

ÉGIDE
topiramato
Comprimidos revestidos 25 mg, 50 mg e 100 mg

USO ORAL

USO ADULTO e PEDIÁTRICO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos com 25 mg; 50 mg e 100 mg de topiramato. Embalagem com 30 ou 60 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de ÉGIDE 25 mg contém:

topiramato	25 mg
excipientes q.s.p.	1 comprimido revestido

(lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose e macrogol).

Cada comprimido revestido de ÉGIDE 50 mg contém:

topiramato	50 mg
excipientes q.s.p.	1 comprimido revestido

(lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose e macrogol).

Cada comprimido revestido de ÉGIDE 100 mg contém:

Topiramato.....	100 mg
excipientes q.s.p.	1 comprimido revestido

(lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose e macrogol).

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO

ÉGIDE tem como substância ativa o topiramato, que é um medicamento anticonvulsivante e possui vários mecanismos de ação, sendo eficaz no tratamento da epilepsia e na profilaxia da enxaqueca.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Conservar o medicamento em sua embalagem original em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

PRAZO DE VALIDADE

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação impressa em sua embalagem externa

(cartucho). Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informar ao médico se está amamentando.

Não é recomendável o uso do topiramato durante a gravidez e lactação, se você engravidar durante o tratamento com topiramato, avise seu médico.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO

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

Seu médico irá lhe dizer quanto e com que frequência você irá tomar ÉGIDE.

No geral, ÉGIDE deve ser tomado duas vezes ao dia, entretanto, seu médico poderá recomendar que você o tome uma vez ao dia, ou em doses maiores ou menores. Há três tipos de comprimidos de ÉGIDE, com três concentrações diferentes (25 mg; 50 mg e 100 mg). Seu médico iniciará o tratamento com uma dose baixa e irá aumentá-la gradativamente até alcançar a dose adequada ao controle de suas crises epiléticas. Tome os comprimidos inteiros, sem triturá-los, parti-los ou mastigá-los. Você pode tomar ÉGIDE junto com as refeições, se preferir. Tome bastante líquidos durante o tratamento com ÉGIDE, para que seus rins trabalhem bem evitando assim o aparecimento de pedras renais.

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

Esquecimento de dose (dose omitida): se você se esquecer de tomar uma dose, procure tomá-la assim que possível. Se estiver próximo ao horário da dose seguinte, despreze a dose esquecida e volte ao esquema normal. Não tome duas doses ao mesmo tempo. Se acidentalmente, você tomar uma dose muito grande de ÉGIDE, procure imediatamente seu médico.

INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Verifique se você tem sempre a quantidade necessária de comprimidos de ÉGIDE e nunca deixe que falem.

REAÇÕES ADVERSAS

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

As reações **mais frequentes** que podem ocorrer são: problemas de coordenação; alterações do pensamento,

incluindo dificuldade de concentração, lentidão de pensamento e confusão; tontura; cansaço; formigamento; sonolência. **Menos frequentes:** esquecimento; agitação; diminuição do apetite; distúrbios da fala; depressão; distúrbios da visão; alterações do humor; náusea; alterações do paladar; perda de peso; formação de pedra nos rins cujos sinais são presença de sangue na urina, dor na parte inferior das costas ou dor na área genital.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Avise seu médico a respeito de outros medicamentos que você esteja utilizando, inclusive os que você comprou sem receita médica (venda livre); vitaminas e quaisquer outros medicamentos ou suplementos dietéticos que esteja utilizando. É muito importante que seu médico saiba se você utiliza

medicamentos à base de digoxina, acetazolamida, diclorfenamida; anticoncepcionais orais, metformina ou qualquer outro antiepiléptico como fenitoína ou carbamazepina. Informe seu médico se ingerir bebidas alcoólicas; se faz uso de medicamentos que diminuem a atividade do sistema nervoso (depressores do sistema nervoso central) como anti-histamínicos, remédios para insônia, antidepressivos, calmantes, narcóticos, barbitúricos ou analgésicos. É desaconselhável a ingestão de álcool durante o tratamento com ÉGIDE.

CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

Você não deve utilizar ÉGIDE se tiver alergia ao topiramato ou a qualquer componente da formulação.

Informe o seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.

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

Se você tem ou teve pedras nos rins, avise seu médico, ele irá lhe recomendar a ingestão de bastante líquido durante o tratamento com ÉGIDE.

Avise seu médico se você engravidar ou se estiver amamentando; se tiver alguma doença no fígado; se você faz dieta cetogênica (alta-gordura, baixa-proteína, baixo-carboidrato).

Informe seu médico no caso de problemas com a visão, glaucoma, ou se sentir dores nos olhos.

ÉGIDE, como outros medicamentos que atuam no sistema nervoso central (SNC), pode afetar o desempenho em atividades que necessitam de atenção e habilidade motora.

Durante o tratamento, o paciente deve ter cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas, até certificar-se que ÉGIDE não afeta seu desempenho.

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

INFORMAÇÃO TÉCNICA

CARACTERÍSTICAS

Propriedades farmacológicas

ÉGIDE tem como substância ativa o topiramato, que é um monossacarídeo do tipo sulfamato substituído. Sua fórmula empírica é $C_{12}H_{21}HNO_8S$, seu peso molecular é 339,36. É quimicamente denominado como 2,3:4,5-Di-*O*-isopropilideno-beta-D-frutopiranoose sulfamato. O topiramato é um pó branco cristalino com gosto amargo; altamente solúvel em soluções alcalinas de hidróxido de sódio ou fosfato de sódio (pH entre 9 e 10), sua solução saturada apresenta pH de 6,3. É facilmente

solúvel em acetona, clorofórmio, dimetilsulfóxido e etanol. Sua solubilidade em água é 9,8 mg/mL.

Propriedades farmacodinâmicas

Estudos eletrofisiológicos e bioquímicos em culturas de neurônios identificaram algumas propriedades que podem contribuir para a eficácia do topiramato para o tratamento da epilepsia e profilaxia da enxaqueca: bloqueio dos canais de sódio voltagem dependentes, aumento da atividade do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), antagonismo do receptor de glutamato subtipo AMPA/cainato e inibição da enzima anidrase carbônica. Os potenciais de ação provocados repetidamente pela despolarização contínua dos neurônios foram bloqueados temporariamente pelo topiramato, sugerindo uma modulação dos canais de cálcio dependentes da voltagem. O topiramato aumenta a frequência com que o ácido gama-aminobutírico (GABA) inibe os receptores GABA e

aumenta a capacidade do GABA de induzir o influxo de ions cloreto, sugerindo que o topiramato potencializa a atividade desse neurotransmissor inibitório. Esse efeito não foi bloqueado pelo flumazenil, antagonista benzodiazepínico, e o topiramato aumentou a duração da abertura do canal, o que o diferencia dos barbitúricos, que modulam os receptores GABA. Como o perfil epiléptico do topiramato difere acentuadamente do dos benzodiazepínicos, ele pode modular um subtipo de receptor GABA insensível aos benzodiazepínicos. O topiramato antagoniza a capacidade de o cainato ativar o subtipo AMPA/cainato (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico) do receptor aminoácido excitatório (glutamato), mas não exerce nenhum efeito aparente na atividade do N-metil-D-aspartato (NMDA) no subtipo de receptor NMDA. Esses efeitos do topiramato são dependentes da concentração, em uma faixa de 1 mcmol a 200 mcmol, com atividade mínima observada entre 1 mcmol e 10 mcmol. Além disso, o topiramato inibe

algumas isoenzimas da anidrase carbônica. Esse efeito farmacológico é muito mais fraco do que o da acetazolamida, conhecido inibidor da anidrase carbônica, e não é considerado um componente importante da atividade antiepiléptica do topiramato.

Em estudos experimentais, o topiramato apresenta atividade anticonvulsivante em ratos e camundongos, em crises induzidas por eletrochoque máximo; e é eficaz em modelos de epilepsia em roedores, que incluem crises tônicas e crises semelhantes a crises de ausência; em ratos com epilepsia espontânea; e crises tônico clônicas induzidas em ratos por abrasamento da amígdala ou isquemia global. O topiramato é apenas discretamente eficaz no bloqueio de crises clônicas induzidas pelo pentilenotetrazol, um antagonista de receptor GABA. Estudos realizados em camundongos submetidos à administração concomitante de topiramato e carbamazepina ou fenobarbital demonstraram atividade anticonvulsivante sinérgica, enquanto que a

associação com fenitoína mostrou atividade anticonvulsivante aditiva. Em estudos clínicos bem controlados de uso adjuvante, não foi verificada nenhuma correlação entre concentrações plasmáticas de vale do topiramato e sua eficácia clínica. Não há evidência da tolerância em humanos. Os resultados de experimentações clínicas controladas estabeleceram a eficácia do topiramato como monoterapia para tratamento em adultos e crianças (\geq seis anos de idade) com epilepsia; terapia adjunta em adultos e em pacientes pediátricos de dois a 16 anos com crises epilépticas parciais; em crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas primárias; e em pacientes com dois anos de idade ou mais com crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut.

Propriedades farmacocinéticas

Em comparação a outros fármacos, 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 monitoração de níveis plasmáticos. Em ensaios clínicos, não houve relação consistente entre concentrações plasmáticas e eficácia ou eventos adversos. O topiramato é rápido e bem absorvido. Após administração oral de 10 mg de topiramato em voluntários saudáveis, o pico médio de concentração plasmática (C_{max}) foi de 1,5 mcg/mL, obtido num período de duas a três 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 marcado com ^{14}C foi de, no mínimo 81%. A biodisponibilidade do topiramato não é afetada de forma clinicamente significativa pela ingestão de alimentos. A ligação às proteínas plasmáticas é em geral, de 13% a 17%. Observa-se baixa capacidade de ligação do topiramato aos eritrócitos,

saturável em concentrações plasmáticas acima de 4 mcg/mL. O volume de distribuição variou de forma inversamente proporcional à dose. A média do volume de distribuição aparente foi de 0,80 a 0,55 L/kg, para uma única dose entre 100 a 1200 mg. Um efeito do gênero sobre o volume de distribuição foi detectado, com valores em mulheres de cerca de 50% dos obtidos em homens. Esta diferença foi atribuída à maior porcentagem de gordura corporal nas mulheres, sem consequência clínica. Em voluntários saudáveis, o topiramato não sofre biotransformação extensa (aproximadamente 20%). É biotransformado em até 50% em uso adjuvante com indutores reconhecidos de enzimas relacionadas à biotransformação de fármacos. Seis metabólitos (formados por hidroxilação, hidrólise e glucuronidação) foram identificados, caracterizados e isolados no plasma, urina e fezes. Cada metabólito representa menos de 3% da radioatividade total excretada após a administração do topiramato marcado com ^{14}C . Dois metabólitos, que conservam

a maior parte da estrutura química do topiramato, foram testados e apresentaram pouca ou nenhuma atividade anticonvulsivante. Em humanos, a principal via de eliminação do topiramato inalterado e de seus metabolitos é a renal (no mínimo 81% da dose). Aproximadamente 66% de uma dose de topiramato marcado com ^{14}C foram eliminadas inalteradas na urina, em quatro dias. Após 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. Esse achado é comprovado por estudos conduzidos em ratos, quando o topiramato foi associado à probenecida e observado um aumento significativo da depuração renal do topiramato. De modo geral, a depuração plasmática do topiramato em humanos é de aproximadamente 20 a 30 mL/min após administração oral. O topiramato tem baixa variação interindividual nas concentrações plasmáticas e,

portanto, apresenta farmacocinética previsível. A farmacocinética do topiramato é linear, com a depuração plasmática permanecendo constante e ASC de concentração plasmática aumentando de modo proporcional às doses orais, em uma faixa posológica de 100 a 400 mg, em voluntários sadios. Pacientes com função renal normal podem levar de quatro a oito dias para atingir as concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio. Após administração de doses orais múltiplas de 100 mg, duas vezes ao dia, em voluntários sadios, a C_{max} média foi de 6,76 mcg/mL. A meia-vida de eliminação plasmática após administração de doses múltiplas de 50 mg e 100 mg, duas vezes ao dia, foi de aproximadamente 21 horas. O uso adjuvante de topiramato, em doses múltiplas de 100 a 400 mg, duas vezes ao dia, com fenitoína ou carbamazepina, produz aumentos proporcionais às doses nas concentrações plasmáticas do topiramato. A depuração plasmática e renal do topiramato é reduzida em pacientes com insuficiência renal

($CL_{CR} \leq 60$ mL/min). Em pacientes com doença renal grave, a depuração plasmática mostrou-se reduzida. Como resultado, as concentrações plasmáticas de equilíbrio mais elevadas são esperadas para uma determinada dose de topiramato administrada, em pacientes com insuficiência renal, em comparação às obtidas em pacientes com função renal normal. O topiramato pode ser removido do plasma por hemodiálise, com eficácia. A depuração plasmática do topiramato permanece inalterada em indivíduos idosos, na ausência de doença renal subjacente. A depuração plasmática do topiramato é reduzida em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave.

Populações especiais

Insuficiência renal: o *clearance* do topiramato foi reduzido a 42% em comprometimento renal moderado (*clearance* creatinina 30 a 69 mL/min/1,73m²) e a 54% em comprometimento renal severo (*clearance* creatinina < 30

mL/min/1,73m²) comparados aos indivíduos com função renal normal (*clearance* creatinina > 70 mL/min/1,73m²). Como o topiramato é presumido sofrer reabsorção tubular significativa, não se sabe se essa experiência pode ser generalizada para todas as situações de comprometimento renal. É possível que muitas formas de doenças renais possam afetar diferencialmente a taxa de filtração glomerular e reabsorção tubular resultante no *clearance* do topiramato não previsto pelo *clearance* da creatinina. No geral, no entanto, o uso de metade da dose usual inicial e da dose de manutenção é recomendada em pacientes com comprometimento renal moderado ou severo.

Insuficiência hepática: indivíduos com comprometimento hepático podem ter reduzido o *clearance* do topiramato, o mecanismo provável dessa diminuição ainda não está bem estabelecido.

Idade, Gênero e Raça: as farmacocinéticas do topiramato em idosos (65 a 85 anos de idade, N=16) foram avaliadas em

estudo clínico controlado. A população com indivíduos mais velhos teve sua função renal diminuída (*clearance* da creatinina -20% comparados aos adultos jovens). Após dose oral única de 100 mg, a concentração plasmática máxima em idosos e adultos jovens foi alcançada em aproximadamente uma a duas horas. Refletindo a principal eliminação renal do topiramato, *clearance* renal e plasmático do topiramato foram reduzidos em 21% e 19%, respectivamente, em indivíduos idosos, comparados aos jovens. Similarmente, a meia-vida do topiramato foi mais longa (13%) nos idosos. O *clearance* do topiramato reduzido resultou numa concentração plasmática máxima (23%) e ASC (25%) ligeiramente mais altas nos idosos em relação ao observado nos indivíduos mais jovens. O *clearance* do topiramato é reduzido em idosos apenas na medida em que a função renal for reduzida. Como recomendado para todos os pacientes, o ajuste de dose pode ser indicado no paciente idoso quando o comprometimento da função renal for evidente (*clearance* da

creatinina $< 70 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Pode ser necessária a monitoração da função renal no idoso. O *clearance* do topiramato em adultos não é afetado pelo gênero ou raça.

Farmacocinética em crianças de até 12 anos de idade: a farmacocinética do topiramato em uso adjuvante é linear tanto em crianças como em adultos, com taxa de depuração independente da dose e concentrações plasmáticas de equilíbrio com aumentos proporcionais à dose. No entanto, crianças têm depuração mais elevada e meia-vida de eliminação mais curta. Conseqüentemente, concentrações plasmáticas de topiramato para a mesma dose em mg/kg podem ser menores em crianças comparadas às obtidas em adultos. Assim como em adultos, fármacos antiepilépticos indutores de enzimas hepáticas diminuem as concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio. As farmacocinéticas do topiramato foram avaliadas em pacientes com idades entre quatro e 17 anos recebendo um ou dois fármacos antiepilépticos. Os perfis farmacocinéticos foram

obtidos após uma semana com doses de 1, 3 e 9 mg/kg/d. O *clearance* foi independente da dose. Pacientes pediátricos têm *clearance* 50% mais alto e conseqüentemente meia-vida de eliminação mais curta do que a de adultos. Sendo assim, a concentração plasmática para a mesma dose/kg pode ser mais baixa em pacientes pediátricos comparados aos adultos. Como em adultos, antiepilépticos indutores das enzimas hepáticas reduzem as concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio do topiramato.

INDICAÇÕES

ÉGIDE é indicado no tratamento profilático da enxaqueca, em adultos. Como monoterapia tanto em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada, como em pacientes que recebiam terapia adjuvante e serão convertidos à monoterapia. Como adjuvante no tratamento de crises epilépticas parciais, com ou

sem generalização secundária e crises tônico-clônicas generalizadas primárias, em adultos e crianças.

Tratamento adjuvante das crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut, em adultos e crianças.

O uso do topiramato para o tratamento agudo da enxaqueca não foi estudado.

CONTRAINDICAÇÕES

ÉGIDE é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao topiramato ou a qualquer componente da fórmula. Não deve ser administrado durante a gravidez.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Descontinuação: deve ser gradativa para minimizar a possibilidade de crises epiléticas ou o aumento da frequência das crises nos pacientes com ou sem histórico de crises epiléticas ou epilepsia. Em estudos clínicos realizados, as doses

diárias em adultos foram reduzidas de 50-100 mg (epilépticos) e 25-50 mg (recebendo topiramato em intervalos semanais) a doses de até 100 mg/d para a profilaxia da enxaqueca. Em crianças, o topiramato foi gradualmente retirado num período de duas a oito semanas. Nas situações onde a retirada do topiramato é de recomendação médica, deve ser feita monitoração apropriada.

Insuficiência renal: pacientes com insuficiência renal moderada ou grave podem levar de 10 a 15 dias para atingir as concentrações plasmáticas de equilíbrio, comparados ao período de quatro a oito dias, observado nos pacientes com função renal normal. Em todos os pacientes, a titulação da dose deve ser orientada pelo resultado clínico, levando em consideração que os indivíduos portadores de insuficiência renal poderão necessitar de um tempo mais longo para alcançar o estado de equilíbrio a cada dose.

Hidratação: é importante a hidratação adequada durante o uso do topiramato para reduzir o risco de nefrolitíase. A hidratação apropriada antes e durante atividades como exercícios físicos ou exposição à temperaturas elevadas pode reduzir o risco de eventos adversos relacionados ao calor.

Transtornos do humor/depressão: foi observado aumento na incidência de transtornos do humor e depressão durante tratamento com topiramato.

Tentativa de suicídio: em estudos clínicos duplo-cegos com topiramato para as indicações já aprovadas, a ocorrência de tentativas de suicídio foi de 0,003 (13 eventos/3999 pacientes/ano) *versus* 0 (0 eventos/1430 pacientes/ano) em relação ao placebo. Foi relatado um caso de suicídio em paciente sob uso de topiramato com transtorno bipolar.

Nefrolitíase: alguns pacientes, principalmente aqueles com predisposição à nefrolitíase podem ter risco aumentado de formação de cálculo renal; e sinais e sintomas associados, como

cólica, dor renal, dor no flanco (lado superior direito ou esquerdo do abdômen e costas). Antecedentes de cálculo renal, histórico familiar de nefrolitíase e hipercalciúria são fatores de risco de nefrolitíase, mas não podem antecipar com certeza a formação de cálculo renal durante o tratamento com topiramato. Pode haver ainda um risco ainda maior de ocorrência de nefrolitíase se associados com outros medicamentos que também aumentam o risco de nefrolitíase.

Insuficiência hepática: o *clearance* do topiramato pode estar reduzido nesse grupo de pacientes, devendo ser administrado com cautela.

Miopia aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado secundário: foi relatada essa síndrome em pacientes sob uso do topiramato cujos sintomas incluem início agudo de redução da acuidade visual e/ou dor visual; achados oftalmológicos (incluindo miopia, redução da câmara anterior), hiperemia ocular (vermelhidão) e aumento da pressão intraocular; com ou

sem midríase. Essa síndrome pode estar associada à efusão supraciliar resultando no deslocamento do cristalino e da íris, com glaucoma agudo de ângulo fechado secundário. Os sintomas ocorrem caracteristicamente no primeiro mês após o início do tratamento com o topiramato. Em contraste ao glaucoma de ângulo fechado primário, que é raro em pessoas com menos de 40 anos de idade, o glaucoma agudo de ângulo fechado secundário associado ao topiramato foi reportado tanto em adultos como em crianças. O principal tratamento inclui a interrupção do tratamento com topiramato o mais rápido possível, conforme avaliação médica; e medidas apropriadas para redução da pressão intraocular. A pressão intraocular elevada de outra etiologia, se não for tratada, pode levar a sérias sequelas, incluindo a perda permanente da visão.

Efeitos metabólicos: acidose metabólica; hiperclóremia; hiato não aniônico (redução do bicarbonato sérico abaixo do intervalo de referência normal na ausência de alcalose respiratória) estão

associados ao tratamento com topiramato. Essa acidose metabólica é causada pela perda renal de bicarbonato devido ao efeito inibitório do topiramato na anidrase carbônica renal, redução que geralmente ocorre no início do tratamento, mas pode também ocorrer ao longo do tratamento. Essas reduções são usualmente leves a moderadas (diminuição média de 4 mEq/L em doses diárias de 400 mg em adultos e aproximadamente 6 mg/kg/d em pacientes pediátricos); raramente os pacientes podem experimentar reduções severas a valores abaixo de 10 mEq/L. Certas condições ou terapias que predisõem à acidose como doença renal, distúrbios respiratórios graves, "status epilepticus", diarreia, cirurgia, dieta cetogênica, ou alguns fármacos, podem ser aditivas aos efeitos do topiramato na redução do bicarbonato. Muitas manifestações de acidose metabólica crônica ou aguda podem incluir hiperventilação, sintomas não específicos como fadiga e anorexia, ou sequelas mais severas incluindo arritmias cardíacas

ou torpor. Acidose metabólica crônica não tratada pode aumentar o risco de nefrolitíase ou nefrocalcinose, e pode também resultar em osteomalácia e/ou osteoporose com o aumento de risco de fraturas. A acidose metabólica crônica pode reduzir as taxas de crescimento nos pacientes pediátricos. A redução na taxa de crescimento pode eventualmente diminuir o peso máximo atingido. O efeito do topiramato no crescimento e sequela relacionada aos ossos não foram sistematicamente investigados. É recomendada avaliação adequada, conforme as condições de base, incluindo níveis de bicarbonato sérico durante a terapia com o topiramato. Na ocorrência ou persistência de acidose, deve ser considerada a redução gradual da dose ou interrupção do topiramato.

Suplementação nutricional: em caso de perda de peso durante o tratamento com topiramato, deve ser considerada suplementação dietética ou aumento da ingestão de alimentos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar veículos: o topiramato age sobre o SNC podendo produzir sonolência, tontura ou outros sintomas relacionados. Embora sejam de intensidade leve ou moderada, podem ser potencialmente perigosas ao paciente na execução de tarefas que exijam atenção e concentração, como dirigir veículos ou operar máquinas, especialmente até que se conheça a reação individual do paciente ao fármaco.

Oligoidrose e hipertermia: a oligoidrose (transpiração reduzida) infreqüentemente resultando em hospitalização, foi reportada em associação ao topiramato. A transpiração reduzida e elevação da temperatura corporal acima do normal caracterizam esses casos. Muitos desses casos foram reportados após exposição às temperaturas ambientais elevadas. A maioria dos casos reportados incluiu crianças. Pacientes, especialmente pediátricos, tratados com topiramato devem ser estritamente monitorados para sinal de redução da transpiração e aumento

da temperatura corporal, especialmente em clima quente. É recomendada cautela quando da utilização concomitante com outros fármacos que podem predispor a distúrbios relacionados à temperatura corporal; esses podem incluir inibidores da anidrase carbônica, e outros fármacos com atividade anticolinérgica.

Eventos adversos neuropsiquiátricos cognitivos: a maioria dos eventos adversos frequentemente associados ao uso do topiramato foram relacionados ao SNC e observados tanto nos pacientes epiléticos como nos com enxaqueca. Em adultos, os mais frequentes foram classificados em três categorias: disfunção cognitiva relacionada (confusão, lentidão psicomotora, dificuldade com atenção/concentração, dificuldade com memória, problemas na fala ou linguagem); distúrbios psiquiátricos comportamentais (depressão, alteração de humor); sonolência ou fadiga. Efeitos adversos não específicos

adicionais do SNC em pacientes com epilepsia foram vertigem e ataxia.

Eventos adversos neuropsiquiátricos cognitivos em pacientes pediátricos: em estudos clínicos duplo-cegos em terapia adjuvante ou monoterapia, a incidência de efeitos adversos cognitivos neuropsiquiátricos nos pacientes pediátricos foi geralmente menor do que a observada em adultos. Estes efeitos incluíram lentificação psicomotora, dificuldade de atenção/concentração, desordens na fala e na linguagem. Os efeitos adversos neuropsiquiátricos mais frequentes durante a terapia adjuvante foram sonolência e fadiga. O efeito adverso neuropsiquiátrico mais frequentemente relatado na população pediátrica nos grupos de 50 mg/d e 400 mg/d durante a monoterapia foram cefaleia, tontura, anorexia e sonolência. Durante a terapia adjuvante, nenhum paciente descontinuou a terapia devido aos efeitos adversos. Na monoterapia um paciente pediátrico (2%) do grupo de 50 mg/d; sete pacientes

pediátricos (12%) do grupo de 400 mg/d interromperam o tratamento devido a efeitos adversos, sendo o mais comum a dificuldade de concentração/atenção (todos ocorreram no grupo de 400 mg/d).

Suicídio: a análise de 199 estudos placebos controlados com onze fármacos antiepilépticos diferentes revelaram um pequeno aumento no risco de suicídio desde a primeira semana até ao menos a 24^a semana após o início da terapia com o medicamento antiepiléptico.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia em pacientes abaixo de dois anos de idade não foram estabelecidas para o tratamento adjuvante de crises epiléticas de início parcial, crises tônico-clônicas primariamente generalizadas ou crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut. A segurança e a eficácia em pacientes abaixo de 10 anos de idade não foram estabelecidas para a monoterapia da epilepsia. A segurança e

eficácia na profilaxia de enxaqueca em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: **C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Estudos pré-clínicos conduzidos com topiramato em camundongos, ratos e coelhos demonstraram teratogenicidade. Em ratos, o topiramato atravessou a barreira placentária. Não foram conduzidos estudos com topiramato em mulheres grávidas, sendo recomendado seu uso somente após avaliação do risco/benefício devido ao risco potencial ao feto.

O topiramato é eliminado no leite de ratas, mas não foi avaliada a excreção do topiramato no leite humano através de estudos controlados. A observação em um número limitado de pacientes sugere uma extensa excreção do topiramato no leite. Como muitos fármacos são eliminados no leite humano, deve ser

decidido entre evitar a amamentação ou descontinuar o tratamento com o fármaco, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe. Durante experiência pós-comercialização, foram relatados casos de hipospadia em bebês do sexo masculino expostos ao topiramato no útero, com ou sem outros anticonvulsivantes; no entanto, não foi estabelecida uma relação causal com o topiramato.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

-Fármacos antiepilépticos (fenobarbital, primidona): não foi observada interação quando dessas coadministrações.

-fenitoína: o topiramato pode aumentar a concentração plasmática da fenitoína, possivelmente pela inibição de uma isoforma específica de uma enzima polimórfica CYP2C19, devendo ser dosado o nível plasmático da fenitoína em qualquer paciente que apresente sinais ou sintomas de toxicidade. Por outro lado, a fenitoína diminui a concentração

plasmática do topiramato, devendo ocorrer titulação da dose de topiramato quando a fenitoína for adicionada ou descontinuada ao tratamento.

-**carbamazepina:** a carbamazepina diminui a concentração plasmática do topiramato, devendo ocorrer titulação da dose de topiramato quando a carbamazepina for adicionada ou descontinuada ao tratamento.

-**lamotrigina:** num estudo de interação farmacocinética em pacientes epiléticos foi demonstrada que essa associação não apresenta efeito na concentração plasmática da lamotrigina no estado estacionário com doses de 100 a 400 mg/d de topiramato e a concentração plasmática do topiramato também não se altera durante ou após a retirada do tratamento com lamotrigina na dose média de 327 mg/d.

-**ácido valpróico:** tanto sua adição como retirada não produzem mudanças clinicamente significativas nas condições plasmáticas do topiramato, portanto, não necessita ajuste de

dose. Porém, essa coadministração foi associada à hiperamonemia com ou sem encefalopatia, nos pacientes com tolerância aos fármacos isoladamente. Na maioria dos casos, os sinais e sintomas cessaram com a descontinuação de um dos fármacos. Esse evento adverso não foi devido a uma interação farmacocinética, não foi estabelecida a associação entre esse evento com a terapia com o topiramato ou com o tratamento concomitante com outros antiepiléticos.

-**digoxina:** quando o topiramato for associado ou descontinuado em pacientes submetidos ao tratamento com digoxina, é recomendada atenção à monitoração rotineira e cuidadosa das concentrações séricas da digoxina.

-**Depressores do SNC/álcool:** pode ocorrer aumento da ação do topiramato quando dessa coadministração. Não é recomendado o uso concomitante com bebidas alcoólicas ou com outros medicamentos depressores do SNC.

-Anticoncepcionais orais: alguns estudos foram conduzidos em voluntárias sadias, porém, como a significância clínica dessas alterações não é conhecida, a possibilidade de redução da eficácia do contraceptivo e aumento no sangramento de escape deve ser considerada nas pacientes em uso concomitante de contraceptivos orais combinados e topiramato. As pacientes usuárias de contraceptivos orais devem ser alertadas para relatarem qualquer alteração de seus padrões menstruais, a eficácia contraceptiva pode ser reduzida mesmo na ausência de sangramento de escape.

-lítio: em voluntários saudáveis, foi observada uma redução de 18% para a ASC na exposição sistemática para o lítio durante coadministração com 200 mg/d de topiramato; já em pacientes com transtorno bipolar, a farmacocinética do lítio não foi afetada, mas foi observado aumento na exposição sistêmica de 26% para ASC após doses de topiramato de até 600 mg/d. Os

níveis de lítio devem ser monitorados quando dessa coadministração.

-risperidona: estudos de interação fármaco-fármaco conduzidos em condições de dose única e múltipla em voluntários saudáveis e em pacientes com transtorno bipolar atingiram resultados similares. Quando administrada concomitante com o topiramato nas doses escalonadas de 100, 250 e 400 mg/d houve uma redução da risperidona (administrada em doses de 1 a 6 mg/d) na exposição sistêmica (16 e 33% para ASC no estado de equilíbrio nas doses de 250 e 400 mg/d, respectivamente). Alterações mínimas na farmacocinética do total de partes ativas (risperidona mais 9-hidroxisperidona) e nenhuma para 9-hidroxisperidona foi observada. Não houve mudança clínica significativa na exposição sistêmica do total de partes ativas da risperidona ou do topiramato, portanto, essa interação não é provável de ter significância clínica.

-hidroclorotiazida: estudo de interação medicamentosa realizado em voluntários sadios com administração de hidroclorotiazida 25 mg/24h e topiramato 96 mg/12h indicaram que a C_{max} do topiramato aumentou 27% e a ASC 29% quando coadministrado à hidroclorotiazida, podendo requerer ajuste de dose do topiramato. A farmacocinética da hidroclorotiazida no estado estacionário não foi influenciada significativamente pela administração concomitante do topiramato. Também foi observada redução no potássio sérico quando da coadministração do topiramato e hidroclorotiazida.

-metformina: não está clara a significância clínica do efeito da metformina na farmacocinética do topiramato. Porém, quando o topiramato for administrado ou retirado em pacientes tratados com metformina, é recomendada monitoração rotineira para controle adequado do diabetes.

-pioglitazona: quando o topiramato for associado ao tratamento com pioglitazona ou a pioglitazona for associada ao

tratamento com topiramato, é recomendada atenção especial à rotina de monitoramento dos pacientes para controle adequado do estado diabético.

-**gliburida**: quando o topiramato for adicionado à terapia da gliburida ou a gliburida for adicionada à terapia do topiramato, é recomendada monitoração cuidadosa dos pacientes para controle adequado do estado de sua doença diabética.

-**Agentes que predisõem à nefrolitíase**: durante tratamento com topiramato, tais agentes deverão ser evitados para não aumentar o risco de formação de cálculo renal.

-**Estudos adicionais de interação medicamentosa farmacocinética**: o topiramato provoca aumento na C_{max} dos fármacos como amitriptilina (20%), haloperidol (31%), propranolol (17%) e flunarizina (16%) quando administrados concomitantemente e redução na C_{max} do diltiazem (25%). Da mesma maneira, o propranolol levou ao aumento na C_{max} e ASC

do topiramato (16% e 17%, respectivamente) e o diltiazem na ASC (20%).

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

A maioria dos eventos adversos mais comumente relatados nos estudos clínicos foi de intensidade leve a moderada e dose relacionadas, começaram tipicamente na fase de titulação e persistiram frequentemente na fase de manutenção. Uma rápida velocidade de titulação e uma elevada dose inicial foram associadas a uma maior incidência de eventos adversos que conduzem à descontinuação.

Estudos clínicos – tratamento adjuvante em epilepsia em adultos: como na maioria das vezes o topiramato é administrado em associação com outros agentes antiepilépticos, não é possível determinar qual das medicações ocasionou os eventuais efeitos adversos.

Reações adversas mais comuns: sonolência, tontura, nervosismo, ataxia, fadiga, distúrbios da fala, lentificação psicomotora, alterações da visão, dificuldade de memorização, confusão mental, parestesia, diplopia, anorexia, nistagmo, náusea, perda de peso, distúrbios da linguagem, dificuldade de concentração/atenção, depressão, dor abdominal, astenia, alterações do humor.

Reações observadas com menor frequência: alteração do paladar, agitação, problemas cognitivos, labilidade emocional, problemas de coordenação, marcha anormal, apatia, sintomas psicóticos/psicose, reação/comportamento agressivo, leucopenia e nefrolitíase.

Casos isolados sem relação causal estabelecida: eventos tromboembólicos.

Estudos clínicos – tratamento adjuvante em epilepsia em crianças

Reações adversas mais frequentes ($\geq 5\%$): sonolência, anorexia, fadiga, nervosismo, distúrbio da personalidade, dificuldade da concentração/atenção, reação agressiva, perda de peso, marcha anormal, alterações do humor, ataxia, sialorreia, náusea, dificuldade de memorização, hipercinesia, tontura, distúrbios da fala, parestesia.

Reações adversas menos frequentes: labilidade emocional, agitação, apatia, problemas cognitivos, lentificação psicomotora, confusão, alucinação, depressão, leucopenia.

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

Reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$), clinicamente relevantes em estudos duplo cegos:

Em adultos: parestesias, cefaleia, dificuldade de memória, tonturas, fadiga, sonolência, perda de peso, náusea e anorexia.

Em crianças: cefaleia, infecções de trato respiratório superior, diarreia, parestesias, distúrbios de humor, fadiga, sonolência, e anorexia.

Estudos clínicos – tratamento da enxaqueca

Reações adversas mais frequentes ($\geq 5\%$): fadiga, parestesia, tontura, hipoestesia, problemas na linguagem, náusea, diarreia, dispepsia, boca seca, perda de peso, anorexia, sonolência, dificuldade de memorização, dificuldade de concentração/atenção, insônia, ansiedade, variações do humor, depressão, perversão do paladar, visão anormal.

Experiência pós-comercialização e eventos observados durante estudos clínicos

As reações adversas foram classificadas conforme frequência (calculada por paciente-ano da exposição estimada) em “Muito comuns” ($\geq 1/10$); “Comuns” ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), “Incomuns”

($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), "Raras" ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e "Muito raras" ($< 1/10.000$), originadas dos relatórios espontâneos durante experiência pós-comercialização mundial com o topiramato, dividida por sistema corpóreo.

Relatos isolados de hepatite e insuficiência hepática ocorreram em pacientes em uso de múltiplos medicamentos e topiramato. Relatos isolados de erupções bolhosas e lesões em mucosas (incluindo eritema multiforme, pênfigo, síndrome de Stevens-Johnsons e necrólise epidérmica tóxica) também ocorreram. A maioria destes relatos ocorreu em pacientes em uso de outros medicamentos também associados a erupções bolhosas e lesões em mucosas. Oligoidria foi raramente relatada com o uso de topiramato. A maioria destes relatos ocorreu em crianças.

Gerais: comum: síncope. **Incomuns:** aumento abdominal, edema de face. **Raras:** fadiga, intolerância ao álcool. **Muito raras:** pirexia, sensação anormal e astenia.

Sistema nervoso autônomo: incomum: vasodilatação.

Cardiovasculares: incomuns: hipotensão, hipotensão postural, *angina pectoris*, bloqueio AV.

Vasculares (extracardíacas): incomuns: *flushing*, trombose venosa profunda, flebite. **Rara:** vasoespasmo.

Sangue e sistema linfático: comum: anemia. **Incomuns:** sangramento gengival, linfadenopatia, eosinofilia, linfopenia, granulocitopenia e embolismo pulmonar. **Raras:** depressão medular, pancitopenia e linfocitose. **Muito raras:** leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Metabolismo/metabólicas: incomuns: desidratação, hipocalcemia, aumento da fosfatase alcalina, hipocalcemia, hiperlipemia, hiperglicemia, xeroftalmia. **Raras:** anorexia, hipercloremia, hipernatremia, hiponatremia, hipocolesterolemia, hipofosfatemia, aumento de creatinina. **Muito raras:** acidose metabólica, diminuição do apetite, hiperamonemia.

Psiquiátricas: frequente: impotência. **Incomuns:** euforia, reação paranóide, delírios, paranóia, *delirium*, sonhos anormais.

Raras: depressão, agitação, sonolência, aumento da libido e reação maníaca. **Muito raras:** insônia, estado confusional, desordem psicótica, agressividade, alucinação, ideia suicida, tentativas e suicídio, transtorno expressivo de linguagem.

Sistema nervoso: incomuns: neuropatia, apraxia, hiperestesia, discinesia, disfonia, escotoma, ptose, distonia, defeitos do campo visual, encefalopatia, anormalidades no EEG.

Raras: parestesia, convulsão, dor de cabeça, lesão de neurônio motor superior, síndrome cerebelar, paresia da língua. **Muito raras:** desordem de discurso, disgeusia, amnésia, diminuição da memória, crise epiléptica associada à retirada do fármaco.

Visuais: comum: conjuntivite. **Incomuns:** acomodação anormal, fotofobia, estrabismo. **Raras:** distúrbio visual, visão embaçada, midríase, irite. **Muito raras:** miopia, glaucoma de ângulo fechado, dor ocular.

Gastrintestinais: incomuns: hemorroidas, estomatite, melena, gastrite, esofagite. **Raras:** náusea, edema de língua. **Muito raras:** diarreia, dor abdominal, vômito.

Musculoesqueléticas: comum: artralgia. **Incomum:** artrose.

Pele e tecido subcutâneo: incomuns: urticária, fotossensibilidade, alteração da textura do cabelo. **Raras:** alopecia, cloasma. **Muito rara:** *rash*.

Genitourinário: incomuns: ejaculação precoce, retenção urinária, dor renal, albuminúria, poliúria, oligúria. **Rara:** nefrolitíase.

Investigativas: rara: perda de peso.

Efeitos adversos reportados em prevalência maior que 1% (estudos controlados no tratamento de enxaqueca, n=1367): dor, dor torácica, reação alérgica, constipação, refluxo gastroesofágico, desordens dentárias, mialgia, epistaxe, sangramento intermenstrual, infecção, monilíase genital,

pneumonia, asma, *rash*, alopecia, dor ocular e dificuldade de acomodação visual

Exames laboratoriais: dados de estudos clínicos indicam que o topiramato foi associado a uma redução média de 4 mmol/L no nível de bicarbonato no sangue total (vide “Precauções e Advertências”). Efeitos adversos incomuns incluíram elevação de TGO e TGP.

POSOLOGIA

É recomendado o início do tratamento com uma dose baixa, tanto em adultos como em crianças, seguida de titulação até uma dose eficaz. ÉGIDE pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Tratamento adjuvante em epilepsia

Adultos e idosos (exceto com doença renal subjacente): dose mínima eficaz diária: 200 mg . Em geral, a dose diária

total varia de 200 mg a 400 mg, dividida em duas tomadas. Alguns pacientes necessitarão de doses maiores, sendo que a dose máxima diária é de 1600 mg. O tratamento deve ser iniciado com doses de 25 mg a 50 mg, administrados à noite, durante uma semana. Posteriormente, a dose deverá ser aumentada em intervalos de uma a duas semanas, de 25 a 50 mg e dividida em duas tomadas. A titulação das doses deve ser orientada pelos resultados clínicos. Alguns pacientes podem obter eficácia com uma dose única diária. Não é necessária a monitoração das concentrações plasmáticas do topiramato para otimização do tratamento. Raramente a coadministração com fenitoína exigirá ajuste de dose da fenitoína, para alcance de ótimos resultados clínicos; porém, a adição ou retirada da fenitoína ou da carbamazepina no tratamento coadjuvante com topiramato poderá necessitar de ajuste da dose do topiramato.

Uso em insuficiência renal: o topiramato é removido do plasma por hemodiálise, sendo necessária a administração de

uma dose complementar, aproximadamente a metade da dose diária, nos dias de hemodiálise. Essa dose pode ser dividida em duas tomadas, ao início e ao término da hemodiálise, e ajustada conforme características do equipamento de diálise utilizado.

Crianças: a dose total diária recomendada é de 5 a 9 mg/kg, dividida em duas tomadas. Para crianças que necessitem de doses inferiores a 25 mg/d de topiramato, este medicamento na forma de comprimidos não é apropriado.

Monoterapia em epilepsia: quando antiepilépticos utilizados concomitantemente são retirados a fim de manter o tratamento com o topiramato como monoterapia, devem ser considerados os possíveis efeitos sobre o controle das crises. Exceto por razões de segurança, nos quais deva ocorrer a retirada abrupta dos outros antiepilépticos, a descontinuação deve ser gradual com redução aproximada de um terço da dose a cada duas semanas. Quando são retirados fármacos indutores enzimáticos,

os níveis plasmáticos do topiramato aumentam, podendo ser necessária uma redução da dose de topiramato, se clinicamente indicado.

Adultos e idosos (sem doença renal subjacente): a titulação da dose deve ser iniciada com 25 mg, à noite, durante uma semana. Então, a dose deve ser aumentada em 25 mg ou 50 mg ao dia, em intervalos de uma a duas semanas, divididas em duas tomadas. Na incapacidade de tolerância do paciente ao esquema de titulação, podem ser usados aumentos menores ou intervalos mais longos entre os aumentos. A dose e a velocidade da titulação devem ser orientadas pelo resultado clínico. Dose alvo inicial: 100 mg/d. Dose máxima diária: 500 mg. Alguns pacientes com formas refratárias de epilepsia toleraram doses de 1000 mg/d de topiramato em monoterapia.

Crianças: a dose inicial varia de 0,5 a 1 mg/kg, à noite, durante uma semana. A seguir, a dose deve ser aumentada em 0,5 a 1 mg/kg/d a intervalos de uma a duas semanas, divididas

em duas tomadas. Na incapacidade de tolerância da criança ao esquema de titulação, podem ser usados aumentos menores ou intervalos mais longos entre os aumentos. A dose e a velocidade da titulação devem ser orientadas pelo resultado clínico. Dose alvo inicial: 3 a 6 mg/kg/d. Crianças com crises de início parcial de diagnóstico recente receberam doses de até 500 mg/d.

Enxaqueca: o tratamento deve ser iniciado com 25 mg à noite durante uma semana, depois aumentando em 25 mg/d uma vez por semana. Na incapacidade de tolerância do paciente ao esquema de titulação, intervalos maiores entre os ajustes de dose podem ser usados. A dose total de topiramato recomendada na profilaxia da enxaqueca é 100 mg/d, dividida em duas tomadas. Alguns pacientes podem se beneficiar de uma dose total diária de 50 mg, sendo que pacientes receberam dose total de até 200 mg/d. A dose e a velocidade de titulação devem ser orientadas pelo resultado clínico.

SUPERDOSAGEM

Foi relatada superdosagem com topiramato, os sinais e sintomas incluem convulsão, sonolência, distúrbio da fala, visão borrada, diplopia, atividade mental prejudicada, letargia, coordenação anormal, estupor, hipotensão, dor abdominal, agitação, vertigem, depressão. As consequências clínicas não foram graves na maioria dos casos, mas foram relatados óbitos após superdosagem com topiramato. A superdosagem pode resultar em acidose metabólica grave. Um paciente que ingeriu uma dose calculada em 96-110 g de topiramato foi hospitalizado em coma com duração de 20-24 horas seguido de recuperação total após três a quatro dias.

Tratamento: são indicadas medidas gerais de suporte e tentativa para remoção do fármaco não digerido do trato gastrointestinal através de lavagem gástrica ou utilização de carvão ativado. A hemodiálise é um método eficaz para a

retirada do topiramato do organismo, o paciente deve ser bem hidratado.

PACIENTES IDOSOS

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

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

MS nº 1.0033.0158.

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP
nº 25.125

Registrado por:
LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP
CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por:

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu – SP

Indústria brasileira

www.libbs.com.br

 08000-135044
libbs@libbs.com.br

Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.

EGI_v3_731147