção de crises parciais e crises tônico-clônicas durante o período de randomização (p=0,048) quando, seguindo a programação semanal de distribuição, os sujeitos no grupo de maior dose alcançaram uma dose máxima do topiramato de 100 mg/dia. O grupo de maior dose também foi superior ao do grupo com menor dose com respeito à proporção dos sujeitos que remaneeceram sem crise convulsiva, baseado nas estimativas de Kaplan-Meier, para um mínimo de 6 meses de terapia (82,3% contra 71,4%; p=0,005), e para um mínimo de 1 ano da terapia (75,7% contra 58,8%; p=0,001). A relação de taxas de falha por tempo até a primeira crise convulsiva foi 0,516 (intervalo da confiança de 95%, 0,364 a 0,733). Os efeitos do tratamento com respeito ao tempo até a primeira crise convulsiva foi consistente através dos vários subgrupos definidos pela idade, sexo, região geográfica, peso corpóreo basal, tipo de crise convulsiva basal, tempo desde o diagnóstico e uso de anti-convulsivos basais.

No estudo Y1, estudo de centro único, pacientes com idades 15-65 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 alta dose foi estatisticamente superior ao grupo de menor dose para as variáveis de eficácia. 54% dos pacientes de alta dose conseguiram monoterapia comparado à 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 sujeito da resposta clínica favoreceram estatisticamente o grupo de alta dose (s0,002).

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 alta dose (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 (p=0,015).

No estudo EPMN-105, os pacientes com idade de 6-94 anos com epilepsia recentemente diagnosticada (n=613) foram randomizados para receber 100 ou 200 mg/dia de topiramato ou do tratamento anti-epiléptico padrão (carbamazepina ou valproato). Topiramato foi tão eficaz quanto a carbamazepina ou o valproato na redução das crises convulsivas nestes pacientes; o intervalo de confiança de 95% para a diferença entre os dois grupos do tratamento foram estreito e incluíam zero, indicando que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os dois grupos de tratamento foram também comparáveis em relação à total utilidade clínica e desfechos de eficácia incluindo tempo de retirada, proporção de indivíduos livres de crises convulsivas e tempo até a primeira crise convulsiva. Pacientes (n=207; 32 com idade ≤ 16 anos) que completaram a fase duplo-cego do estudo Y1 e EPMN-104 foram inseridos na extensão a longo prazo do estudo com a maioria dos pacientes sendo topiramato por 2 a 5 anos.

Nestes estudos, a eficácia mantida foi demonstrada com administração a 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 Adjuntiva

Estudo controlado em pacientes com Crises Convulsivas de Início Parcial

Os adultos com Crises Convulsivas de Início Parcial

A eficácia do topiramato como um tratamento adjuntivo para adultos com Crises Convulsivas de Início Parcial foi estabelecida em seis estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, dois comparando diversas dosagens do topiramato e do placebo e quatro comparando uma única dosagem 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 anti-epilépticas (AEDs) em adição às cápsulas de topiramato ou placebo. Em cada estudo, os pacientes foram estabilizados em dosagens 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 apreensões 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 cápsulas além do seu outro anti-epiléptico.

Após a randomização, os pacientes começaram a fase duplo-cego do tratamento. Em cinco dos seis estudos, os pacientes receberam a droga ativa começando com 100 mg por dia; a dose foi então aumentada por incrementos de 100 ou 200 mg/dia semanalmente ou semanas alternadas até que a dose determinada fosse atingida, a menos que a intolerância impedisse os aumentos. No sexto estudo (119), os 25 ou 50 mg/dia de dose iniciais do topiramato foram seguidas por aumentos semanais resultando em 25 ou 100 mg/dia de dose após 4 semanas e 50 ou 200 mg/dia de dose após 8 semanas.

Após a randomização, os pacientes entraram no período de 4, 8, ou 12 semanas de estabilização. Os números de pacientes randomizados para cada dose, e as doses médias e médias reais de estabilização são mostradas na Tabela 1.

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

A efetividade do topiramato enquanto um tratamento adjuntivo para pacientes pediátricos de 2-16 anos com Crises Convulsivas de Início Parcial foram estabelecidos

em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando topiramato e o placebo nos pacientes com uma história de Crises Convulsivas de Início Parcial com ou sem generalização secundária dessas crises.

Foi permitido aos pacientes destes estudos um máximo de duas drogas anti-epilépticas (AEDs) além das cápsulas de topiramato ou placebo. Neste estudo, os pacientes foram estabilizados em dosagens ótimas de seus outros anti-epilépticos concomitantes durante a fase basal de 8 semanas. Os pacientes que experimentaram o menor seas Crises Convulsivas de Início Parcial, com ou sem generalização secundária, durante a fase basal foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou topiramato comprimidos em adição ao seu outro 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 adjuntivo 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 o placebo.

Foi permitido aos pacientes destes estudos um máximo de duas drogas anti-epilépticas (AEDs) além do topiramato ou placebo. Neste estudo, os pacientes foram estabilizados em dosagens ótimas de seus anti-epilépticos concomitantes durante a fase de 8 semanas. Os pacientes que experimentaram pelo menos três Crise Convulsiva Tônico-Clônica Generalizada Primária durante a fase basal foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou topiramato cápsulas além do seu outro AEDs.

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

Estudos controlados em pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut

A eficácia do topiramato como um tratamento adjuntivo para crises associadas com a Síndrome de Lennox-Gastaut foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando uma única dosagem 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 anti-epilépticas (AEDs) além das cápsulas de topiramato ou placebo. Pacientes que haviam apresentado pelo menos 6 crises por mês antes de iniciarem o estudo foram estabilizados em dosagens ótimas de seus concomitantes AEDs durante a fase basal de quatro semanas.

Acabando a fase basal, os pacientes foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou topiramato cápsulas além do seu outro AEDs.

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

Em todos os estudos acima, foi medida a redução na taxa de crises com oitiva da correção basal durante a fase duplo-cego.

As reduções percentuais médias nas taxas de crise convulsiva e nas taxas de respondedores (tração dos pacientes com o 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 na experimentação de Lennox-Gastaut.

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

Protocolo	Resultado de Eficácia	Placebo	Dosagem alvo de topiramato (mg/dia)					#6 mg/kg/dia ^a
			200	400	600	800	1,000	
Crise Convulsiva de Início Parcial								
Estudo em Adultos								
YD	N	45	45	46	—	—	—	—
	% Redução Médiana	11,6	27,2 ^a	47,5 ^b	44,7 ^c	—	—	—
	% Respondedores	18	24	44 ^a	46 ^a	—	—	—
YE	N	17	—	—	48	48	47	—
	% Redução Médiana	4,7	—	—	40,8 ^c	41,0 ^c	36,0 ^c	—
	% Respondedores	9	—	—	40 ^c	41 ^c	36 ^c	—
Y1	N	24	23	—	—	—	—	—
	% Redução Médiana	1,1	40,7 ^a	—	—	—	—	—
	% Respondedores	8	35 ^a	—	—	—	—	—
Y2	N	30	—	30	—	—	—	—
	% Redução Médiana	10,2	—	—	46,4 ^a	—	—	—
	% Respondedores	10	—	—	47 ^a	—	—	—
Y3	N	28	—	—	—	28	—	—
	% Redução Médiana	20,6	—	—	—	43,3 ^a	—	—
	% Respondedores	0	—	—	—	24	—	—
119	N	91	168	—	—	—	—	—
	% Redução Médiana	20,0	44,2 ^a	—	—	—	—	—
	% Redução Médiana	24	45 ^a	—	—	—	—	—
Estudos em paciente pediátricos								
YP	N	45	—	—	—	—	41	—
	% Redução Médiana	10,5	—	—	—	—	33,1 ^a	—
	% Respondedores	20	—	—	—	—	39	—
Crise Convulsiva Tônico-Clônica Generalizada Primária^b								
YTC	N	40	—	—	—	—	39	—
	% Redução Médiana	9,0	—	—	—	—	56,7 ^a	—
	% Respondedores	20	—	—	—	—	56 ^a	—
Síndrome do Lennox-Gastaut^c								
YL	N	49	—	—	—	—	46	—
	% Redução Médiana	5,1	—	—	—	—	14,8 ^a	—
	% Respondedores	14	—	—	—	—	28 ^a	—
	Melhora na Severidade das Crises	28	—	—	—	—	52 ^a	—

Comparação com o placebo: ^a p<0,080; ^b p<0,010; ^c p<0,001; ^d p<0,050; ^e p<0,065; ^f p<0,005; ^g p=0,071;

^a % Redução Médiana e ^b respondedores são relatadas por Crise Convulsiva Tônico-Clônica Generalizada;

^c % Redução Médiana e ^b respondedores são relatadas para drop attack, i.e., crise tônica ou atônica;

^d Percentagem de indivíduos que apresentaram melhora mínima, multa ou muito melhor a partir de linha de base.

^e Para os protocolos YP e o YTC, dosagens alvo especificadas no protocolo (<3 mg/kg/dia) foram baseados no peso do indivíduo para aproximar a de 6 mg/kg por dia, esta dosagem correspondente a dosagem em mg/dia de 125, 175, 225, e 400 mg/dia.
^f Análises do subconjunto da eficácia anti-epiléptica do topiramato nos estudos não mostraram diferença em função do gênero, raça, idade, taxa basal de crise convulsiva, ou da anti-epiléptico concomitante.

Propriedades Farmacocinéticas

As formulações em comprimido e cápsula são bioequivalentes.

Em comparação a outras drogas anti-epilépticas, o topiramato apresenta uma meia-vida plasmática longa, farmacocinética linear, depuração plasmática predominantemente renal, ausência de ligação significante a proteínas plasmáticas e de metabólitos ativos significantes.

O topiramato não é um indutor potente de enzimas relacionadas à biotransformação de fármacos, pode ser administrado com ou sem alimentos e não requer

monitorização de níveis plasmáticos. Em ensaios clínicos, não houve relação consistente entre concentrações plasmáticas e eficácia ou eventos adversos. O topiramato é rapidamente e bem absorvido. Após a administração oral de 100 mg de topiramato a voluntários saudis, o pico médio de concentração plasmática (C_{max}) foi de 1,5 μg/mL, obtido num período de 2 a 3 horas (T_{max}). Com base na recuperação da radioatividade na urina, a extensão média de absorção de uma dose oral de 100 mg de topiramato com ¹⁴C foi de, no mínimo, 01%. A biotransposição do topiramato não é afetada de forma clinicamente significante pela ingestão de alimentos. A ligação a proteínas plasmáticas é, em geral, de 13 a 17%. Observa-se baixa capacidade de ligação do topiramato aos eritrócitos, salivária em concentrações plasmáticas acima de 4 mg/dl. O volume de distribuição varia 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 de 100 a 1.200 mg. Um efeito do gênero sobre o volume de distribuição foi detectado, com valores em mulheres cerca de 50% dos valores em homens. Esta diferença foi atribuída à maior porcentagem de gordura corpórea em pacientes do sexo feminino, sem consequência clínica.

Em voluntários saudis, o topiramato não sofre biotransformação exensa (aproximadamente 20%). É biotransformado em até 50% em uso adjuntivo com indutores reconhecidos de enzimas relacionadas à biotransformação de fármacos.

Seis metabólitos, formados por hidroxilação, hidrólise e glucuronidação, foram identificados, caracterizados e isolados no plasma, urina e fezes. Cada metabólito represente menos de 3% da radioatividade total excretada após a administração do topiramato marcado com ¹⁴C. Dois metabólitos, que conservam a maior parte da estrutura química do topiramato, foram testados e apresentaram pouca ou nenhuma atividade anti-epiléptica.

Em humanos, a principal via de eliminação do topiramato inalterado e de seus metabólitos é a renal (no mínimo 81% da dose). Aproximadamente 66% de uma dose de topiramato marcado com ¹⁴C foi excretada inalterada na urina, em quatro dias.

Após a administração de doses de 50 mg e 100 mg de topiramato, duas vezes 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 associado à probenecida, tendo sido observado um aumento significante da depuração renal do topiramato. Do

40 ANOS, O GLAUCOMA AGUDO DE ÂNGULO FECHADO SECUNDÁRIO ASSOCIADO COM TOPIRAMATO TEM SIDO RELATADO TANTO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COMO ADULTOS, O TRATAMENTO INCLUI A INTERRUÇÃO DO TOPIRAMATO, O MAIS RÁPIDO POSSÍVEL, DE ACORDO COM A AVALIAÇÃO DO MÉDICO, E MEDIDAS APROPRIADAS PARA REDUZIR A PRESSÃO INTRA-OCULAR. ESTAS MEDIDAS GERALMENTE RESULTAM NA REDUÇÃO DA PRESSÃO INTRA-OCULAR.

ACIDOSE METABÓLICA

ACIDOSE METABÓLICA, HIPERCLOREMI, HIATO NÃO ANIÔNICO (ISTO É, REDUÇÃO DO BICARBONATO SÉRICO ABAIXO DO INTERVALO DE REFERÊNCIA NORMAL NA AUSÊNCIA DE ALCALOSE RESPIRATÓRIA) ESTÃO ASSOCIADAS AO TRATAMENTO COM TOPIRAMATO. ESTA REDUÇÃO DO BICARBONATO SÉRICO ESTA RELACIONADA AO EFEITO INIBITÓRIO DO TOPIRAMATO NA ANIDRASE CARBÔNICA RENAL. A REDUÇÃO DO 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 5 MG/DIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS), OS PACIENTES RARAMENTE APRESENTAM REDUÇÃO À NÍVEIS MENORES QUE 10 MMOL/L. AS CONDIÇÕES OU TERAPIAS QUE PREDISPÕM A ACIDOSE (COMO DOENÇA RENAL, DISTÚRBIOS RESPIRATORIOS GRAVES, "STATUS EPILEPTICUS", DIARRÉIA, CIRURGIA, DIETA CETOGENICA OU ALGUNS FARMACOS) PODEM SER ADITIVOS AOS EFEITOS DO TOPIRAMATO NA REDUÇÃO DO BICARBONATO.

ACIDOSE METABÓLICA CRÔNICA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS PODE OZIDAR AS TAXAS DE CRESCIMENTO.

O EFEITO DO TOPIRAMATO NO CRESCIMENTO E SEQUELA RELATIVA AOS RISSOS NÃO FOI AVALIADO SISTEMATICAMENTE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS OU ADULTOS.

DEPENDENDO DAS CONDIÇÕES DE BASE, RECOMENDA-SE AVALIAÇÃO ADEQUADA, INCLUINDO NÍVEIS DE BICARBONATO SÉRICO, DURANTE O TRATAMENTO COM TOPIRAMATO. SE ACIDOSE METABÓLICA OCORRER E PERSISTIR, DEVE-SE CONSIDERAR REDUÇÃO DA DOSE OU INTERRUÇÃO DO TOPIRAMATO (USANDO REDUÇÃO GRADUAL DA DOSE).

SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL

A SUPLEMENTAÇÃO DA DIETA OU O AUMENTO DA INGESTÃO DE ALIMENTOS DEVE SER CONSIDERADO SE O PACIENTE APRESENTAR PERDA DE PESO DURANTE O TRATAMENTO COM TOPIRAMATO.

GRAVidez E LACTAÇÃO

USO DURANTE A GRAVidez

EM ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS, O TOPIRAMATO TEM DEMONSTRADO APRESENTAR EFEITOS TERATOGÊNICOS NAS ESPÉCIES ESTUDADAS (CAMUNDONGOS, RATOS E COELHO), EM RATOS, O TOPIRAMATO ATRAVESSOU A BARRIEIRA PLACENTÁRIA, NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS COM TOPIRAMATO EM GESTANTES. ENTRETANTO, TOPIRAMATO PODERÁ SER UTILIZADO DURANTE A GRAVIDEZ SOMENTE SE O BENEFÍCIO ESPERADO SUPERAR O RISCO POTENCIAL PARA O FETO.

USO DURANTE A LACTAÇÃO

O TOPIRAMATO É EXCRETADO NO LEITE DE MAMAS. A EXCREÇÃO DO TOPIRAMATO NO LEITE HUMANO NÃO FOI AVALIADA EM ESTUDOS CONTROLADOS. A OBSERVAÇÃO EM UM NÚMERO LIMITADO DE MAMAS NÃO SUFICIENTE PARA UMA EXCREÇÃO EXTENSA DO TOPIRAMATO NO LEITE. UMA VEZ QUE MUITAS DROGAS SÃO EXCRETADAS NO LEITE HUMANO, DEVE-SE DECIDIR ENTRE EVITAR A ALIMENTAÇÃO DO DESCONTINUAR O TRATAMENTO COM A DROGA, LEVANDO-SE EM CONSIDERAÇÃO A IMPORTÂNCIA DO MEDICAMENTO PARA A MÃE. DURANTE A EXPERIÊNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO, CASOS DE HIPOSIDRORIA FORAM RELATADOS EM BEBÊS DO SEXO MASCULINO EXPOSTO AO TOPIRAMATO NO ÚTERO, COM OU SEM OUTROS ANTIConvULSIVANTES. NO ENTANTO, UMA RELAÇÃO CAUSAL COM O TOPIRAMATO NÃO FOI ESTABELECIDA.

EFETOS SOBRE A CAPACIDADE DE DIRIGIR VEÍCULOS E OPERAR MÁQUINAS

TOPIRAMATO AGE SOBRE O SISTEMA NERVOSO CENTRAL, PODENDO PRODUZIR SONOLÊNCIA, TONTURA OU OUTROS SINTOMAS RELACIONADOS. EMBOIRA TALS REAÇÕES SEJAM DE INTENSIDADE LEVE OU MODERADA, PODEM SER POTENCIALMENTE PERIGOSAS PARA PACIENTES DIRIGINDO VEÍCULOS OU OPERANDO MÁQUINAS, PARTICULARMENTE ATÉ QUE SE CONHEÇA A REAÇÃO INDIVIDUAL DO PACIENTE AO FÁRMACO.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

-EFETOS DO TOPIRAMATO SOBRE OUTRAS DROGAS ANTIÉPILEPTICAS

A ASSOCIAÇÃO DE TOPIRAMATO A OUTRAS DROGAS ANTIÉPILEPTICAS (FENITOINA, CARBAMAZEPINA, ÁCIDO VALPRÓICO, FENOBARBITAL, PRIMIDONA) NÃO AFETA SUAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS NO ESTADO DE EQUILÍBRIO, EXCETO, OCASIONALMENTE, EM ALGUNS PACIENTES, EM QUE A ADIÇÃO DE TOPIRAMATO À FENITOÍNA PODERÁ RESULTAR EM AUMENTO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE FENITOINA. ISTO SE DEVE POSSIVELMENTE À INIBIÇÃO DE UMA ISOFORMA ESPECÍFICA DE UMA ENZIMA POLIMÓRFICA (CYP2C19), CONSEQUENTEMENTE, DEVERÁ SER REALIZADA DOSAGEM DO NÍVEL PLASMÁTICO DE FENITOINA EM QUALQUER PACIENTE EM TRATAMENTO COM FENITOINA QUE APRESENTE SINAIS OU SINTOMAS DE TOXICIDADE. UM ESTUDO DE INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM PACIENTES COM EPILEPSIA DEMONSTROU QUE A ASSOCIAÇÃO DO TOPIRAMATO À LAMOTRIGINA NÃO APRESENTOU EFEITO NA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE LAMOTRIGINA NO ESTADO ESTACIONÁRIO COM DOSES DE TOPIRAMATO DE 100 A 400 MG/DIA. ALÉM DISSO, O CONCENTRADO PLASMÁTICA DE TOPIRAMATO NO ESTADO ESTACIONÁRIO NÃO SOFREU ALTERAÇÃO DURANTE OU APÓS A RETIRADA DO TRATAMENTO COM LAMOTRIGINA (DOSE MÉDIA DE 327 MG/DIA).

-EFETOS DE OUTRAS DROGAS ANTIÉPILEPTICAS SOBRE TOPIRAMATO

A FENITOINA E A CARBAMAZEPINA DIMINUEM AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DO TOPIRAMATO A ADIÇÃO OU DESCONTINUAÇÃO DA FENITOÍNA OU DA CARBAMAZEPINA AO TRATAMENTO COM TOPIRAMATO PODERÁ REQUERER UM AJUSTE DE DOSE DESTE ÚLTIMO, O TRATAMENTO DA DOSE DEVERÁ SER REALIZADO DE ACORDO COM O EFEITO CLÍNICO. TANTO A ADIÇÃO QUANTO A RETIRADA DE FENITOINA OU CARBAMAZEPINA NÃO AFETAM O NÍVEL DE TOPIRAMATO. A ASSOCIAÇÃO DE TOPIRAMATO COM OUTRAS DROGAS ANTIÉPILEPTICAS, PORTANTO, NÃO EXIGEM AJUSTE DA DOSE DO TOPIRAMATO, OS RESULTADOS DESTAS INTERAÇÕES ESTÃO RESUMIDOS NA TABELA A SEGUIR.

DAE co-administrada	Concentração da DAE	Concentração de topiramato
fenitoína	↔↔↔ **	↔↔↔
carbamazepina	↔↔↔	↓
ácido valpróico	↔↔↔	↔↔↔
lamotrigina	↔↔↔	↔↔↔
fenobarbital	↔↔↔	NE
primidona	↔↔↔	NE

↔↔ = sem efeito sobre as concentrações plasmáticas

** = concentrações plasmáticas aumentadas em alguns pacientes

↓ = diminuição das concentrações plasmáticas

NE = não estudado

DAE = droga antiépileptica

-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 (AUC) DA DIGOXINA. A IMPORTÂNCIA CLÍNICA DESTA OBSERVAÇÃO NÃO FOI DETERMINADA, QUANDO O TOPIRAMATO FOR ASSOCIADO AO DESCONTINUADO EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO COM A DIGOXINA. RECOMENDA-SE ATENÇÃO À MONITORAÇÃO ROTINEIRA E CUIDADOSAS DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE DIGOXINA. **DEPRESSORES DO SNC**ALCOOL. RECOMENDA-SE QUE TOPIRAMATO NÃO SEJA UTILIZADO CONCOMITANTEMENTE COM BEBIDAS ALCOÓLICAS OU COM OUTROS MEDICAMENTOS DEPRESSORES DO SNC, PIS PODE OCORRER UM AUMENTO DA AÇÃO DO TOPIRAMATO.

ANTIConvulsivos ORAIS EM UM ESTUDO DE INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM VOLUNTÁRIOS SADIOS, COM ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE DE CONTRACEPTIVO ORAL COMBINADO CONTENDO 1 MG DE NORETINDRONA E 51 MG DE ETINILESTRADIOL, TOPIRAMATO ADMINISTRADO SOLADAMENTE NAS DOSES DE 50 A 200 MG/DIA, NÃO FOI ASSOCIADO A ALTERAÇÕES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICANTES NA EXPOSIÇÃO MÉDIA (AUC) AOS COMPONENTES DO CONTRACEPTIVO ORAL EM OUTRO ESTUDO. A EXPOSIÇÃO AO ETINILESTRADIOL APRESENTOU REDUÇÃO ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICANTE COM DOSES DE 200, 400 E 800 MG/DIA (18%, 21% e 30%, RESPECTIVAMENTE) QUANDO ADMINISTRADO COMO ADJUVANTE EM PACIENTES EM USO DE ÁCIDO VALPRÓICO. EM AMBOS OS ESTUDOS, TOPIRAMATO 500 MG/DIA A 800 MG/DIA NÃO AFETOU SIGNIFICANTEMENTE A EXPOSIÇÃO A NORETINDRONA. ENTRETANTO, NAS DOSES ENTRE 200-800 MG/DIA, HOUVE UMA REDUÇÃO DOSE-DEPENDENTE NA EXPOSIÇÃO AO ETINILESTRADIOL E, NAS DOSES DE 50-200 MG/DIA, NÃO HOUVE ALTERAÇÃO SIGNIFICANTE DOSE-DEPENDENTE NA EXPOSIÇÃO AO ETINILESTRADIOL.

A SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA DAS ALTERAÇÕES OBSERVADAS NÃO É CONHECIDA. A POSSIBILIDADE DE REDUÇÃO DA EFICÁCIA DO CONTRACEPTIVO E AUMENTO NO SANGRAMENTO DE ESCAPE DEVE SER CONSIDERADA EM PACIENTES EM USO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS E TOPIRAMATO. DEVESE SOLICITAR A PACIENTES EM USO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS QUE RELATEM QUALQUER ALTERAÇÃO EM SEUS PADRÕES MENSTRUAIS. A EFICÁCIA CONTRACEPTIVA PODE SER REDUZIDA, MESMO NA AUSÊNCIA DE SANGRAMENTO DE ESCAPE.

LÍTIQ EM VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS, FOI OBSERVADA UMA REDUÇÃO (19% PARA AUC) NA EXPOSIÇÃO SISTEMÁTICA PARA O LÍTIQ DURANTE A ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE COM TOPIRAMATO 200 MG/DIA. NOS PACIENTES COM TRANSTORNO BÍPOLAR, A FARMACOCINÉTICA DO LÍTIQ NÃO FOI AFETADA DURANTE O TRATAMENTO COM TOPIRAMATO EM DOSES DE 200 MG/DIA. ENTRETANTO, FOI OBSERVADO AUMENTO NA EXPOSIÇÃO SISTÊMICA (26% PARA AUC) DEPOIS DE DOSES DO TOPIRAMATO DE ATÉ 600 MG/DIA. OS NÍVEIS DO LÍTIQ DEVEM SER MONITORADOS QUANDO CO-ADMINISTRADOS COM TOPIRAMATO.

ESTUDOS DE INTERAÇÃO DROGA-DROGA CONDUZIDOS SOB CONDIÇÕES DE DOSE ÚNICA E MÚLTIPLA EM VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS E EM PACIENTES COM TRANSTORNO BÍPOLAR ATINGIRAM RESULTADOS SIMILARES. QUANDO ADMINISTRADO CONCOMITANTEMENTE COM TOPIRAMATO EM DOSES ESCALADAS DE 100, 250 E 400 MG/DIA HOUVE UMA REDUÇÃO DA RESPOSTA (ADMINISTRADA EM DOSES QUE VARIAM DE 1 A 6 MG/DIA) NA EXPOSIÇÃO SISTÊMICA (18% E 33% PARA AUC NO ESTADO DE EQUILÍBRIO NAS 250 E 400 DOSES DE MG/DIA, RESPECTIVAMENTE). ALTERAÇÕES SIMILARES NA FARMACOCINÉTICA DO TOTAL DE PARTES ATIVAS (RISPERIDONA MAIS 5-HIDROXIRISPERIDONA) E NENHUMA ALTERAÇÃO PARA 9-HIDROXIRISPERIDONA FOI OBSERVADA. NÃO HOUVE MUDANÇA CLÍNICA SIGNIFICATIVAMENTE NA EXPOSIÇÃO SISTÊMICA DO TOTAL DE PARTES ATIVAS DA RISPERIDONA OU DO TOPIRAMATO, PORTANTO ESTA INTERAÇÃO NÃO É PROVÁVEL, SER DE SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA.

HIPOCLOROTÍAZIDA: EM ESTUDO DE INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA CONDUZIDO EM VOLUNTÁRIOS SADIOS AVALIOU A FARMACOCINÉTICA NO ESTADO ESTACIONÁRIO DA HIPOCLOROTÍAZIDA (25 MG A CADA 24H) E DO TOPIRAMATO (96 MG A CADA 12H) QUANDO ADMINISTRADOS ISOLADA OU CONCOMITANTEMENTE. OS RESULTADOS DESTES ESTUDO INDICAM QUE A *C_{max}* DO TOPIRAMATO AUMENTOU 27% E A AUC AUMENTOU 29% QUANDO A HIPOCLOROTÍAZIDA FOI ASSOCIADA AO TOPIRAMATO. A SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA DESTA ALTERAÇÃO É DESCONHECIDA. A ASSOCIAÇÃO DE HIPOCLOROTÍAZIDA AO TRATAMENTO COM TOPIRAMATO PODE PRECISAR DE UM AJUSTE DA DOSE DO TOPIRAMATO. A FARMACOCINÉTICA DA HIPOCLOROTÍAZIDA NO ESTADO ESTACIONÁRIO NÃO FOI INFLUENCIADA SIGNIFICATIVAMENTE PELA ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE DO TOPIRAMATO. OS RESULTADOS LABORATORIAIS CLÍNICOS INDICARAM REDUÇÃO NO POTÁSSIO SÉRICO APÓS ADMINISTRAÇÃO DO TOPIRAMATO OU DA HIPOCLOROTÍAZIDA, SENDO MAIOR QUANDO A HIPOCLOROTÍAZIDA E O TOPIRAMATO FORAM ADMINISTRADOS EM COMBINAÇÃO.

METFORMINA: EM ESTUDO DE INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA CONDUZIDO EM VOLUNTÁRIOS SADIOS AVALIOU A FARMACOCINÉTICA DA METFORMINA E DO TOPIRAMATO NO ESTADO DE EQUÍBRIO NO PLASMA QUANDO A METFORMINA FOI ADMINISTRADA ISOLADA E QUANDO A METFORMINA E O TOPIRAMATO FORAM ADMINISTRADOS SIMULTANEAMENTE. OS RESULTADOS DO ESTUDO INDICAM QUE A *C_{max}* MÉDIA E A *AUC_{0-∞}* MÉDIA DA METFORMINA AUMENTARAM EM 18% E 25%, RESPECTIVAMENTE, ENQUANTO QUE O "CLEARANCE" MÉDIO DIMINUIU 29% QUANDO A METFORMINA FOI CO-ADMINISTRADA COM TOPIRAMATO. O TOPIRAMATO NÃO AFETA O *T_{1/2}* DA METFORMINA. A SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA DO EFEITO DO TOPIRAMATO NA FARMACOCINÉTICA DA METFORMINA NÃO ESTA CLARA. O "CLEARANCE" PLASMÁTICO RÓTIQ DO TOPIRAMATO PARECE SER REDUZIDO QUANDO ADMINISTRADO COM METFORMINA. A EXTENSÃO DA ALTERAÇÃO NO "CLEARANCE" É DESCONHECIDA. A SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA DO EFEITO DA METFORMINA NA FARMACOCINÉTICA DO TOPIRAMATO NÃO ESTA CLARA. QUANDO TOPIRAMATO É ADMINISTRADO EM PACIENTES TRATADOS COM METFORMINA, DEVE-SE TER ESPECIAL ATENÇÃO NA MONITORAÇÃO ROTINEIRA PARA UM CONTROLE ADEQUADO DO DIABETES.

PIGLIZOTAZINA: EM ESTUDO DE INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA CONDUZIDO EM VOLUNTÁRIOS SADIOS AVALIOU A FARMACOCINÉTICA NO ESTADO ESTACIONÁRIO DO TOPIRAMATO E DA PIGLIZOTAZINA QUANDO ADMINISTRADOS ISOLADA OU CONCOMITANTEMENTE. UMA REDUÇÃO DE 15% NA *AUC_{0-∞}* DE PIGLIZOTAZINA SEM ALTERAÇÃO NA *C_{max}* FOI OBSERVADA. ESTE ACHADO NÃO FOI ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICANTE. ALÉM DISSO, REDUÇÕES DE 19% NA *C_{max}* E DE 16% NA *AUC_{0-∞}* DO HIPOCLOMIBOLITOL ATIVO FORAM OBSERVADAS, ASSIM COMO A REDUÇÃO DE 20% TANTO NA *C_{max}* COMO NA *AUC_{0-∞}* DO CETACETOLITOL ATIVO FORAM OBSERVADAS. A SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA DESTES ACHADOS É DESCONHECIDA. QUANDO TOPIRAMATO É ASSOCIADO AO TRATAMENTO COM PIGLIZOTAZINA OU PIGLIZOTAZINA E ASSOCIADA AO TRATAMENTO COM TOPIRAMATO, DEVE-SE TER ATENÇÃO ESPECIAL À ROTINA DE MONITORAMENTO DOS PACIENTES PARA O CONTROLE ADEQUADO DO ESTADO DIABÉTICO.

GLIBURIDA: UM ESTUDO DE INTERAÇÃO DROGA-DROGA CONDUZIDOS NOS PACIENTES COM DIABETES TIPO 2 AVALIOU A FARMACOCINÉTICA NO ESTADO DE EQUILÍBRIO DA GLIBURIDA (50MG/DIA) ISOLADA E CONCOMITANTEMENTE COM TOPIRAMATO (150 mg/dia). HOUVE UMA REDUÇÃO DE 25% NA AUC₀₋₂₄ DA GLIBURIDA DURANTE A ADMINISTRAÇÃO DO TOPIRAMATO. A EXPOSIÇÃO SISTÊMICA DOS METABOLITOS ATIVOS, 4-TRANS-HIDROX-GLIBURIDA (M) E 3-CIS-HIDROX-GLIBURIDA (N), TAMBÉM FORAM REDUZIDAS EM 19% E 15%, RESPECTIVAMENTE. A FARMACOCINÉTICA NO ESTADO DE EQUILÍBRIO DO TOPIRAMATO NÃO FOI AFETADA. A ASSOCIAÇÃO DE TOPIRAMATO COM GLIBURIDA, QUANDO O TOPIRAMATO É ADICIONADO À TERAPIA DA GLIBURIDA OU A GLIBURIDA É ADICIONADA A TERAPIA DO TOPIRAMATO, DEVE SER FEITA UMA ROTINA DE MONITORAÇÃO CUIDADOSAS DOS PACIENTES PARA O CONTROLE ADEQUADO DO ESTADO DA SUA DOENÇA DIABÉTICA.

OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO:

AGENTES QUE PREDISPÕEM À NEFROLITÍASE

TOPIRAMATO PODE AUMENTAR O RISCO DE NEFROLITÍASE EM PACIENTES EM USO CONCOMITANTE DE OUTROS AGENTES QUE PREDISPÕEM À NEFROLITÍASE. DURANTE TRATAMENTO COM TOPIRAMATO, TALS AGENTES DEVERÃO SER EVITADOS, UMA VEZ QUE ELES CRIAM UM AMBIENTE FISIOLÓGICO QUE AUMENTA O RISCO DE FORMAÇÃO DE CÁLCULO RENAL.

ÁCIDO VALPRÓICO

A ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE DO TOPIRAMATO E DO ÁCIDO VALPRÓICO FOI ASSOCIADA COM HIPERAMONEMIA COM OU SEM ENCEFALOPATIA NOS PACIENTES QUE TOLERAM UMA OU OUTRAS DROGA ISOLADA, NA MAIORIA DE CASOS, OS SINTOMAS E OS SINAIS CESSARAM COM A DESCONTINUAÇÃO DE UMA OU OUTRA DROGA. ESTE EVENTO ADVERSO NÃO É DEVIDO A UMA INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA. UMA ASSOCIAÇÃO DE HIPERAMONEMIA COM MONOTERAPIA DO TOPIRAMATO OU DO TRATAMENTO CONCOMITANTE COM OUTROS ANTIÉPILEPTICOS NÃO FOI ESTABELECIDA.

ESTUDOS ADICIONAIS DE INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA FARMACOCINÉTICA:

ESTUDOS CLÍNICOS FORAM CONDUZIDOS PARA AVALIAR A INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA FARMACOCINÉTICA POTENCIAL ENTRE O TOPIRAMATO E OUTROS AGENTES. AS ALTERAÇÕES NA *C_{max}* E NA AUC COMO RESULTADO DAS INTERAÇÕES ESTÃO DESCRITAS A SEGUIR. A SEGUNDA COLUNA (CONCENTRAÇÃO DO FÁRMACO CONCOMITANTE) DESCRIBE O QUE OCORTECE COM A CONCENTRAÇÃO DO FÁRMACO CONCOMITANTE LISTADO NA PRIMEIRA COLUNA QUANDO TOPIRAMATO É ASSOCIADO. A TERCEIRA COLUNA (CONCENTRAÇÃO DO TOPIRAMATO) MENCIONA O NÍVEL DE EQUILÍBRIO DO FÁRMACO LISTADO NA PRIMEIRA COLUNA QUANDO A CONCENTRAÇÃO DO TOPIRAMATO.

Fármaco concomitante	Concentração do fármaco concomitante ^a	Concentração do topiramato ^a
amitriptilina	20% de aumento na <i>C_{max}</i> e na AUC do metabólito nortriptilina	NS
diidroergotamina (oral e subcutânea)	↔↔↔	↔↔↔
haloperidol	31% de aumento na AUC do metabólito reduzido.	NS
propranolol	17% de aumento na <i>C_{max}</i> para 4-hidroxiopropranol (50 mg de topiramato a cada 12 horas)	16% de aumento na <i>C_{max}</i> , 17% de aumento na AUC (80 mg de propranolol a cada 12 horas)
sumatriptana (oral e subcutâneo)	↔↔↔	NS
pizotifeno	↔↔↔	↔↔↔
diltiazem	25% de diminuição na AUC do diltiazem e 18% de diminuição na AEA, e ↔↔↔ para DEM ^b	20% de aumento na AUC
venlafaxina	↔↔↔	↔↔↔
flunarizina	16% de aumento na AUC (50 mg de topiramato a cada12 horas) ^b	↔↔↔

^a = valor alterado no tratamento *C_{max}* ou AUC média relativa à monoterapia.

^b AUC flunarizina aumenta 14% em indivíduos com uso isolado de flunarizina. Aumento na exposição pode ser atribuído a auto-indução durante o uso.

↔↔↔ = sem efeito sobre a *C_{max}* e AUC (alteração < 15%) do componente originário

NS = não estudado

^aDE = des acetil diltiazem

DEM = N-demetil diltiazem

EXAMES LABORATORIAIS

DADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS INDICAM QUE O TOPIRAMATO TEM SIDO ASSOCIADO COM UMA REDUÇÃO MÉDIA DE 4 MMOL/L NO NÍVEL DE BICARBONATO NO SANGUE TOTAL (VER ITEM "PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS"). **REAÇÕES ADVERSAS** A MAIORIA DOS EVENTOS ADVERSOS MAIS COMUNS EM ESTUDOS CLÍNICOS FOI DE GRAVIDADE LEVE A MODERADA E DOSE-RELACIONADO. ESTES EVENTOS ADVERSOS DOSE-RELACIONADOS COMEÇAM TIPICAMENTE NA FASE DE TITULAÇÃO E PERSISTIRAM FREQUENTEMENTE NA FASE DA MANUTENÇÃO MAS NÃO É FREQUENTE COMEÇAR NA FASE DA MANUTENÇÃO. UMA VELOCIDADE RÁPIDA DE TITULAÇÃO E UMA ELEVAÇÃO DOSE INICIAL FORAM ASSOCIADAS COM UMA MAIOR INCIDÊNCIA DOS EVENTOS ADVERSOS QUE CONDUZEM À DESCONTINUAÇÃO.

-ESTUDOS CLÍNICOS EM TRATAMENTO ADJUVANTE EM EPILEPSIA UMA VEZ QUE O TOPIRAMATO E, NA MAIORIA DAS VEZES, ADMINISTRADO EM ASSOCIAÇÃO COM OUTROS AGENTES ANTIÉPILEPTICOS, NÃO É POSSÍVEL DETERMINAR QUAIS DAS MEDICAÇÕES OCASIONOU OS EVENTUAIS EFEITOS COLATERAIS.

PACIENTES ADULTOS

COM BASE EM ESTUDOS CLÍNICOS CONTROLADOS COM PLACEBO, NOS QUAIS HOUVE UM RÁPIDO PERÍODO DE TRATAMENTO DA DOSE, PODE-SE ESTABELECEER QUE AS REAÇÕES ADVERSAS MAIS COMUNS SÃO RELAÇONADAS PRINCIPALMENTE COM O SNC E INCLUIRAM: tONTURA, NEVROSISMO, ATAXIA, FADIGA, DISTÚRBIOS DA LÍNGUA, LENTIFICAÇÃO PSICOMOTORA, ALTERAÇÕES DA VISÃO, DIFICULDADE DE MEMORIZAÇÃO, CONFUSÃO MENTAL, PARESTESIA, DÍPLPIA, ANOREXIA, NISTAGMO, NÁUSEA, PERDA DE PESO, DISTÚRBIOS DE LINGUAGEM, DIFICULDADE DE CONCENTRAÇÃO/ATENÇÃO, DEPRESSÃO, DOR ABDOMINAL, ASTENIA E ALTERAÇÕES DO HUMOR, OS EVENTOS ADVERSOS OBSERVADOS COM MENOR FREQUÊNCIA, MAS QUE FORAM CONSIDERADOS RELEVANTES DO PONTO DE VISTA CLÍNICO INCLUIRAM: ALTERAÇÃO DO PALADAR, AGITAÇÃO, PROBLEMAS COGNITIVOS, LABILIDADE EMOCIONAL, PROBLEMAS DE COORDENAÇÃO, MARCHA ANORMAL, APATIA, SINTOMAS PSICÓTICOS/PSIQUE, REAÇÃO (COMPORTAMENTO AGRESSIVO, LEUCOPENIA E NEFROLITÍASE. CASOS ISOLADOS DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS FORAM RELATADOS EMBOIRA UMA RELAÇÃO CAUSAL, COM TOPIRAMATO NÃO TENHA SIDO ESTABELECIDA.

PACIENTES PEDIÁTRICOS

EM ESTUDOS CLÍNICOS DUPLO-CEGOS REALIZADOS EM CRIANÇAS, EVENTOS ADVERSOS QUE OCORRERAM COM FREQUÊNCIA IGUAL OU SUPERIOR A 5% INCLUIRAM: SONOLÊNCIA, ANOREXIA, FADIGA, NERVOSISMO, DISTÚRBO DA PERSONALIDADE, DIFICULDADE DE CONCENTRAÇÃO/ATENÇÃO, REAÇÃO AGRESSIVA, PERDA DE PESO, MARCHA ANORMAL, ALTERAÇÕES DO HUMOR, ATAXIA, SIALORRÉIA, NÁUSEA, DIFICULDADE DE MEMORIZAÇÃO, HIPERCINESIA, TONTURA, DISTÚRBIO DA FALA E PARESTESIA. OS EVENTOS ADVERSOS OBSERVADOS COM MENOR FREQUÊNCIA, MAS QUE FORAM CONSIDERADOS POTENCIALMENTE RELEVANTES DO PONTO DE VISTA CLÍNICO, FORAM: LABILIDADE EMOCIONAL, AGITAÇÃO, APATIA, PROBLEMAS COGNITIVOS, LENTIFICAÇÃO PSICOMOTORA, CONFUSÃO, ALUCINAÇÃO, DEPRESSÃO E LEUCOPENIA.

- ESTUDOS EM MONOTERAPIA EM EPILEPSIA

EM GERAL, OS EVENTOS ADVERSOS OBSERVADOS EM ESTUDOS EM MONOTERAPIA FORAM QUALITATIVAMENTE SIMILARES AOS OBSERVADOS DURANTE OS ESTUDOS EM TERAPIA ADJUVANTE, COM EXCEÇÃO DE PARESTESIA E FADIGA. ESTES EVENTOS ADVERSOS FORAM RELATADOS COM INCIDÊNCIA SIMILAR OU MENOR QUE NOS ESTUDOS EM MONOTERAPIA.

PACIENTES ADULTOS

EM ESTUDOS CLÍNICOS DUPLO-CEGOS, OS EVENTOS ADVERSOS CLINICAMENTE RELEVANTES OCORRERAM COM INCIDÊNCIA MAIOR OU IGUAL A 10% EM PACIENTES ADULTOS TRATADOS COM TOPIRAMATO INCLUIRAM: PARESTESIA, CEFALÉIA, TONTURA, FADIGA, SONOLÊNCIA, PERDA DE PESO, NÁUSEA E ANOREXIA.

PACIENTES PEDIÁTRICOS

EM ESTUDOS CLÍNICOS DUPLO-CEGOS, OS EVENTOS ADVERSOS CLINICAMENTE RELEVANTES OCORRENDO COM INCIDÊNCIA MAIOR OU IGUAL A 10% NOS PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS COM TOPIRAMATO FORAM: CEFALÉIA, FADIGA, ANOREXIA E SONOLÊNCIA.

ENXAQUECA

EM ESTUDOS DUPLO-CEGOS, EVENTOS ADVERSOS CLINICAMENTE RELEVANTES QUE OCORRERAM COM FREQUÊNCIA MAIOR OU IGUAL A 5% E FORAM OBSERVADOS COM INCIDÊNCIA MAIOR EM PACIENTES TRATADOS COM TOPIRAMATO DO QUE COM PLACEBO INCLUIRAM: FADIGA, PARESTESIA, TONTURA, HIPOTESTESIA, PROBLEMAS DE LINGUAGEM, NÁUSEA, DIARRÉIA, DISPNEIA, DEPRESSÃO, PERVERSÃO DO PALADAR, VISÃO ANORMAL. PACIENTES TRATADOS COM TOPIRAMATO APRESENTARAM ALTERAÇÃO PERCENTUAL MÉDIA DO PESO CORPORAL DEPENDENTE DA DOSE. ESTA ALTERAÇÃO NÃO FOI OBSERVADA NO GRUPO PLACEBO. ALTERAÇÕES MÉDIAS DE 0,0%,-2,3%, -3,2% E -3,8% FORAM OBSERVADAS NOS GRUPOS PLACEBO, TOPIRAMATO 50 MG, 100 MG E 200 MG RESPECTIVAMENTE.

EXPERIÊNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO E OUTRAS EXPERIÊNCIAS

AS REAÇÕES ADVERSAS A DROGA ORIGINADAS DOS RELATÓRIOS ESPONTÂNEOS DURANTE A EXPERIÊNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO MUNDIAL, COM TOPIRAMATO ESTÃO INCLUIDAS NA TABELA ABAIXO. AS REAÇÕES ADVERSAS DA DROGA ESTÃO ORDENADAS POR FREQUÊNCIA, USANDO A SEGUINTE CONVENÇÃO (TODAS CALCULADA POR PACIENTE-ANO DA EXPOSIÇÃO ESTIMADA):

Muito comum	≥ 1/10
Comum	≥ 1/100 e < 1/10
Inc comum	≥ 1/1.000 e < 1/100
Raro	≥ 1/10.000 e < 1/1.000
Muito raro	< 1/10.000

AS FREQUÊNCIAS MENCIONADAS ABAIXO REFLETEM AS TAXAS DE RELATO PARA REAÇÕES ADVERSAS A DROGA DOS RELATÓRIOS ESPONTÂNEOS, E NÃO REPRESENTAM UMA ESTIMATIVA MAIS PRECISA DE QUE PODEM SER OBTIDAS EM ESTUDOS CLÍNICOS OU EXPERIMENTAIS. RELATOS SOLUCIOSOS DE HEPATITE E INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA TÊM OCORRIDO EM PACIENTES EM USO DE MÚLTIPLOS MEDICAMENTOS DURANTE O TRATAMENTO COM TOPIRAMATO. RELATOS ISOLADOS DE ERUPÇÕES BOLHOSAS E LESÕES EM MUCOSAS (INCLUINDO ERITEMA MULTIFORME, PÊNFIGO, SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA) TAMBÉM TÊM OCORRIDO.

A MAIORIA DESTES RELATOS OCORREU EM PACIENTES EM USO DE OUTROS MEDICAMENTOS TAMBÉM ASSOCIADOS A ERUPÇÕES BOLHOSAS E LESÕES EM MUCOSAS. OUTRODIOSOS TEM SIDO RARAMENTE RELATADA COM O USO DE TOPIRAMATO. A MAIORIA DESTES RELATOS OCORREU EM CRIANÇAS.

Desordens do Sangue e do Sistema Linfático	Muito raro: leucopenia e neutropenia, trombocitopenia.
Desordens de Metabolismo e metabólicas	Raro: anorexia <p>Muito raro: acidose metabólica (veja "precauções e advertências"), diminuição do apetite, hiperamonemia (veja "Interações Medicamentosas")</p>
Desordem Psiquiátrica	Raro: depressão (veja "Precauções e Advertências"); agitação, sonolência. <p>Muito raro: insônia, estado confusional, disordem psicótica, agressividade, alucinação, ideias suicidas, tentativas de suicídio (veja "Precauções e Advertências"); transtorno expressivo de linguagem.</p>
Desordem do Sistema Nervoso	Raro: parestesia, convulsão, dor de cabeça <p>Muito raro: disordem de discurso, disgeusia, amnésia, diminuição da memória, crise epiléptica associada a retirada do fármado (veja "Precauções e Advertências")</p>
Desordem dos olhos	Raro: distúrbio visual, visão embaçada <p>Muito raro: miopia, glaucoma de ângulo fechado (veja "Precauções e Advertência"), dor ocular</p>
Desordem Gastrointestinal	Raro: Náusea <p>Muito Raro: Diarréia, Dor Abdominal, Vômito</p>
Desordem da Pele e Tecido Subcutâneo	Raro: Alopecia <p>Muito Raro: Rash</p>
Desordem Renal e Urinária	Raro: Nefrolitíase (veja "Precauções e Advertências")
Desordens Gerais e Condições Relacionadas ao Local de Administração	Raro: Fadiga <p>Muito Raro: Pirexia, Sensação Anormal e Astenia</p>
Investigação	Raro: Perda de Peso

POSOLOGIA

Para o controle idade, tanto em adultos como em crianças, recomenda-se iniciar o tratamento, com uma dose baixa, seguida de taleamento até uma dose eficaz. Amato (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 um taleamento da dose até que se chegue à dose adequada. O tratamento deve ser iniciado com 25-50 mg, administrados à noite, durante uma semana. Posteriormente, a intervalos de 2 a 2 semanas, a dose deverá ser aumentada de 25 a 50 mg e dividida em duas tomadas. O taleamento deverá ser orientado pelos resultados clínicos. Alguns pacientes poderão obter eficácia com uma dose única diária.

Não é necessário monitorar as concentrações plasmáticas de topiramato para otimizar o tratamento com Amato (topiramato). Raramente, o tratamento concomitante com fenitoína poderá exigir o ajuste de dose da fenitoína para que resultados clínicos dmos sejam alcançados. A adição ou retirada da fenitoína e da carbamazepina do tratamento coadjuvante com topiramato poderá exigir o ajuste da dose de Amato (topiramato). Essas recomendações posológicas se aplicam a todos os pacientes adultos, incluindo idosos, desde que não haja doença renal subjacente. Porém, nos pacientes sob tratamento com hemodíalise, há necessidade de uma dose suplementar. Como topiramato é removido do plasma por hemodíalise, uma dose complementar igual a aproximadamente metade da dose diária deverá ser administrada nos dias de hemodíalise. Esta dose complementar deverá ser dividida em duas tomadas, ao início e ao término da hemodíalise. A dose suplementar poderá ser ajustada dependendo