

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Topiramato Genedec 25 mg comprimidos revestidos por película
Topiramato Genedec 50 mg comprimidos revestidos por película
Topiramato Genedec 100 mg comprimidos revestidos por película
Topiramato Genedec 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

um comprimido contém 25 mg de topiramato.
um comprimido contém 50 mg de topiramato.
um comprimido contém 100 mg de topiramato.
um comprimido contém 200 mg de topiramato.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Descrição dos comprimidos

25 mg: comprimido redondo, branco, biconvexo, 6 mm de diâmetro.

50 mg: comprimido redondo, amarelo-claro, biconvexo, 8 mm de diâmetro.

100 mg: comprimido redondo, amarelo, biconvexo, 10 mm de diâmetro.

200 mg: comprimido oval, salmão, biconvexo, com as dimensões 9.2 mm x 18.3 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Em monoterapia em doentes adultos, adolescentes e crianças de idade superior a 6 anos, com crises parciais com ou sem generalização secundária e crises tónico-clónicas primárias generalizadas.

Terapêutica adjuvante em crianças de idade igual ou superior a 2 anos, adolescentes e adultos com crises parciais com ou sem generalização secundária ou crises tónico-clónicas primárias generalizadas e para o tratamento de crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut.

O topiramato é indicado para a profilaxia da enxaqueca em adultos, após avaliação cuidadosa de possíveis opções alternativas de tratamento. O topiramato não é indicado para tratamento agudo.

4.2 Posologia e modo de administração

Generalidades

Recomenda-se que a terapêutica seja iniciada com uma dose baixa seguida de uma titulação, até ser alcançada uma dose eficaz. A dose e a taxa de titulação devem ser efetuadas de acordo com o resultado clínico.

Topiramato Genedec está disponível em comprimidos revestidos por película e cápsulas. Não se recomenda o fracionamento dos comprimidos revestidos por película. As cápsulas destinam-se a ser administradas a doentes que não possam engolir os comprimidos, por exemplo crianças e idosos.

Não é necessário monitorizar as concentrações plasmáticas de topiramato para otimizar a terapêutica com Topiramato Genedec. Em ocasiões raras, a associação de topiramato à fenitoína pode exigir um ajuste da dose de fenitoína para obter um resultado clínico favorável. A associação ou interrupção de fenitoína e carbamazepina em terapêutica adjuvante com Topiramato Genedec pode necessitar de ajuste da dose de Topiramato Genedec.

Topiramato Genedec pode ser tomado independentemente das refeições.

Em doentes com ou sem historial de convulsões ou epilepsia, fármacos antiepiléticos incluindo o topiramato devem ser interrompidos gradualmente para minimizar o potencial de convulsões ou aumento da frequência destas. Em ensaios clínicos, as dosagens diárias foram diminuídas em intervalos semanais de 50-100 mg em adultos com epilepsia e 25-50 mg em adultos a receber topiramato com doses até 100 mg/dia para a profilaxia da enxaqueca. Em ensaios clínicos em pediatria, o topiramato foi gradualmente descontinuado durante um período de 2 a 8 semanas.

Monoterapia em epilepsia

Generalidades

Quando se suspende a administração concomitante de medicamentos antiepiléticos de forma a possibilitar a monoterapia com topiramato, deverão ser considerados os efeitos que poderão ocorrer no controlo das convulsões. A menos que aspetos de segurança exijam uma interrupção abrupta dos antiepiléticos administrados concomitantemente, é recomendada uma redução gradual, de aproximadamente um terço do antiepilético administrado em simultâneo, de duas em duas semanas.

Quando se suspendem medicamentos indutores enzimáticos, os níveis de topiramato aumentam. Se for clinicamente indicado, pode ser necessária uma diminuição na posologia de Topiramato Genedec.

Adultos

Quer a dose, quer a titulação devem ser avaliadas através da resposta clínica. A titulação deve ser iniciada com 25 mg, administrados à noite, durante uma semana. A dosagem pode ser aumentada em 25 ou 50 mg/dia, com intervalos de 1 ou 2 semanas, administrados em duas doses divididas. Se o doente não tolerar o regime de titulação, podem ser efetuados incrementos menores ou intervalos maiores entre cada aumento de dose.

A dose inicial recomendada para monoterapia com topiramato, em adultos, é de 100 mg/dia a 200 mg/dia, administrada em duas doses divididas. A dose máxima diária recomendada é de 500 mg/dia, também administrada em duas doses divididas. Alguns doentes com formas refratárias de epilepsia toleraram 1000 mg/dia de topiramato, em monoterapia. Estas recomendações posológicas aplicam-se a todos os adultos incluindo idosos, na ausência de doença renal subjacente.

População pediátrica (crianças com idade superior a 6 anos)

Quer a dose, quer a taxa de titulação em crianças devem ser avaliadas pelo resultado clínico. O tratamento de crianças de idade superior a 6 anos deve ser iniciado com 0,5 a 1 mg/kg dia, administrados à noite, durante a primeira semana. Esta dosagem pode ser aumentada em 0,5 a 1 mg/kg/dia, administrada em duas doses divididas, com intervalos de 1 ou 2 semanas. Se a criança não é capaz de tolerar o regime de titulação, podem ser efetuados aumentos menores ou intervalos maiores entre cada aumento de dose.

A dose inicial recomendada para a monoterapia com topiramato em crianças de idade superior a 6 anos, é de 100 mg/dia dependendo do resultado clínico, (isto é, 2 mg/kg/dia em crianças entre os 6 e os 16 anos de idade).

Terapêutica adjuvante da epilepsia (crises parciais com ou sem generalização secundária, crises primárias generalizadas tónico-clónicas ou crises associadas ao síndrome de Lennox-Gastaut)

Adultos

A terapêutica deve ser iniciada com 25 - 50 mg, administrados à noite, durante uma semana. Embora esteja descrita, a utilização de doses iniciais mais baixas não foi estudada sistematicamente. Posteriormente, a dose deve ser aumentada de 25 - 50 mg/dia, em intervalos de tempo semanais ou quinzenais, sendo a dose administrada em duas doses divididas. Alguns doentes podem ser tratados com eficácia com uma dose única diária.

Em ensaios clínicos como terapêutica adjuvante, a dose de 200 mg foi a dose eficaz mais baixa. A dose diária habitual é de 200 - 400 mg, em duas doses divididas.

Estas recomendações posológicas aplicam-se a todos os adultos incluindo idosos, na ausência de doença renal subjacente (ver secção 4.4).

População pediátrica (crianças de idade igual ou superior a 2 anos)

A dose total diária recomendada de Topiramato Genedec como terapêutica adjuvante é de aproximadamente 5 a 9 mg/kg/dia, em duas doses divididas. A titulação deve ser iniciada com 25 mg (ou menos, com base na variação de 1 a 3 mg/kg/dia) administrados à noite, durante a primeira semana. A dosagem deve ser aumentada semanalmente ou quinzenalmente, com aumentos de 1 a 3 mg/kg/dia (administrados em duas doses divididas), para obter uma resposta clínica ótima.

Doses diárias até 30 mg/kg/dia foram estudadas e foram geralmente bem toleradas.

Enxaqueca

Adultos

A dose total diária de topiramato recomendada para tratamento profilático da enxaqueca é de 100 mg/dia, administrados em duas doses divididas. A titulação deve ser iniciada com 25 mg, administrados à noite, durante 1 semana. A dosagem deve ser então aumentada em 25 mg diários, com intervalos de uma semana. Se o doente não suportar o regime de titulação, podem ser considerados intervalos maiores entre os ajustes de dose.

Alguns doentes podem sentir melhorias com uma dose diária total de 50 mg/dia. Os doentes tomaram uma dose total diária até 200 mg/dia. Esta dose pode ter benefícios em alguns doentes, no entanto, é aconselhada precaução devido ao aumento da incidência de efeitos indesejáveis.

População pediátrica

Topiramato Genedec não é recomendado no tratamento ou prevenção da enxaqueca em crianças devido a dados insuficientes sobre segurança e eficácia.

Recomendações gerais de posologia para Topiramato Genedec em populações especiais de doentes

Compromisso renal

O topiramato deve ser administrado com precaução em doentes com compromisso renal ($CL_{Cr} \leq 70$ ml/min), uma vez que a depuração plasmática e renal do topiramato estão diminuídas. Indivíduos com compromisso renal conhecido podem necessitar de mais tempo para atingir o estado estacionário em cada dose. É recomendada metade da dose inicial habitualmente administrada e metade da dose de manutenção (ver secção 5.2).

Em doentes com insuficiência renal em estadio final, uma vez que o topiramato é removido do plasma por hemodiálise, deve ser administrado, nos dias em que a hemodiálise é efetuada, uma dose suplementar de Topiramato Genedec igual ou aproximadamente igual a metade da dose habitualmente administrada de Topiramato Genedec. A dose suplementar deve ser administrada em doses divididas no início e no fim do procedimento de hemodiálise. Esta dose suplementar pode variar de acordo com o tipo de equipamento de diálise utilizado (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático moderado a grave, o topiramato deve ser administrado com precaução uma vez que a depuração do topiramato está diminuída.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos desde que a sua função renal esteja intacta.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Na profilaxia da enxaqueca em mulheres durante a gravidez e em idade fértil se não estiverem a utilizar métodos contraceptivos eficazes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Nas situações em que a interrupção rápida de topiramato seja clinicamente necessária, é recomendada uma monitorização adequada (ver secção 4.2 para mais informações).

Assim como com outros fármacos antiepiléticos, alguns doentes podem ter um aumento na frequência das crises ou de início de novos tipos de crises com topiramato. Este fenómeno pode ser a consequência de uma sobredosagem, de uma diminuição das concentrações plasmáticas de antiepiléticos em utilização concomitante, da progressão da doença ou um efeito paradoxal.

Uma adequada hidratação durante o tratamento com topiramato é muito importante. A hidratação pode reduzir o risco de nefrolitíase (ver abaixo). Uma adequada hidratação, antes e durante atividades como o exercício físico ou a exposição a temperaturas elevadas, pode reduzir o risco de acontecimentos de reações adversas relacionadas com o calor (ver secção 4.8).

Oligohidrose

A oligohidrose (diminuição da transpiração) tem sido notificada em associação com o uso de topiramato. A diminuição da transpiração e a hipertermia (aumento da temperatura corporal) podem ocorrer especialmente em crianças expostas a uma temperatura ambiente elevada.

Perturbações do humor/depressão

Foi observado um aumento de incidência de perturbações do humor e depressão durante o tratamento com topiramato.

Suicídio/ideação suicida

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, em várias indicações terapêuticas. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados de medicamentos antiepiléticos, contra placebo, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. Não é ainda conhecido o mecanismo que explica esse risco e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um aumento do risco para o topiramato.

Em ensaios clínicos em dupla ocultação, os acontecimentos relacionados com suicídio (ARS) (ideação suicida, tentativa de suicídio e suicídio) ocorreram com frequências de 0,5% em doentes tratados com topiramato (46 de 8652 doentes tratados) e com uma incidência quase três vezes superior aos doentes tratados com placebo (0,2%; 8 dos 4045 doentes tratados).

Como tal, os doentes devem ser monitorizados quanto aos sinais de ideação e comportamento suicida, devendo ser considerada a necessidade de tratamento mais adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados de saúde aos doentes) devem ser aconselhados a contactar o médico assim que surjam sinais de ideação e comportamento suicida.

Nefrolitíase

Em alguns doentes, especialmente naqueles com predisposição para nefrolitíase, o risco de formação de cálculos renais e de ocorrência de sinais e sintomas associados, tais como, cólica renal, dor renal (lombar) ou dor nos flancos, pode ser superior.

Os fatores de risco para nefrolitíase incluem a formação prévia de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitíase e hipercalciúria. Nenhum destes fatores de risco permite prever de forma fidedigna a formação de cálculos durante o tratamento com topiramato. Além disso, os doentes em tratamento com outros medicamentos associados ao risco de nefrolitíase podem estar sujeitos a um maior risco.

Função renal diminuída

Em doentes com alteração da função renal ($CL_{Cr} \leq 70$ ml/min), o topiramato deve ser administrado com precaução uma vez que a depuração plasmática e renal estão diminuídas. Para recomendações específicas de posologia em doentes com função renal diminuída, ver secção 4.2, Compromisso renal.

Função hepática diminuída

Em doentes com alteração da função hepática, recomenda-se precaução na administração de topiramato, pois pode estar reduzida a depuração deste fármaco.

Miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado

Uma síndrome consistindo em miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado foi notificada em doentes tratados com topiramato. Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual e/ou dor ocular. Os resultados oculares incluem miopia, edema da câmara anterior, hiperemia ocular (vermelhidão) e aumento da pressão intraocular. A midríase pode estar ou não presente. Esta síndrome pode estar associada com derrame supraciliar resultando no deslocamento anterior do cristalino e íris, com glaucoma secundário de ângulo fechado. Os sintomas ocorrem tipicamente dentro de um mês do início da terapêutica com topiramato. Em contraste com o glaucoma primário de ângulo fechado, que é raro em indivíduos com menos de 40 anos de idade, o glaucoma secundário de ângulo fechado associado ao topiramato foi notificado em doentes pediátricos, bem como em adultos.

O tratamento inclui a interrupção de topiramato, tão rapidamente quanto possível e de acordo com a opinião do médico, e medidas adequadas para reduzir a pressão intraocular. Estas medidas geralmente resultam na diminuição da pressão intraocular.

Uma pressão intraocular elevada de qualquer etiologia, se não for tratada, pode dar origem a sequelas graves incluindo uma perda permanente da visão.

Deve ser efetuada uma avaliação do tratamento com topiramato em doentes com antecedentes de perturbações visuais.

Acidose metabólica

A acidose metabólica hiperclorémica, “non-anion gap” (isto é, redução do bicarbonato sérico abaixo dos níveis normais de referência, na ausência de alcalose respiratória), está associada ao tratamento com topiramato. Esta redução do bicarbonato sérico deve-se ao efeito inibitório do topiramato na anidrase carbónica renal. Geralmente, a redução de bicarbonato ocorre no início do tratamento, podendo, no entanto, ocorrer em qualquer altura do tratamento. Estas reduções de bicarbonato são ligeiras a moderadas (com reduções médias de 4 mmol/l para doses de 100 mg/dia ou mais de topiramato, em adultos, e de aproximadamente 6 mg/Kg/dia, em doentes pediátricos). Raramente, os doentes apresentaram redução para valores inferiores a 10 mmol/l. Situações clínicas ou terapêuticas que predisponham a acidose, (tais como, doenças renais, alterações respiratórias graves, estados epilépticos, diarreia, cirurgia, dieta cetogénica ou alguns

medicamentos), podem ter um efeito aditivo à redução de bicarbonato provocada pelo topiramato.

A acidose metabólica crónica aumenta o risco de formação de cálculos renais e pode potencialmente levar a osteopenia.

A acidose metabólica crónica, em doentes pediátricos, pode reduzir as taxas de crescimento. O efeito do topiramato nas sequelas ósseas não foi estudado sistematicamente em populações pediátricas ou adultas.

De acordo com a situação clínica inicial, uma avaliação adequada, incluindo níveis plasmáticos de bicarbonato, é recomendada durante o tratamento com topiramato. Se estão presentes sinais ou sintomas (por ex. respiração de Kussmaul, dispneia, anorexia, náuseas, vômitos, cansaço excessivo, taquicardia ou arritmia), indicativos de acidose metabólica, é recomendada a determinação de bicarbonato no soro. Se a acidose metabólica se desenvolver e persistir, deve ser tida em consideração a redução da dose ou a interrupção do tratamento com topiramato (através de uma diminuição gradual da dose).

O topiramato deve ser utilizado com precaução em doentes cujas condições ou tratamentos sejam um fator de risco para o aparecimento de acidose metabólica.

Alteração da função cognitiva

A alteração cognitiva na epilepsia é multifatorial e pode ser devida à etiologia subjacente, devida à epilepsia ou devida ao tratamento antiepiléptico. Têm sido notificadas na literatura, alterações da função cognitiva nos adultos a fazer terapêutica com topiramato que requereram redução da dose ou interrupção do tratamento. Contudo, os resultados cognitivos de estudos efetuados em crianças tratadas com topiramato foram insuficientes e o seu efeito a esse respeito necessita ainda de ser elucidado.

Suplementação alimentar

Alguns doentes podem ter diminuição de peso durante o tratamento com o topiramato. É recomendado que os doentes em tratamento com o topiramato sejam monitorizados para a perda de peso. Deve ser considerada a administração de um suplemento alimentar ou aumento da ingestão de alimentos em doentes que percam peso, durante a administração do topiramato.

Mulheres em idade fértil

O topiramato pode causar danos fetais e restrições no crescimento fetal (pequenos para a idade gestacional e baixo peso à nascença) quando é administrado a uma mulher grávida. Os dados do registo de gravidez do Grupo de Medicamentos Antiepilépticos Norte Americanos acerca do topiramato em monoterapia demonstraram uma prevalência de malformações congénitas major aproximadamente 3 vezes superior (4,3%) quando

comparado com um grupo de referência que não tomava MAEs (1,4%). Adicionalmente, dados de outros estudos indicam que, quando comparado com a monoterapia, existe um risco aumentado de efeitos teratogénicos associado à utilização de MAEs em politerapia.

Antes de iniciar o tratamento com topiramato numa mulher em idade fértil, deve ser feito um teste de gravidez e aconselhadas medidas contraceptivas altamente eficazes (ver secção 4.5). O doente deve ser plenamente informado acerca dos riscos relacionados com o uso de topiramato durante a gravidez (ver secção 4.3 e 4.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de Topiramato Genedec sobre outros medicamentos antiepiléticos

A associação de Topiramato Genedec a outros medicamentos antiepiléticos (fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico, fenobarbital ou primidona) não afeta as suas concentrações plasmáticas no estado estacionário, exceto em doentes ocasionais em que a associação de Topiramato Genedec à fenitoína pode provocar uma elevação das concentrações plasmáticas desta. Isto deve-se possivelmente à inibição da isoforma duma enzima polimórfica específica (CYP2C19). Consequentemente, em qualquer doente em tratamento com fenitoína que apresente sinais ou sintomas clínicos de toxicidade, deve proceder-se à monitorização dos níveis de fenitoína.

Um estudo de interação farmacocinética com doentes epiléticos indicou que a adição do topiramato à lamotrigina não teve efeito nas concentrações plasmáticas no estado estacionário desta, para doses de topiramato de 100 a 400 mg/dia. Para além disso, não houve alteração das concentrações plasmáticas no estado estacionário de topiramato durante e após a interrupção do tratamento com lamotrigina (dose média de 327 mg/dia).

O topiramato inibe a enzima CYP2C19 e pode interferir com outras substâncias que são metabolizadas por esta enzima (por exemplo: diazepam, imipramina, moclobemida, proguanilo, omeprazol).

Efeitos de outros medicamentos antiepiléticos sobre Topiramato Genedec

A fenitoína e a carbamazepina reduzem a concentração plasmática do topiramato. A associação ou interrupção do tratamento com fenitoína ou carbamazepina, à terapêutica com Topiramato Genedec, pode requerer o ajuste posológico deste último. Estas alterações devem ser efetuadas por avaliação do efeito clínico. A associação ou interrupção do tratamento com ácido valpróico não produz alterações clinicamente significativas nas concentrações plasmáticas de Topiramato Genedec pelo que, neste caso, não é necessário proceder ao ajuste posológico de Topiramato Genedec. Os resultados destas interações estão resumidos no quadro seguinte:

FAE coadministrado Genedec	Concentração do FAE	Concentração de Topiramato
Fenitoína	«**	-

Carbamazepina (CBZ)	«	-
Ácido valpróico	«	«
Lamotrigina	«	«
Fenobarbital	«	NE
Primidona	«	NE

« = Sem efeito sobre a concentração plasmática (alteração $\leq 15\%$)

** = Aumento das concentrações plasmáticas em casos isolados

- = Redução das concentrações plasmáticas

NE = Não estudado

FAE = Fármaco antiepilético

Outras interações medicamentosas

Digoxina

Num estudo de dose única, a área sob a curva (AUC) da concentração plasmática da digoxina sérica diminuiu 12% devido à administração concomitante de topiramato. Não foi estabelecida a relevância clínica desta observação. Quando se adiciona ou retira Topiramato Genedec a doentes em que foi instituída uma terapêutica com digoxina, deve prestar-se especial atenção à monitorização da digoxina sérica.

Depressores do Sistema Nervoso Central

A administração concomitante de topiramato e álcool ou outros medicamentos depressores do Sistema Nervoso Central não foi avaliada em estudos clínicos. É recomendado que Topiramato Genedec não seja utilizado concomitantemente com álcool ou outros medicamentos depressores do Sistema Nervoso Central.

Hipericão (*Hypericum perforatum*)

Pode ser observada com a administração concomitante de topiramato e de hipericão, uma diminuição das concentrações plasmáticas resultando numa perda de eficácia. O potencial de interação não foi avaliado em estudos clínicos.

Contraceptivos orais

Num estudo de interação farmacocinética, em voluntárias saudáveis, a administração concomitante de um contraceptivo oral, constituído por 1 mg de noretindrona (NET) e 35 µg de etinilestradiol (EE) e topiramato em doses de 50 a 200 mg/dia administrado na ausência de outros fármacos, não foi associado a alterações estatisticamente significativas de exposição média (AUC) de qualquer componente do contraceptivo oral. Num outro estudo, a exposição de etinilestradiol diminuiu de forma estatisticamente significativa, para doses de 200, 400 e 800 mg/dia de topiramato (18%, 21% e 30%, respetivamente), quando administrado como terapêutica adjuvante a doentes epiléticos a tomar ácido

valpróico. Em ambos os estudos, o topiramato (em doses de 50-200 mg/dia em voluntários saudáveis e 200-800 mg/dia em doentes epiléticos), não afetou significativamente a exposição da NET. Apesar de existir uma diminuição da exposição ao EE, dependente da dose, para doses entre 200-800 mg/dia (em doentes epiléticos), não se registou alteração dependente da dose significativa na exposição ao EE, para doses entre 50-200 mg/dia (em voluntários saudáveis). O significado clínico das alterações não é conhecido.

A possibilidade de diminuição da eficácia do contraceptivo e do aumento da hemorragia de privação devem ser tidas em consideração, para doentes a tomar contraceptivos orais em associação com Topiramato Genedec. As doentes a tomar contraceptivos, contendo estrogénio devem comunicar ao médico quaisquer alterações nos respetivos padrões hemorrágicos. A eficácia dos contraceptivos pode diminuir mesmo na ausência de alteração dos padrões hemorrágicos.

Lítio

Em voluntários saudáveis, foi observada uma redução (de 18% da AUC) na exposição sistémica de lítio durante a administração concomitante de topiramato 200 mg/dia. Em doentes com perturbação bipolar, a farmacocinética do lítio não foi afetada durante o tratamento com topiramato 200 mg/dia.

No entanto, foi observado um aumento (de 26% da AUC) na exposição sistémica ao lítio, após tratamento com topiramato em doses até 600 mg/dia. Os níveis de lítio devem ser monitorizados quando coadministrado com topiramato.

Risperidona

Estudos de interação fármaco-fármaco, conduzidos em condições de dose única em voluntários saudáveis e dose múltipla em doentes bipolares, obtiveram resultados semelhantes. Quando administrada concomitantemente com topiramato em doses crescentes de 100, 250 e 400 mg/dia, houve uma redução da exposição sistémica da risperidona (16% e 33% da AUC em estado estacionário para as doses de 250 e 400 mg/dia, respetivamente), quando esta foi administrada em doses que variaram entre 1 e 6 mg/dia. Contudo, diferenças na AUC da fração ativa total entre o tratamento com risperidona isolada e em associação com topiramato não foram estatisticamente significativas. Na fração antipsicótica ativa total (risperidona e 9-hidroxisperidona) foram observadas alterações mínimas da farmacocinética, não tendo sido observadas alterações para a 9-hidroxisperidona isolada. Não foram observadas alterações significativas na exposição sistémica da fração ativa total da risperidona ou do topiramato. Quando o topiramato foi adicionado ao tratamento já existente com risperidona (1-6 mg/dia) foram notificados mais frequentemente acontecimentos adversos do que antes da introdução (90% e 54% respetivamente) do topiramato (250-400 mg/dia). Os acontecimentos adversos mais frequentemente notificados, quando o topiramato foi adicionado ao tratamento com risperidona foram: sonolência (27% e 12%), parestesia (22% e 0%) e náuseas (18% e 9%, respetivamente).

Hidroclorotiazida (HCTZ)

Um estudo de interação fármaco-fármaco em voluntários saudáveis avaliou a farmacocinética no estado estacionário da HCTZ (25 mg/24h) e do topiramato (96 mg de 12/12h), quando administrados isolada ou concomitantemente. Os resultados do estudo indicam que a $C_{máx}$ de topiramato aumentou 27% e a AUC aumentou 29%, quando a HCTZ foi adicionada ao topiramato. É desconhecido o significado clínico desta alteração. A adição de HCTZ ao tratamento com topiramato pode exigir um ajuste da dose de topiramato. A farmacocinética do estado estacionário da HCTZ não foi significativamente alterada com a administração concomitante de topiramato. Resultados laboratoriais indicaram uma redução do potássio sérico após a administração de topiramato e HCTZ. Esta redução é mais acentuada quando a administração de topiramato e HCTZ é concomitante.

Metformina

Foi realizado um estudo de interação fármaco-fármaco, em voluntários saudáveis, para avaliar a farmacocinética no estado estacionário da metformina e do topiramato no plasma, quando a metformina era administrada isoladamente e concomitantemente com topiramato. Os resultados deste estudo mostraram que a média da $C_{máx}$ e da AUC 0-12h da metformina aumentaram em 18% e 25% respetivamente, enquanto que a CL/F média reduziu 20%, quando a metformina e o topiramato eram administrados simultaneamente. O topiramato não afetou a $T_{máx}$ da metformina. Não é claro o significado clínico do efeito do topiramato na farmacocinética da metformina. A depuração plasmática do topiramato oral parece ser reduzida quando administrada com a metformina. Desconhece-se a extensão do efeito na depuração. Desconhece-se o significado clínico do efeito da metformina na farmacocinética do topiramato.

Quando Topiramato Genedec é associado ou retirado em doentes a receberem tratamento com metformina deverá haver precaução em relação à monitorização de rotina, para o controlo adequado da diabetes.

Pioglitazona

Um estudo de interação fármaco-fármaco em voluntários saudáveis avaliou a farmacocinética no estado estacionário do topiramato e da pioglitazona, quando administrados isolados ou concomitantemente. Foi observada uma redução de 15% da $AUC_{\tau,ss}$ da pioglitazona, sem alteração da $C_{máx,ss}$. Este resultado não foi estatisticamente significativo. Por outro lado, foi observada uma diminuição do hidroximetabolito de 13% e 16% na $C_{máx,ss}$ e $AUC_{\tau,ss}$, respetivamente, assim como uma diminuição de 60% na $C_{máx}$ e $AUC_{\tau,ss}$ do cetometabolito ativo. É desconhecido o significado clínico destes resultados. Quando Topiramato Genedec é administrado em simultâneo com a pioglitazona ou vice-versa, deve dar-se especial atenção à monitorização de rotina, para o controlo adequado da diabetes.

Gliburida

Um estudo de interação fármaco-fármaco em doentes com diabetes tipo II avaliou a farmacocinética no estado estacionário da gliburida (5 mg/dia) e do topiramato (150 mg/dia), quando administrados isolados ou concomitantemente. Observou-se uma diminuição de 25% na AUC₂₄ da gliburida, quando administrada com topiramato. A exposição sistêmica dos metabolitos ativos, 4-trans-hidroxi-gliburida (M1) e 3-cis-hidroxi-gliburida (M2), reduziu 13% e 15% respetivamente. A farmacocinética no estado estacionário do topiramato não foi afetada pela administração concomitante da gliburida.

Quando o topiramato é administrado em simultâneo com a gliburida ou vice-versa, deve dar-se especial atenção à monitorização de rotina para o controlo adequado da diabetes.

Outras formas de interação

Substâncias que predispoem para nefrolitíase

Quando utilizado concomitantemente com outras substâncias que possam predispor para nefrolitíase, Topiramato Genedec pode aumentar o risco de nefrolitíase. Durante o tratamento com Topiramato Genedec devem ser evitadas estas substâncias, dado que podem criar um ambiente fisiológico que aumente o risco de formação de cálculos renais.

Ácido valpróico

A administração concomitante do topiramato e ácido valpróico está associada a hiperamonemia com ou sem encefalopatia em doentes que toleraram estes medicamentos quando administrados isoladamente. Na maioria dos casos, os sinais e sintomas desaparecem com a interrupção dos dois medicamentos. Esta reação adversa não é devida a uma interação farmacocinética. Não foi estabelecida a associação da hiperamonemia com a terapêutica do topiramato em monoterapia ou concomitante com outro antiepilético.

A hipotermia, definida como uma descida não intencional da temperatura corporal a <35°C foi notificada em associação com a utilização concomitante de topiramato e ácido valpróico (AVP) ambos em conjugação com hiperamonemia e na ausência de hiperamonemia. Este acontecimento adverso pode ocorrer após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato, em doentes que utilizam concomitantemente topiramato e ácido valpróico.

Outros estudos farmacocinéticos sobre interações medicamentosas

Têm sido conduzidos estudos clínicos para avaliar o potencial farmacocinético da interação medicamentosa entre o topiramato e outros medicamentos. As alterações na C_{máx} ou na AUC, como resultado de interações, estão resumidas abaixo. A segunda coluna (concentração do medicamento concomitante) descreve o que acontece à concentração do medicamento concomitante que se encontra na primeira coluna, com o topiramato. A terceira coluna (concentração do topiramato) descreve como a administração concomitante do fármaco da primeira coluna irá modificar a concentração do topiramato.

Resumo dos Resultados de Outros Estudos Farmacocinéticos sobre Interações Medicamentosas

Medicamento concomitante	Concentração do medicamentoa	Concentração do topiramatoa
Amitriptilina	↔ aumento de 20% na C _{máx} e AUC no metabolito da nortriptilina	NE
Dihidroergotamina (oral e subcutâneo)	↔	↔
Haloperidol	↔ aumento de 31% na AUC do metabolito reduzido	NE
Propranolol	↔ aumento de 17% na C _{máx} para o 4-OH propranolol (TPM 50 mg de 12/12h)	Aumento de 9% e 16% na C _{máx} , aumento de 9%-17% na AUC (40 e 80 mg propranolol de 12/12h, respetivamente)
Sumatriptano (oral e subcutâneo)	↔	NE
Pizotifeno	↔	↔
Diltiazem	Diminuição de 25% na AUC do diltiazem e diminuição de 18% da DEA, e ↔ para o DEM*	Aumento de 20% na AUC
Venlafaxina	↔	↔
Flunarizina	Aumento de 16% na AUC (TPM 50 mg de 12/12h) ^b	↔

a Valores em % relativamente à alteração na média da C_{máx} ou da AUC relativamente à monoterapia.

↔ = Sem efeitos na C_{máx} e na AUC ($\leq 15\%$ de alteração) do composto precursor

NE = Não estudado

*DEA = des-acetilo diltiazem, DEM = N-dimetilo diltiazem

^b Flunarizina: aumento de 14% na AUC em indivíduos que tomam apenas flunarizina. Um aumento na exposição pode estar associado a uma acumulação durante o estabelecimento do estado estacionário.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

O topiramato é teratogénico em ratinhos, ratos e coelhos. Em ratos, o topiramato atravessa a barreira placentária.

Em humanos, o topiramato atravessa a placenta e foram notificadas concentrações similares no cordão umbilical e no sangue materno.

Dados obtidos a partir de registos de gravidez no Reino Unido e no grupo de Medicamentos Antiepiléticos Norte Americanos (NAAED) indicam que os lactentes expostos ao topiramato em monoterapia durante o primeiro trimestre de gravidez apresentam risco aumentado de malformações congénitas (ex. defeitos craniofaciais, como por exemplo fissuras no lábio/palato, hipospadias e anomalias envolvendo vários sistemas corporais). Os dados dos registos de gravidez obtidos a partir do NAAED com topiramato em monoterapia demonstraram uma prevalência de malformações congénitas maiores aproximadamente 3 vezes superior (4,3%), quando comparado com um grupo de referência que não esteja a tomar fármacos antiepiléticos (1,4%). Adicionalmente, houve uma maior prevalência de baixo peso no recém-nascido aquando do nascimento (<2500 gramas) após tratamento com topiramato comparativamente com o grupo de referência.

Para além disso, os dados obtidos a partir destes registos e de outros estudos indicam que, comparativamente com a monoterapia, o tratamento com fármacos antiepiléticos em politerapia está associado a um maior risco de acontecimentos teratogénicos. O risco foi notificado como sendo dependente da dose; foram observados efeitos em todas as doses. Em mulheres tratadas com topiramato que tiveram um filho com malformações congénitas, parece haver um risco aumentado de malformações em gravidezes subsequentes quando expostas ao topiramato.

Estudos em animais demonstraram a excreção do topiramato no leite. A excreção do topiramato no leite humano não foi avaliada em estudos controlados. Um número limitado de observações em doentes sugere uma excreção extensa do topiramato no leite materno. Os efeitos observados em recém-nascidos/lactentes amamentados por mães tratadas incluem diarreia, sonolência, irritabilidade e ganho de peso inadequado. Consequentemente, deve ser tomada uma decisão quanto à interrupção do aleitamento ou do tratamento com topiramato, tendo em consideração a importância do medicamento para a mãe (ver secção 4.4).

Indicação na epilepsia

Durante a gravidez, o topiramato deve ser prescrito após a mulher ser informada dos riscos conhecidos da epilepsia não controlada na gravidez e dos potenciais riscos do medicamento para o feto.

Indicação na profilaxia da enxaqueca

O topiramato é contraindicado na gravidez e em mulheres em idade fértil que não estão a utilizar um método contraceptivo eficaz (ver secções 4.3 e 4.5).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Topiramato Genedec sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. O topiramato atua sobre o Sistema Nervoso Central e pode provocar sonolência, tonturas ou outros sintomas relacionados. Pode causar também perturbações visuais e/ou visão turva. Estas reações adversas podem ser potencialmente

perigosas em doentes que conduzam veículos ou utilizem máquinas, particularmente até ser estabelecida a experiência individual do doente com o medicamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança do topiramato foi avaliada através de uma base de dados de estudos clínicos com 4.111 doentes (3.182 com topiramato e 929 com placebo) que participaram em 20 estudos em dupla ocultação e 2.847 doentes que participaram em 34 estudos abertos, respetivamente, para o topiramato como terapêutica adjuvante nas crises primárias generalizadas tónico-clónicas, crises parciais, crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut, monoterapia para uma epilepsia nova ou diagnosticada recentemente ou para a profilaxia da enxaqueca. A maioria das reações adversas medicamentosas foi ligeira a moderada no que diz respeito à sua gravidade. Estas reações adversas medicamentosas, identificadas nos ensaios clínicos e na fase de pós-comercialização (indicado por **), encontram-se descritas na tabela 1 abaixo de acordo com a sua incidência. As frequências atribuídas estão organizadas da seguinte forma:

Muito frequentes	$\geq 1/10$
Frequentes	$\geq 1/100$ e $<1/10$
Pouco frequentes	$\geq 1/1.000$ e $<1/100$
Raros	$\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$
Muito raros	$< 1/10\ 000$
Desconhecido	não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis.

As reações adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentes (com uma incidência > 5% e maior que as observadas com placebo em pelo menos uma indicação em estudos controlados em dupla ocultação com topiramato) incluem: anorexia, diminuição do apetite, bradifrenia, depressão, alterações na linguagem, insónia, alteração na coordenação, alteração da atenção, tonturas, disartria, disgeusia, hipoestesia, letargia, alterações de memória, nistagmo, parestesia, sonolência, tremor, diplopia, visão turva, diarreia, náuseas, fadiga, irritabilidade e perda de peso.

Tabela 1: Reações Adversas Medicamentosas do topiramato							
Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido	
Infeções e infestações	Nasofaringite*						
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia eosinofilia	Neutropenia*			

Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade			Edema alérgico* , Edema conjuntival*	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia, diminuição do apetite	Acidose metabólica, hipocaliemia, aumento do apetite, polidipsia	Acidos e hiperclorémica		
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão	Bradifrenia, insónia, perturbação na expressividade da linguagem, ansiedade, estado confusional, desorientação, agressão, alterações no humor, agitação, flutuações de humor, humor depressivo, fúria, comportamento anormal	Ideação suicida, tentativa de suicídio, alucinação, distúrbio psicótico, alucinação auditiva, alucinação visual, apatia, perda de discurso espontâneo, perturbações do sono, labilidade afetiva, diminuição da libido, inquietação, choro, disfemia, euforia, paranoia, perseverança, ataques de pânico, estado lacrimoso, distúrbio na leitura,	Mania, perturbação de pânico, sensação de desespero*, hipomania		

			<p>insónia inicial, embotamento afetivo, pensamento anormal, perda da libido, ausência de interesse nas atividades da vida diária, insónia intermédia, distraibilidade, acordar muito cedo, reação de pânico, exaltação</p>			
<p>Doenças do sistema nervoso</p>	<p>Parestesia, sonolência, tonturas</p>	<p>Distúrbios na atenção, comprometimento da memória, amnésia, perturbações cognitivas, perturbações mentais, perturbações das capacidades psicomotoras, convulsões</p>	<p>Nível reduzido de consciência, convulsões grande mal, defeito do campo visual, crises complexas parciais, distúrbio do discurso, hiperatividade psicomotor, síncope, perturbações sensoriais,</p>	<p>Apraxia, alteração do ritmo circadiano do sono, hiperestesia, hiposmia, anosmia, tremor essencial, acinesia, não resposta ao estímulo</p>		

		es, alteração na coordena ção, tremor, letargia, hipoestes ia, nistagmo , disgeusia , perturbaç ão do equilíbr io, disartria, tremor intencion al, sedação	ptialismo, hipersonia, afasia, discurso repetitivo, hipocinesia , discinesia, tonturas posturais, má qualidade do sono, sensação de queimadura , perda de sensações, parosmia, síndrome cerebelar, disastesia, hipogeusia, estupor, descoorden ação, aura, ageusia, disgrafia, disfasia, neuropatia periférica, pré- síncope, distonia, sensação de formigueiro	lo		
Afeções oculares		Visão turva, diplopia, perturbaç ões visuais	Acuidade visual reduzida, escotoma, miopia*, sensação anormal no olho*, olho seco, fotofobia, blefarospas mo,	Ceguei ra unilate ral, ceguei ra passag eira, glauco ma, distúrb io na	Glaucom a de ângulo fechado* , maculop atia*, distúrbio s do movimen to ocular*	Uveíte

			aumento da lacrimação, fotopsia, midríase, presbiopia	acomoda- ção, altera- ção da percep- ção visual de profun- didade , escoto- ma cintila- nte, edema da pálpe- bra*, ceguei- ra noturn- a, amblio- pia		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigem , zumbido, dor de ouvidos	Surdez, surdez unilateral, surdez neurossens- orial, desconforto no ouvido, alteração na audição			
Cardiopatias			Bradycardia , bradycardia sinusal, palpitações			
Vasculopatias			Hipotensão , hipotensão ortostática, rubor,	Fenó- meno de Rayna- ud		

			afrontamento			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia, epistaxis, congestão nasal, rinorreia, tosse*	Dispneia de esforço, hipersecreção do seio paranasal disfonia,			
Doenças gastrointestinais	Náuseas, diarreia	Vômitos, obstipação, dor abdominal superior, dispepsia, dor abdominal, xerostomia, desconforto gástrico, parestesia oral, gastrite, desconforto abdominal	Pancreatite, flatulência, doença do refluxo gastroesofágico, dor abdominal inferior, hipoestesia oral, hemorragia gengival, distensão abdominal, desconforto epigástrico, sensibilidade abdominal, hipersecreção salivar, dor oral, mau hálito, glossodinia			
Afeções hepatobiliares				Hepatite, falência hepática		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Alopécia, erupção cutânea, prurido	Anidrose, hipoestesia facial, urticária, eritema, prurido generalizado, erupção	Síndrome de Stevens-Johnson*, eritema	Necrólise epidérmica tóxica*	

			macular, descoloração da pele, dermatite alérgica, inflamação da face	multifórmica* odor da pele anormal, edema periorbital*, urticária localizada		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia, espasmos musculares, mialgia, fasciculação muscular, fraqueza muscular, dor torácica musculoesquelética	Inchaço da articulação*, rigidez muscular, dor do flanco, fadiga muscular	Desconforto no membro*		
Doenças renais e urinárias		Nefrolitíase, poliúria, disúria	Cálculos renais, incontinência urinária, hematuria, incontinência, urgência de micção, cólicas renais, dor renal	Cálculos ureterais, acidose tubular renal*		
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Disfunção erétil, disfunção sexual			

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Pirexia, astenia, irritabilidade, alterações na marcha, sentir-se anormal, mal-estar	Hipertermia, sede, doença do tipo gripal*, lentidão, arrefecimento das extremidades, sensação de embriaguez, sensação de agitação	Edema da face calcinose		
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição de peso	Aumento de peso*	Presença de cristais na urina, teste de marcha em linha reta com resultados anómalos, contagem de glóbulos brancos diminuída, aumento das enzimas hepáticas	Diminuição de bicarbonato no sangue		
Circunstâncias sociais			Dificuldade na aprendizagem			
* identificada como uma RAM durante as notificações espontâneas de pós-comercialização. A sua frequência foi calculada através de dados dos ensaios clínicos.						

Malformações congénitas e restrições no crescimento fetal (ver secção 4.4 e secção 4.6).

População pediátrica

As reações adversas notificadas mais frequentemente (≥ 2 vezes mais) em crianças do que em adultos em estudos controlados e em dupla ocultação incluem:

- Diminuição do apetite

- Aumento do apetite
- Acidose hiperclorémica
- Hipocaliemia
- Comportamento anormal
- Agressão
- Apatia
- Insónia inicial
- Ideação suicida
- Alteração da atenção
- Letargia
- Alteração do ritmo circadiano do sono
- Má qualidade do sono
- Aumento do lacrimejo
- Bradicardia sinusal
- Mal-estar
- Alterações na marcha.

As reações adversas que foram notificadas em crianças mas não em adultos em estudos controlados e em dupla ocultação incluem:

- Eosinofilia
- Hiperatividade psicomotora
- Vertigens
- Vómitos
- Hipertermia
- Pirexia
- Dificuldade de aprendizagem.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

Foram notificados casos de sobredosagem com topiramato. Os sinais e sintomas incluíram: convulsões, sonolência, perturbações do discurso, visão turva, diplopia, défice intelectual, letargia, coordenação anormal, estupor, hipotensão, dor abdominal, agitação, tonturas e depressão. As consequências clínicas não foram graves na maioria dos casos, mas foram notificadas mortes após sobredosagens com politerapia envolvendo topiramato.

A sobredosagem com topiramato pode causar acidose metabólica grave (ver secção 4.4).

Tratamento

Em caso de sobredosagem aguda do topiramato, se a ingestão for recente, deve esvaziar-se o estômago imediatamente por lavagem ou por indução de emese. O carvão ativado mostrou absorver o topiramato *in vitro*. Deve ser efetuado um tratamento de suporte apropriado e o doente deve ser bem hidratado. A hemodiálise demonstrou ser um meio eficaz para a remoção do topiramato do organismo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.6. Sistema nervoso central. Antiepiléticos e anticonvulsivantes.

Código ATC: N03AX11

O topiramato é classificado como um monossacárido sulfamato-substituído. É desconhecido o mecanismo preciso pelo qual o topiramato exerce o seu efeito anticonvulsivante e na profilaxia da enxaqueca. Os estudos eletrofisiológicos e bioquímicos em culturas de neurónios identificaram três propriedades farmacológicas, que podem contribuir para a eficácia anticonvulsivante do topiramato.

Os potenciais de ação eliciados repetidamente por uma despolarização prolongada dos neurónios foram bloqueados pelo topiramato de uma forma tempo-dependente, o que é sugestivo de um bloqueio dos canais de sódio estado-dependente. O topiramato aumenta a frequência com que os recetores GABAA são ativados pelo γ -aminobutirato (GABA) e aumenta a capacidade do GABA induzir o fluxo de iões cloreto para dentro dos neurónios, sugerindo que o topiramato potencia a atividade deste neurotransmissor inibitório.

Este efeito não foi bloqueado pelo flumazenilo, um antagonista das benzodiazepinas, nem o topiramato aumentou a duração do tempo de abertura do canal, diferenciando o topiramato dos barbitúricos que modulam os recetores GABAA.

Como o perfil antiepilético do topiramato difere acentuadamente do das benzodiazepinas, pode modular um subtipo do recetor GABAA insensível às benzodiazepinas. O topiramato antagoniza a capacidade do cainato em ativar os recetores do aminoácido excitatório (glutamato), do subtipo cainato/AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico), mas não teve efeito aparente na atividade de N-metilo-D-aspartato (NMDA) nos recetores do subtipo NMDA. Estes efeitos do topiramato estavam dependentes da concentração num intervalo de 1 μ M a 200 μ M, com um mínimo de atividade de 1 μ M a 10 μ M.

Além disso, o topiramato inibe algumas isoenzimas da anidrase carbónica. Este efeito farmacológico é muito mais fraco do que o da acetazolamida, um conhecido inibidor da anidrase carbónica, e supõe-se que não constitui um dos principais componentes da atividade antiepilética do topiramato.

Em estudos animais, o topiramato apresenta atividade anticonvulsivante nos testes de crises máximas por eletrochoques (MES) em ratos e ratinhos e é eficaz em modelos de epilepsia de roedores, o qual inclui crises tónicas e ausência de crises no rato espontaneamente epilético (SER) e crises tónicas e clónicas induzidas nos ratos por inflamação da amígdala ou por isquémia global. O topiramato é apenas fracamente eficaz no bloqueio das crises clónicas induzidas pelo antagonista do recetor GABAA, pentilenetetrazol.

Estudos realizados em ratinhos em que foi efetuada a administração em simultâneo do topiramato e carbamazepina ou fenobarbital, demonstraram atividade anticonvulsivante sinérgica, enquanto que a associação com a fenitoína mostrou atividade anticonvulsivante aditiva. Em ensaios clínicos na terapêutica adjuvante, bem controlados, não foi demonstrada uma correlação entre os níveis plasmáticos de topiramato e a sua eficácia clínica. Em seres humanos, não se demonstrou qualquer evidência de tolerância.

Crises de ausência

Foram realizados dois pequenos ensaios de braço único com crianças entre os 4 e 11 anos de idade (CAPSS-326 e TOPAMAT-ABS-001). Um dos estudos incluiu 5 crianças e o outro incluiu 12 crianças antes de ter terminado precocemente devido a falta de resposta terapêutica. As doses usadas nestes estudos foram até aproximadamente 12 mg/kg no estudo TOPAMAT-ABS-001 e um máximo inferior a 9 mg/kg/dia ou 400 mg/dia no estudo CAPSS-326. Estes estudos não fornecem evidência suficiente para retirar conclusões relativamente à eficácia ou segurança na população pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As formulações dos comprimidos revestidos por película e cápsulas são bioequivalentes.

O perfil farmacocinético do topiramato em comparação com outros fármacos antiepiléticos demonstra uma longa semivida plasmática, farmacocinética linear, depuração predominantemente renal, ausência de ligação significativa às proteínas plasmáticas e ausência de metabolitos ativos clinicamente relevantes.

O topiramato não é um indutor potente das enzimas metabolizadoras de fármacos e pode ser administrado independentemente das refeições, não sendo necessária monitorização das concentrações plasmáticas do topiramato. Em ensaios clínicos, não houve nenhuma relação consistente entre as concentrações plasmáticas e a eficácia ou acontecimentos adversos.

Absorção

O topiramato é bem absorvido, e de forma rápida. Após a administração por via oral de 100 mg de topiramato em voluntários saudáveis, atingiu-se uma média de concentração plasmática máxima (C_{máx}) de 1,5 µg/ml em 2 a 3 horas (T_{máx}).

Com base na radioatividade recuperada na urina, a extensão média da absorção duma dose de 100 mg por via oral de ¹⁴C-topiramato foi de pelo menos 81%. Não houve um efeito clinicamente significativo dos alimentos sobre a biodisponibilidade do topiramato.

Distribuição

Geralmente 13-17% de topiramato liga-se às proteínas plasmáticas. Observou-se uma baixa capacidade de ligação do topiramato nos eritrócitos que são saturáveis para concentrações plasmáticas superiores a 4 µg/ml. O volume de distribuição varia inversamente com a dose. O volume médio aparente de distribuição foi de 0,80 - 0,55 l/kg para uma dose única no intervalo de 100 a 1200 mg. Foi detetado um efeito do sexo no volume de distribuição, com valores para o sexo feminino de cerca de 50% dos do sexo masculino. Este aspeto foi atribuído à maior percentagem de gordura em mulheres, e não tem consequências clínicas.

Metabolismo

O topiramato não é extensamente metabolizado (~ 20%) nos voluntários saudáveis. O topiramato é metabolizado até 50% em doentes a receberem uma terapêutica antiepiléptica concomitante com indutores conhecidos das enzimas metabolizadoras dos fármacos. Foram isolados seis metabolitos, formados por hidroxilação, hidrólise e glucuronidação, caracterizados e identificados a partir do plasma, urina e fezes de seres humanos. Cada metabolito representa menos de 3% da radioatividade total excretada após a administração de ¹⁴C-topiramato. Foram testados dois metabolitos, que retiveram a maior parte da estrutura do topiramato, e verificou-se que possuíam pouca ou nenhuma atividade anticonvulsivante.

Eliminação

Em seres humanos, a principal via de eliminação do topiramato inalterado e dos seus metabolitos é a renal (pelo menos 81% da dose). Aproximadamente 66% da dose de ¹⁴C-topiramato foi excretada na forma inalterada na urina, em quatro dias. Após a administração de 50 mg e 100 mg de topiramato, duas vezes ao dia, a média da depuração

renal foi de aproximadamente 18 ml/min e 17 ml/min, respetivamente. Existe evidência de reabsorção tubular renal do topiramato. Este facto é apoiado por estudos em ratos em que o topiramato foi administrado em associação com a probenecida e observou-se um aumento significativo na depuração renal do topiramato. Em geral, no ser humano, a depuração plasmática é de aproximadamente 20 a 30 ml/min, após a administração oral.

O topiramato exhibe uma baixa variabilidade interindividual nas concentrações plasmáticas e, conseqüentemente, tem uma farmacocinética previsível. A farmacocinética do topiramato é linear, com uma depuração plasmática permanecendo constante, e um aumento da área sob a curva da concentração plasmática proporcional à dose, para doses orais únicas compreendidas entre 100 e 400 mg em indivíduos saudáveis. Os doentes com função renal normal podem necessitar de 4 a 8 dias até atingirem concentrações plasmáticas no estado estacionário. A média da $C_{máx}$ após a administração por via oral de doses múltiplas de 100 mg, duas vezes por dia, em indivíduos saudáveis, foi de 6,76 µg/ml.

Após a administração de doses múltiplas de 50 mg e 100 mg de topiramato, duas vezes por dia, a semivida de eliminação plasmática média foi de aproximadamente 21 horas.

A administração concomitante de doses múltiplas de topiramato, 100 mg a 400 mg, duas vezes por dia, com fenitoína ou carbamazepina demonstra um aumento proporcional à dose nas concentrações plasmáticas do topiramato.

A depuração plasmática e renal do topiramato está reduzida nos doentes com compromisso da função renal moderado e grave ($CL_{cr} \leq 70$ ml/min). Como resultado, são esperadas concentrações plasmáticas mais elevadas no estado estacionário para uma dose determinada em doentes com compromisso renal, comparativamente aos doentes com função renal normal. Para além disso, doentes com compromisso renal necessitarão de mais tempo para atingir a concentração no estado estacionário, para cada dose. Em doentes com compromisso renal moderado a grave é recomendada metade da dose inicial habitualmente administrada e metade da dose de manutenção.

O topiramato é removido eficazmente a partir do plasma por hemodiálise. Um período prolongado de hemodiálise pode causar uma descida da concentração de topiramato para níveis que requerem a manutenção de um efeito anticonvulsivo. Para evitar descidas repentinas nas concentrações plasmáticas de topiramato durante a hemodiálise, pode ser necessária uma dose suplementar de topiramato. O ajuste atual deve ter em consideração 1) a duração do período de diálise, 2) a taxa de depuração do sistema de diálise que está a ser utilizado, e 3) a taxa de depuração renal efetiva de topiramato nos doentes sujeitos a diálise.

A depuração plasmática do topiramato reduz em média 26% nos doentes com compromisso hepático moderado a grave. Assim, o topiramato deve ser administrado com precaução nos doentes com compromisso hepático.

A depuração plasmática do topiramato mantém-se inalterada nos idosos, na ausência de doença renal subjacente.

População pediátrica (farmacocinética em crianças até 12 anos de idade)

A farmacocinética do topiramato em crianças, como nos adultos, em terapêutica adjuvante, é linear, com depuração independente da dose, e as concentrações plasmáticas no estado estacionário aumentando proporcionalmente à dose. No entanto, as crianças têm uma maior depuração e uma semivida de eliminação mais curta. Consequentemente, em crianças, as concentrações plasmáticas do topiramato para a mesma dose em mg/kg podem ser mais baixas comparativamente aos adultos. Como nos adultos, os fármacos antiepiléticos indutores das enzimas hepáticas diminuem as concentrações plasmáticas no estado estacionário.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos não clínicos de fertilidade, apesar da toxicidade materna e paterna em doses tão baixas como 8 mg/kg/dia, não se observou nenhum efeito na fertilidade, nos ratos machos ou fêmeas, com doses até 100 mg/dia.

Em estudos pré-clínicos, o topiramato demonstrou ser teratogênico nas espécies estudadas (ratinho, ratos e coelhos). No ratinho, o peso dos fetos e a ossificação do esqueleto sofreram uma redução com a dose de 500 mg/kg/dia, juntamente com toxicidade materna. Os números totais de malformações fetais em ratinhos aumentaram em todos os grupos tratados com o fármaco (20, 100 e 500 mg/kg/dia).

Em ratos, a toxicidade materna e toxicidade embrionária/fetal relacionadas com a dose (redução no peso fetal e/ou ossificação do esqueleto) foram observadas em doses até 20 mg/kg/dia, com efeitos teratogênicos (defeitos nos membros inferiores e dos dedos) com doses igual ou superiores a 400 mg/kg/dia. Em coelhos, a toxicidade materna relacionada com a dose foi observada em doses abaixo de 10 mg/kg/dia, com toxicidade embrionária/fetal (aumento de letalidade) em doses abaixo de 35 mg/kg/dia, e efeitos teratogênicos (malformações nas costelas e vértebras) com doses de 120 mg/kg/dia.

Os efeitos teratogênicos observados nos ratos e coelhos foram semelhantes aos verificados com os inibidores da anidrase carbônica, não tendo estado associados a malformações nos seres humanos. Os efeitos no crescimento foram igualmente evidenciados por pesos mais baixos à nascença e durante o aleitamento para os recém-nascidos de ratos-fêmea que receberam 20 ou 100 mg/kg/dia durante a gestação e o aleitamento. Em ratos, o topiramato atravessa a barreira placentária.

Em ratos juvenis, a administração oral diária do topiramato em doses até 300 mg/kg/dia, durante o período de desenvolvimento correspondente à primeira infância, infância e adolescência resultou em toxicidades semelhantes às dos animais adultos (diminuição no consumo de alimentos com diminuição no ganho do peso corporal, hipertrofia hepatocelular centrolobular). Não surgiram efeitos relevantes no crescimento dos ossos longos (tíbia) ou na densidade mineral dos ossos (fémur), pré-desmame e

desenvolvimento reprodutivo, desenvolvimento neurológico (incluindo avaliações da memória e aprendizagem), no ato sexual e fertilidade ou nos parâmetros de histerotomia.

Numa bateria de testes de mutagenicidade in vitro e in vivo, o topiramato não revelou potencial genotóxico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Manitol

Amido pré-gelatinizado

Celulose microcristalina

Croscarmelose sódica

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Topiramato Genedec 25 mg: Opadry II 85F18422 Branco (álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, talco)

Topiramato Genedec 50 mg: Opadry II 85G32312 Amarelo (álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, lecitina (soja) (E322), óxido de ferro amarelo (E172))

Topiramato Genedec 100 mg: Opadry II 85G32313 Amarelo (álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, lecitina (soja) (E322), óxido de ferro amarelo (E172))

Topiramato Genedec 200 mg: Opadry II 85G34776 Rosa (álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, lecitina (soja) (E322), óxido de ferro vermelho (E172))

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 10, 20, 30 e 60 comprimidos revestidos por película acondicionados em blister Alu/Alu ou frascos de HDPE.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Decomed Farmacêutica, Lda.
Rua Sebastião e Silva, n.º 56
2745-838 Queluz
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Topiramato Genedec 25 mg Comprimidos revestidos por película

Nº de registo: 5077201 – 10 Comprimidos revestidos por película, 25 mg, blister Alu/Alu

Nº de registo: 5077219 – 20 Comprimidos revestidos por película, 25 mg, blister Alu/Alu

Nº de registo: 5077227 – 30 Comprimidos revestidos por película, 25 mg, blister Alu/Alu

Nº de registo: 5077235 – 60 Comprimidos revestidos por película, 25 mg, blister Alu/Alu

Nº de registo: 5077243 – 10 Comprimidos revestidos por película, 25 mg, frasco HDPE

Nº de registo: 5077250 – 20 Comprimidos revestidos por película, 25 mg, frasco HDPE

Nº de registo: 5077268 – 30 Comprimidos revestidos por película, 25 mg, frasco HDPE

Nº de registo: 5077276 – 60 Comprimidos revestidos por película, 25 mg, frasco HDPE

Topiramato Genedec 50 mg Comprimidos revestidos por película

Nº de registo: 5077300 – 10 Comprimidos revestidos por película, 50 mg, blister Alu/Alu

Nº de registo: 5077318 – 20 Comprimidos revestidos por película, 50 mg, blister Alu/Alu

Nº de registo: 5077326 – 30 Comprimidos revestidos por película, 50 mg, blister Alu/Alu

Nº de registo: 5077334 – 60 Comprimidos revestidos por película, 50 mg, blister Alu/Alu

Nº de registo: 5077342 – 10 Comprimidos revestidos por película, 50 mg, frasco HDPE

Nº de registo: 5077359 – 20 Comprimidos revestidos por película, 50 mg, frasco HDPE

Nº de registo: 5077367 – 30 Comprimidos revestidos por película, 50 mg, frasco HDPE

Nº de registo: 5077375 – 60 Comprimidos revestidos por película, 50 mg, frasco HDPE

Topiramato Genedec 100 mg Comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 5077409 – 10 Comprimidos revestidos por película, 100 mg, blister Alu/Alu

N.º de registo: 5077417 – 20 Comprimidos revestidos por película, 100 mg, blister Alu/Alu

N.º de registo: 5077425 – 30 Comprimidos revestidos por película, 100 mg, blister Alu/Alu

N.º de registo: 5077433 – 60 Comprimidos revestidos por película, 100 mg, blister Alu/Alu

N.º de registo: 5077441 – 10 Comprimidos revestidos por película, 100 mg, frasco HDPE

N.º de registo: 5077458 – 20 Comprimidos revestidos por película, 100 mg, frasco HDPE

N.º de registo: 5077466 – 30 Comprimidos revestidos por película, 100 mg, frasco HDPE

N.º de registo: 5077474 – 60 Comprimidos revestidos por película, 100 mg, frasco HDPE

Topiramato Genedec 200 mg Comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 5077508 – 10 Comprimidos revestidos por película, 200 mg, blister Alu/Alu

N.º de registo: 5077516 – 20 Comprimidos revestidos por película, 200 mg, blister Alu/Alu

N.º de registo: 5077524 – 30 Comprimidos revestidos por película, 200 mg, blister Alu/Alu

N.º de registo: 5077532 – 60 Comprimidos revestidos por película, 200 mg, blister Alu/Alu

N.º de registo: 5077540 – 10 Comprimidos revestidos por película, 200 mg, frasco HDPE

N.º de registo: 5077557 – 20 Comprimidos revestidos por película, 200 mg, frasco HDPE

N.º de registo: 5077565 – 30 Comprimidos revestidos por película, 200 mg, frasco HDPE

N.º de registo: 5077573 – 60 Comprimidos revestidos por película, 200 mg, frasco HDPE

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 Dezembro 2007

Data da última renovação: 15 de novembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/01/2020