

FACHINFORMATION

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Topiramat - 1 A Pharma® 25 mg Filmtabletten
Topiramat - 1 A Pharma® 50 mg Filmtabletten
Topiramat - 1 A Pharma® 100 mg Filmtabletten
Topiramat - 1 A Pharma® 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Topiramat - 1 A Pharma 25 mg
Jede Filmtablette enthält 25 mg Topiramat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 17,8 mg Lactose (als Monohydrat) und weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette.

Topiramat - 1 A Pharma 50 mg
Jede Filmtablette enthält 50 mg Topiramat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 35,6 mg Lactose (als Monohydrat) und weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette.

Topiramat - 1 A Pharma 100 mg
Jede Filmtablette enthält 100 mg Topiramat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 71,1 mg Lactose (als Monohydrat) und weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette.

Topiramat - 1 A Pharma 200 mg
Jede Filmtablette enthält 200 mg Topiramat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 142,2 mg Lactose (als Monohydrat) und weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Topiramat - 1 A Pharma 25 mg/- 100 mg
Weiße, runde, auf beiden Seiten glatte Filmtabletten.

Topiramat - 1 A Pharma 50 mg/- 200 mg
Gelbe, runde, auf beiden Seiten glatte Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahre mit fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundär generalisierten Anfällen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.

Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahre, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zur Behandlung von Anfällen, die mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom assoziiert sind.

Topiramat ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Topiramat ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Es wird empfohlen die Therapie mit einer geringen Dosis zu beginnen, gefolgt von einer Titration bis zur wirksamen Dosis. Dosis und Titrationsgeschwindigkeit sollten sich nach dem klinischen Ansprechen richten.

Es ist nicht notwendig die Topiramat-Plasmakonzentrationen zu überwachen, um die Therapie mit Topiramat - 1 A Pharma zu optimieren. In seltenen Fällen kann die Ergänzung von Topiramat zu Phenytoin eine Anpassung der Phenytoin-Dosis erfordern, um ein optimales klinisches Ergebnis zu erzielen. Die Ergänzung oder das Absetzen von Phenytoin und Carbamazepin als Zusatztherapie mit Topiramat kann eine Anpassung der Dosis von Topiramat - 1 A Pharma erfordern.

Bei Patienten mit oder ohne Anfälle oder Epilepsie in der Anamnese sollten antiepileptische Arzneimittel einschließlich Topiramat schrittweise abgesetzt werden, um das Potential für Krampfanfälle oder einen Anstieg der Anfallsfrequenz zu minimieren. In klinischen Studien wurden die Tagesdosen bei Erwachsenen mit Epilepsie in wöchentlichen Intervallen um 50-100 mg reduziert und um 25-50 mg bei Erwachsenen, die Topiramat in Dosen bis zu 100 mg/Tag zur Migräne-Prophylaxe erhielten. In klinischen Studien mit Kindern wurde Topiramat schrittweise über eine Dauer von 2-8 Wochen abgesetzt.

Monotherapie Epilepsie

Allgemein

Wenn begleitende Antiepileptika abgesetzt werden, um eine Monotherapie mit Topiramat zu erreichen, sind die Auswirkungen, die dies auf die Anfallskontrolle haben kann, in Erwägung zu ziehen. Sofern nicht Sicherheitsbedenken ein sofortiges Absetzen des begleitenden Antiepileptikums erfordern, wird ein schrittweises Ausschleichen in der Höhe von etwa einem Drittel der bislang verabreichten Antiepileptika-Dosis alle 2 Wochen empfohlen.

Wenn enzyminduzierende Arzneimittel abgesetzt werden, wird der Topiramat-Spiegel ansteigen. Wenn klinisch indiziert, kann eine Reduzierung der Topiramat-Dosis erforderlich sein.

Erwachsene

Die Dosierung und die Titration sollte sich nach dem klinischen Ansprechen richten. Die Titration sollte mit 25 mg abends über 1 Woche beginnen. Die Dosis sollte dann in 1- oder 2-wöchentlichen Intervallen in Schritten von 25 oder 50 mg/Tag, verteilt auf 2 Dosen, erhöht werden. Wenn der Patient das Titrationsschema nicht tolerieren kann, können kleinere Schritte oder längere Intervalle zwischen den Erhöhungen angewendet werden.

Die empfohlene initiale Zieldosis für die Topiramat-Monotherapie beträgt bei Erwachsenen 100-200 mg/Tag, verteilt auf 2 Dosen. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 500 mg/Tag verteilt auf 2 Dosen. Einige Patienten mit refraktären Formen der Epilepsie haben eine Topiramat-Monotherapie bei Dosen von 1.000 mg/Tag toleriert. Diese Dosisempfehlungen gelten für alle Erwachsenen einschließlich älterer Patienten bei Nicht-Vorliegen einer zugrunde liegenden Nierenerkrankung.

Pädiatrische Patienten (Kinder über 6 Jahre)

Die Dosierung und die Titrationsrate sollte sich nach dem klinischen Erfolg richten. Die Behandlung von Kindern über 6 Jahre sollte in der 1. Woche mit 0,5-1 mg/kg abends beginnen. Die Dosis sollte dann in 1- oder 2-wöchentlichen Intervallen in Schritten von 0,5-1 mg/kg/Tag, verteilt auf 2 Dosen, erhöht werden. Wenn das Kind das Titrationsschema nicht tolerieren kann, können kleinere Schritte oder längere Intervalle zwischen den Erhöhungen angewendet werden.

Abhängig vom klinischen Ansprechen liegt die empfohlene initiale Zieldosis für die Topiramat-Monotherapie bei Kindern über 6 Jahre im Bereich von 100 mg/Tag (dies entspricht 2,0 mg/kg/Tag bei 6-16-jährigen Kindern).

Zusatztherapie Epilepsie

(fokale epileptische Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung, primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle oder epileptische Anfälle, die mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom assoziiert sind)

Erwachsene

Die Therapie sollte mit 25-50 mg abends über 1 Woche beginnen. Die Anwendung geringerer initialer Dosen wurde berichtet, aber nicht systematisch untersucht. Anschließend sollte die Dosis in 1- oder 2-wöchentlichen Intervallen um 25-50 mg/Tag, verteilt auf 2 Dosen, gesteigert werden. Einige Patienten können eine Wirksamkeit bei 1-mal täglicher Dosierung erreichen.

In klinischen Studien zur Zusatztherapie waren 200 mg die niedrigste wirksame Dosis. Die übliche Tagesdosis beträgt 200-400 mg verteilt auf 2 Dosen.

Diese Dosisempfehlungen gelten für alle Erwachsenen einschließlich älterer Patienten bei Nicht-Vorliegen einer zugrunde liegenden Nierenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Patienten (Kinder ab 2 Jahre)

Die empfohlene Gesamttagesdosis von Topiramat als Zusatztherapie liegt ungefähr bei 5-9 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen. Die Titration sollte in der 1. Woche mit 25 mg (oder weniger, basierend auf einem Bereich von 1-3 mg/kg/Tag) abends beginnen. Die Dosis sollte dann in 1- oder 2-wöchentlichen Intervallen in Schritten von 1-3 mg/kg/Tag (verteilt auf 2 Dosen) erhöht werden, um ein optimales klinisches Ansprechen zu erreichen.

Tagesdosen bis zu 30 mg/kg/Tag wurden untersucht und im Allgemeinen gut toleriert.

Migräne

Erwachsene

Die empfohlene Gesamttagesdosis von Topiramat zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen beträgt 100 mg/Tag, verteilt auf 2 Dosen. Die Titration sollte mit 25 mg abends über 1 Woche beginnen. Die Dosis sollte in Schritten von 25 mg/Tag, verabreicht in 1-wöchentlichen Intervallen, erhöht werden. Wenn der Patient das Titrationsschema nicht tolerieren kann, können längere Intervalle zwischen den Dosisanpassungen angewendet werden. Einige Patienten können von einer Gesamttagesdosis von 50 mg/Tag profitieren. Patienten haben eine Gesamttagesdosis bis zu 200 mg/Tag erhalten. Diese Dosis kann für manche Patienten von Vorteil sein, dennoch wird wegen einer erhöhten Inzidenz an Nebenwirkungen zur Vorsicht geraten.

Pädiatrische Patienten

Aufgrund unzureichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wird Topiramat nicht für die Behandlung oder Prävention von Migräne bei Kindern empfohlen.

Allgemeine Dosierungsempfehlungen für Topiramat bei speziellen Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min) sollte Topiramat mit Vorsicht verabreicht werden, da die Plasmaclearance und die renale Clearance von Topiramat reduziert sind.

Personen mit bekannter Nierenfunktionsstörung können bei jeder Dosis eine längere Zeit zum Erreichen des Steady State benötigen. Eine Halbierung der üblichen Anfangs- und Erhaltungsdosis wird empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sollte an Hämodialyse-Tagen eine Supplementärdosis von Topiramat, die ungefähr der Hälfte der Tagesdosis entspricht, verabreicht werden, da Topiramat durch Hämodialyse aus dem Plasma entfernt wird. Die Supplementärdosis sollte in Teildosen zu Beginn und nach Beendigung der Hämodialyse verabreicht werden. Die Supplementärdosis kann, basierend auf den Eigenschaften des verwendeten Dialyse-Equipments, variieren (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung sollte Topiramat mit Vorsicht verabreicht werden, da die Clearance von Topiramat reduziert ist.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten erforderlich, vorausgesetzt, dass die Nierenfunktion intakt ist.

Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter

Die Behandlung mit Topiramat sollte von einem in der Behandlung von Epilepsie oder Migräne erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter sollten alternative Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Die Notwendigkeit einer Topiramat-Behandlung bei diesen Patientengruppen sollte mindestens einmal jährlich neu bewertet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.6).

Art der Anwendung

Topiramat - 1 A Pharma ist in Form von Filmtabletten und einer Hartkapselformulierung zum Einnehmen verfügbar. Es wird empfohlen, die Filmtabletten nicht zu teilen. Die Hartkapselformulierung ist für Patienten bestimmt, die Tabletten nicht schlucken können, z. B. Kinder und Ältere.

Topiramat - 1 A Pharma kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorbeugung von Migräne:

- Während der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.6).

Epilepsie:

- in der Schwangerschaft, es sei denn, es gibt keine geeignete alternative Behandlung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden. Die einzige Ausnahme ist eine Frau, für die es keine geeignete Alternative gibt, die aber eine Schwangerschaft plant und die umfassend über die Risiken der Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft informiert worden ist (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In Situationen, in denen ein schnelles Absetzen von Topiramat medizinisch erforderlich ist, wird eine geeignete Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Wie bei anderen Antiepileptika kann es bei Behandlung mit Topiramat bei manchen Patienten zu einer erhöhten Anfallshäufigkeit oder Auftreten neuer Arten von Krampfanfällen kommen. Dieses Phänomen kann die Folge von Überdosierung, verringerten Plasmakonzentrationen gleichzeitig verabreichter Antiepileptika, Fortschreiten der Erkrankung oder ein paradoxer Effekt sein.

Eine adäquate Flüssigkeitszufuhr während der Anwendung von Topiramat ist sehr wichtig. Die Flüssigkeitszufuhr kann das Risiko einer Nephrolithiasis reduzieren (siehe unten). Eine angemessene Flüssigkeitszufuhr vor und während Aktivitäten, wie z. B. körperlichen Aktivitäten oder Wärmeexposition, kann das Risiko von hitzebezogenen Nebenwirkungen reduzieren (siehe Abschnitt 4.8).

Oligohidrose

Oligohidrose (vermindertes Schwitzen) wurde in Verbindung mit der Anwendung von Topiramat berichtet. Vermindertes Schwitzen und Hyperthermie (Anstieg der Körpertemperatur) können insbesondere bei kleinen Kindern, die hohen Umgebungstemperaturen ausgesetzt sind, auftreten.

Schwangerschaftsverhütungsprogramm

Eine Anwendung von Topiramat während der Schwangerschaft kann zu schweren angeborenen Fehlbildungen und Wachstumsbeeinträchtigungen des Fötus führen.

Einige Daten deuten auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern hin, die Topiramat *in utero* ausgesetzt waren, während andere Daten nicht auf ein solches erhöhtes Risiko hinweisen (siehe Abschnitt 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter

Vor Beginn der Behandlung mit Topiramat bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Die Patientin muss vollständig aufgeklärt sein und die Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Topiramat während der Schwangerschaft verstehen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Dies schließt die Notwendigkeit einer Facharztkonsultation ein, wenn die Frau eine Schwangerschaft plant, um eine Umstellung auf eine alternative Behandlung zu besprechen bevor die Empfängnisverhütung abgesetzt wird, und eine umgehende Kontaktaufnahme mit einem Facharzt, wenn sie schwanger wird oder vermutet, schwanger zu sein.

Mädchen

Verschreibende Ärzte müssen sicherstellen, dass Eltern/Betreuer von Mädchen, die Topiramat einnehmen, die Notwendigkeit verstehen, einen Facharzt zu kontaktieren, sobald bei dem Mädchen die erste Regelblutung einsetzt. Zu diesem Zeitpunkt sollten die Patientin und die Eltern/Betreuer umfassend über die Risiken einer Topiramat-Exposition *in utero* und die Notwendigkeit einer hochwirksamen Empfängnisverhütung informiert werden, sobald dies relevant wird. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Topiramat-Therapie sollte neu bewertet und alternative Behandlungsoptionen sollten ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Schulungsmaterialien zu diesen Maßnahmen stehen Ärzten und Patientinnen (bzw. Eltern/Betreuern) zur Verfügung. Der Patientinnenleitfaden muss allen Frauen im gebärfähigen Alter, die Topiramat anwenden, sowie den Eltern/Betreuern von Mädchen ausgehändigt werden. Eine Patientenkarte liegt der Packung von Topiramat - 1 A Pharma bei.

Stimmungsschwankungen/Depression

Eine erhöhte Inzidenz von Stimmungsschwankungen und Depression wurde während der Topiramat-Behandlung beobachtet.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Topiramat nicht aus.

In doppelblinden klinischen Studien traten suizidbezogene Ereignisse (Suizidgedanken, Suizidversuche und Suizide) bei mit Topiramat behandelten Patienten mit einer Häufigkeit von 0,5 % (46 von 8.652 behandelten Patienten) und einer nahezu 3-mal höheren Inzidenz als bei den mit Placebo behandelten Patienten (0,2 %; 8 von 4.045 behandelten Patienten) auf.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Schwere Hautreaktionen

Bei Patienten, die Topiramat erhielten, wurde über schwerwiegende Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom [SJS] und toxische epidermale Nekrolyse [TEN]) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, die Patienten über die Anzeichen schwerwiegender Hautreaktionen zu informieren. Bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte die Anwendung von Topiramat abgebrochen werden.

Nephrolithiasis

Einige Patienten, besonders diejenigen mit einer Prädisposition zur Nephrolithiasis, können ein erhöhtes Risiko für Nierensteine und damit assoziierten Zeichen und Symptomen, wie z. B. Nierenkolik, Nierenschmerzen oder Flankenschmerzen, aufweisen.

Risikofaktoren für eine Nephrolithiasis schließen vorherige Nierensteine sowie Nephrolithiasis und Hyperkalzurie in der Familienanamnese (siehe unten - metabolische Azidose und Folgeerkrankungen) ein. Keiner dieser Risikofaktoren

kann verlässlich Nierensteine während der Topiramat-Behandlung prognostizieren. Des Weiteren können Patienten, die andere mit Nephrolithiasis assoziierte Arzneimittel einnehmen, ein erhöhtes Risiko aufweisen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min) sollte Topiramat mit Vorsicht verabreicht werden, da die Plasmaclearance und renale Clearance von Topiramat herabgesetzt ist. Für spezielle Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, siehe Abschnitt 4.2.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei hepatisch eingeschränkten Patienten sollte Topiramat mit Vorsicht verabreicht werden, da die Clearance von Topiramat reduziert sein kann.

Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom-Syndrom

Über ein Syndrom bestehend aus akuter Myopie assoziiert mit sekundärem Engwinkelglaukom wurde bei Patienten, die Topiramat erhielten, berichtet. Die Symptome beinhalten das akute Auftreten einer verminderten Sehschärfe und/oder Augenschmerzen. Ophthalmologische Befunde können einige oder alle der folgenden Symptome einschließen: Myopie, Mydriasis, eine Einengung der vorderen Augenkammer, okuläre Hyperämie (Rötung), Ablösung der Choroidea, Ablösung des retinalen Epithelpigmentes, makuläre Striae und einen erhöhten intraokulären Druck. Dieses Syndrom kann mit einem supraziliären Erguss assoziiert sein, der in einer Vorverlagerung der Linse und der Iris mit einem sekundären Engwinkelglaukom resultiert. Die Symptome treten üblicherweise im 1. Monat nach Beginn der Topiramat-Therapie auf. Im Gegensatz zu dem primären Engwinkelglaukom, das selten in einem Alter unter 40 Jahren auftritt, wurde das sekundäre, mit Topiramat assoziierte Engwinkelglaukom sowohl bei pädiatrischen Patienten als auch bei Erwachsenen berichtet. Die Behandlung umfasst das nach Ermessen des behandelnden Arztes schnellstmögliche Absetzen von Topiramat und geeignete Maßnahmen, um den intraokulären Druck zu reduzieren. Im Allgemeinen resultieren diese Maßnahmen in einem Abfall des intraokulären Druckes.

Erhöhter intraokulärer Druck jeglicher Ätiologie kann, falls unbehandelt geblieben, zu schweren Folgeerkrankungen einschließlich einem dauerhaften Sehverlust führen.

Es ist eine Entscheidung zu treffen, ob Patienten mit Augenerkrankungen in der Anamnese mit Topiramat behandelt werden sollen.

Gesichtsfeld-Ausfälle

Bei Patienten, die Topiramat erhielten, wurde über Gesichtsfeld-Ausfälle berichtet, die von einem erhöhten intraokulären Druck unabhängig waren. In klinischen Studien waren die meisten dieser Fälle nach Absetzen von Topiramat reversibel. Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung mit Topiramat Gesichtsfeld-Ausfälle auftreten, soll in Erwägung gezogen werden, das Arzneimittel abzusetzen.

Metabolische Azidose und Folgeerkrankungen

Die hyperchlorämische, metabolische Azidose ohne Anionenlücke (d. h. das Absinken des Serum-Bikarbonats unter den normalen Referenzbereich in Abwesenheit einer respiratorischen Alkalose) wird mit einer Topiramat-Behandlung in Verbindung gebracht. Dieses Absinken des Serum-Bikarbonats beruht auf der inhibitorischen Wirkung von Topiramat auf die renale Carboanhydrase. Im Allgemeinen tritt dieser Abfall des Bikarbonats zu Beginn der Behandlung auf, obwohl er zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten kann. Dieser Abfall ist in der Regel gering bis mäßig (durchschnittliches Absinken von 4 mmol/l bei Dosen von 100 mg/Tag oder darüber bei Erwachsenen bzw. von durchschnittlich 6 mg/kg/Tag bei pädiatrischen Patienten). Selten erlebten Patienten Abfälle auf Werte unter 10 mmol/l. Umstände oder Therapien, die eine Azidose prädisponieren (wie z. B. Nierenerkrankungen, schwere respiratorische Erkrankungen, Status epilepticus, Diarrhö, chirurgische Eingriffe, ketogene Diät oder bestimmte Arzneimittel) können additiv zu dem Bikarbonat-senkenden Effekt von Topiramat wirken.

Chronische, unbehandelte metabolische Azidose erhöht das Risiko einer Nephrolithiasis und Nephrokalzinose und kann möglicherweise zu Osteopenie führen (siehe oben - Nephrolithiasis).

Chronische metabolische Azidose bei pädiatrischen Patienten kann die Wachstumsraten reduzieren. Die Auswirkungen von Topiramat auf knochenbezogene Folgeerkrankungen wurden nicht systematisch bei erwachsenen Patienten untersucht. Bei pädiatrischen Patienten von 6 bis 15 Jahren wurde eine einjährige, offene Studie durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1).

Abhängig von den zugrunde liegenden Umständen, wird unter der Topiramat-Behandlung eine geeignete Bewertung einschließlich des Serum-Bikarbonat-Spiegels empfohlen. Wenn Anzeichen oder Symptome auftreten (z. B. Kussmaul-Atmung, Dyspnoe, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, übermäßige Müdigkeit, Tachykardie oder Arrhythmie), die auf eine metabolische Azidose hinweisen, wird die Bestimmung des Serum-Bikarbonat-Spiegels empfohlen. Wenn sich eine metabolische Azidose entwickelt und persistiert, sollte in Erwägung gezogen werden, die Dosis zu reduzieren oder Topiramat abzusetzen (durch schrittweise Dosisreduktion).

Bei Patienten mit Voraussetzungen oder Behandlungen, die ein Risiko für das Auftreten einer metabolischen Azidose darstellen, sollte Topiramat mit Vorsicht angewandt werden.

Beeinträchtigung der kognitiven Funktion

Eine kognitive Beeinträchtigung bei einer Epilepsie ist multifaktoriell und kann durch die zugrunde liegende Krankheitsursache, durch die Epilepsie oder durch die antiepileptische Behandlung verursacht werden. Es gab Berichte in der Literatur über die Beeinträchtigung der kognitiven Funktion bei Erwachsenen unter einer Topiramat-Behandlung, die eine Reduktion der Dosierung oder eine Beendigung der Behandlung erforderte. Studien hinsichtlich der Auswirkung auf die Kognition bei Kindern, die mit Topiramat behandelt wurden, sind jedoch unzureichend und der Einfluss des Wirkstoffes diesbezüglich muss noch geklärt werden.

Hyperammonämie und Enzephalopathie

Über Hyperammonämie mit oder ohne Enzephalopathie wurde im Zusammenhang mit einer Topiramat-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für eine Hyperammonämie unter Topiramat scheint dosisabhängig zu sein. Über eine Hyperammonämie wurde häufiger berichtet, wenn Topiramat zusammen mit Valproinsäure eingenommen wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, die eine nicht zu erklärende Lethargie oder Veränderungen des mentalen Zustands im Zusammenhang mit einer Topiramat-Monotherapie oder -Zusatztherapie entwickeln, wird empfohlen, eine hyperammonämische Enzephalopathie in Betracht zu ziehen und die Ammoniakspiegel zu messen.

Nahrungsergänzung

Manche Patienten können während der Behandlung mit Topiramat einen Gewichtsverlust erleiden. Es wird empfohlen, dass Patienten unter der Behandlung mit Topiramat auf Gewichtsverlust kontrolliert werden sollten. Eine diätetische Ergänzung oder gesteigerte Nahrungsaufnahme können erwogen werden, wenn der Patient unter Topiramat Gewicht verliert.

Topiramat – 1 A Pharma enthält Lactose und Natrium

Topiramat – 1 A Pharma enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Topiramat – 1 A Pharma nicht einnehmen.

Topiramat – 1 A Pharma enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von Topiramat auf andere Antiepileptika

Der Zusatz von Topiramat zu anderen Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Primidon) hat keine Auswirkung auf deren Steady-State-Plasmakonzentrationen, außer bei vereinzelt Patienten, bei denen der Zusatz von Topiramat zu Phenytoin in einem Anstieg der Plasmakonzentration von Phenytoin resultieren kann. Dies ist möglicherweise auf die Inhibition eines spezifischen polymorphen Isoenzym zurückzuführen (CYP2C19). Als Konsequenz sollen die Phenytoin-Spiegel bei jedem Patienten unter Phenytoin, der klinische Zeichen oder Symptome von Toxizität aufweist, überwacht werden.

Eine pharmakokinetische Wechselwirkungsstudie bei Patienten mit Epilepsie deutet darauf hin, dass die Zugabe von Topiramat zu Lamotrigin bei Topiramat-Dosen von 100-400 mg/Tag keine Auswirkung auf die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Lamotrigin hat. Des Weiteren gab es keine Änderung in der Steady-State-Plasmakonzentration von Topiramat während oder nach Absetzen der Lamotrigin Behandlung (mittlere Dosis von 327 mg/Tag).

Topiramat hemmt das Enzym CYP2C19 und kann mit anderen Substanzen interferieren, die durch dieses Enzym metabolisiert werden (z. B. Diazepam, Imipramin, Moclobemid, Proguanil, Omeprazol).

Auswirkungen anderer Antiepileptika auf Topiramat

Phenytoin und Carbamazepin reduzieren die Plasmakonzentration von Topiramat. Die Zugabe oder das Absetzen von Phenytoin oder Carbamazepin zur Topiramat-Therapie kann eine Anpassung der Dosierung der Letzteren erfordern. Dies sollte durch Titration bis zur klinischen Wirksamkeit erfolgen. Die Zugabe oder das Absetzen von Valproinsäure bewirkt keine signifikanten klinischen Änderungen in den Plasmakonzentrationen von Topiramat und rechtfertigt daher keine Anpassung der Dosierung von Topiramat. Diese Wechselwirkungen sind nachfolgend zusammengefasst.

<u>begleitend verabreichtes AED</u>	<u>AED-Konzentration</u>	<u>Topiramat-Konzentration</u>
Phenytoin	↔**	↓
Carbamazepin	↔	↓
Valproinsäure	↔	↔
Lamotrigin	↔	↔
Phenobarbital	↔	n.u.
Primidon	↔	n.u.
↔ = keine Auswirkung auf die Plasmakonzentration (≤ 15 % Änderung) ** = Plasmakonzentration erhöht bei einzelnen Patienten ↓ = Abnahme der Plasmakonzentration n.u. = nicht untersucht AED = Antiepileptikum		

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

Digoxin

In einer Einzeldosisstudie sank die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) des Serumdigoxins um 12 % aufgrund der begleitenden Verabreichung von Topiramat. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung konnte nicht festgestellt werden. Wenn Topiramat bei Patienten unter einer Digoxin-Therapie hinzugegeben oder abgesetzt wird, sollte die routinemäßige Überwachung des Serum-Digoxins sorgfältig durchgeführt werden.

Zentraldämpfende Arzneimittel

Die gleichzeitige Verabreichung von Topiramat und Alkohol oder anderen zentraldämpfenden (ZNS) Arzneimitteln wurde nicht in klinischen Studien bewertet. Es wird empfohlen, dass Topiramat nicht gleichzeitig mit Alkohol oder anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln angewendet wird.

Johanniskraut (Hypericum perforatum)

Bei der gleichzeitigen Einnahme von Topiramat und Johanniskraut besteht die Gefahr von reduzierten Plasmaspiegeln und folglich einer verringerten Wirksamkeit. Diese mögliche Wechselwirkung wurde bisher in keiner klinischen Studie untersucht.

Systemische hormonelle Kontrazeptiva

In einer pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudie an gesunden Probanden bei gleichzeitiger Gabe eines oralen kontrazeptiven Kombinationspräparates, das 1 mg Norethisteron (NET) und 35 µg Ethinylestradiol (EE) enthielt, wurde Topiramat, in einer Dosierung von 50-200 mg/Tag, und keiner Verabreichung anderer Arzneimittel, nicht in Zusammenhang mit einer statistisch signifikanten Änderung der mittleren Exposition (AUC) für beide Inhaltsstoffe des oralen Kontrazeptivums gebracht. In einer anderen Studie, war die Exposition von EE bei Dosen von 200, 400 und 800 mg/Tag statistisch signifikant vermindert (18 %, 21 % bzw. 30 %), wenn Topiramat als Zusatztherapie bei Patienten, die Valproinsäure einnehmen, gegeben wurde. In beiden Studien beeinflusste Topiramat (50-200 mg/Tag bei gesunden Probanden und 200-800 mg/Tag bei Epilepsiepatienten) die Exposition von NET nicht signifikant. Obwohl eine dosisabhängige Verminderung der EE-Exposition bei Dosen zwischen 200-800 mg/Tag (bei Epilepsiepatienten) auftrat, gab es keine dosisabhängige signifikante Änderung in der EE-Exposition bei Dosen von 50-200 mg/Tag bei gesunden Probanden. Die klinische Signifikanz der beobachteten Änderungen ist nicht bekannt. Die Möglichkeit einer verminderten kontrazeptiven Wirksamkeit und verstärkter Durchbruchblutungen sollte bei Patientinnen, die systemische hormonelle Kontrazeptiva mit Topiramat einnehmen, berücksichtigt werden. Patientinnen sollten aufgefordert werden, jede Veränderung ihrer Regelblutung zu melden. Die kontrazeptive Wirksamkeit kann auch ohne Durchbruchblutung verringert sein. Frauen, die systemische hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten darauf hingewiesen werden, zusätzlich auch eine Barrieremethode anzuwenden.

Lithium

Bei gesunden Probanden wurde eine Reduktion der systemischen Lithium-Exposition (18 % der AUC) während der gleichzeitigen Verabreichung von Topiramat 200 mg/Tag beobachtet. Bei Patienten mit bipolaren Störungen, wurde die Pharmakokinetik von Lithium während der Behandlung mit Topiramat bei Dosen von 200 mg/Tag nicht beeinflusst; jedoch wurde ein Anstieg in der systemischen Exposition (26 % der AUC) nach Topiramat-Dosen bis zu 600 mg/Tag beobachtet. Die Lithium-Spiegel sollten bei gleichzeitiger Gabe mit Topiramat überwacht werden.

Risperidon

Arzneimittelwechselwirkungsstudien, die unter Einzeldosisbedingungen bei gesunden Probanden und unter Mehrfachdosisbedingungen bei Patienten mit bipolaren Störungen durchgeführt wurden, führten zu ähnlichen Ergebnissen. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Topiramat bei ansteigenden Dosen von 100, 250 und 400 mg/Tag, ergab sich eine Reduktion der systemischen Exposition (16 % und 33 % der Steady-State-AUC bei Dosen von jeweils 250 und 400 mg/Tag) von Risperidon (verabreicht bei Dosen im Bereich von 1-6 mg/Tag). Die Unterschiede in der AUC der aktiven Gesamtfraktion zwischen der Behandlung mit Risperidon allein und der Kombinationsbehandlung mit Topiramat waren jedoch statistisch nicht signifikant. Minimale Änderungen wurden in der Pharmakokinetik der gesamten aktiven Fraktion (Risperidon plus 9-Hydroxyrisperidon) und keine Änderungen für 9-Hydroxyrisperidon beobachtet. Es gab keine signifikanten Änderungen in der systemischen Exposition der gesamten aktiven Fraktion von Risperidon oder von Topiramat. Wenn zu einer bestehenden Behandlung mit Risperidon (1-6 mg/Tag) zusätzlich Topiramat gegeben wurde, wurde häufiger über unerwünschte Ereignisse berichtet als vor der Topiramat-Einleitung (250-400 mg/Tag) (entsprechend 90 % und 54 %). Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse nach Topiramat-Einleitung, wenn es zusätzlich zu einer Risperidon-Behandlung gegeben wurde, waren: Somnolenz (27 % und 12 %), Parästhesie (22 % und 0 %) und Übelkeit (18 % und 9 %).

Hydrochlorothiazid (HCTZ)

Eine Arzneimittelwechselwirkungsstudie, die bei gesunden Probanden durchgeführt wurde, bewertete die Steady-State-Pharmakokinetik von HCTZ (25 mg alle 24 h) und Topiramat (96 mg alle 12 h), wenn diese allein oder gemeinsam verabreicht wurden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Topiramat- C_{max} um 27 % anstieg und die -AUC um 29 % anstieg, wenn HCTZ zu Topiramat gegeben wurde. Die klinische Bedeutung dieser Änderung ist unbekannt. Die Zugabe von HCTZ zur Topiramat-Therapie kann eine Anpassung der Topiramat-Dosis erfordern. Die Pharmakokinetik von HCTZ im Steady State wurde durch die gleichzeitige Verabreichung von Topiramat nicht signifikant beeinflusst. Klinische Laborergebnisse zeigen einen Abfall des Serumkaliums nach Topiramat- oder HCTZ-Verabreichung, der höher war, wenn HCTZ und Topiramat in Kombination verabreicht wurden.

Metformin

Eine Arzneimittelwechselwirkungsstudie, die bei gesunden Probanden durchgeführt wurde, bewertete die Steady-State-Pharmakokinetik von Metformin und Topiramat im Plasma, wenn Metformin allein gegeben wurde und wenn Metformin und Topiramat gleichzeitig gegeben wurden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die mittlere C_{max} und die mittlere $AUC_{0-12\text{ h}}$ von Metformin um 18 % bzw. 25 % anstiegen, während die mittlere CL/F um 20 % abfiel, wenn Metformin mit Topiramat verabreicht wurde. Topiramat beeinflusste nicht die t_{max} von Metformin. Die klinische Bedeutung des Effektes von Topiramat auf die Pharmakokinetik von Metformin ist unklar. Die orale Plasmaclearance von Topiramat scheint reduziert zu sein, wenn es mit Metformin verabreicht wird. Das Ausmaß der Änderung der Clearance ist nicht bekannt. Die klinische Bedeutung des Effektes von Metformin auf die Pharmakokinetik von Topiramat ist unklar.

Wenn Topiramat bei Patienten unter einer Metformin-Therapie hinzugegeben oder abgesetzt wird, sollte besonderes Augenmerk auf die Routineüberwachung für eine adäquate Kontrolle von deren diabetischer Erkrankung gelegt werden.

Pioglitazon

Eine Arzneimittelwechselwirkungsstudie, die bei gesunden Probanden durchgeführt wurde, bewertete die Steady-State-Pharmakokinetik von Topiramat und Pioglitazon, wenn diese allein oder gemeinsam verabreicht wurden. Eine 15 % Verminderung der $AUC_{t,ss}$ von Pioglitazon ohne Änderung der $C_{max,ss}$ wurde beobachtet. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant. Des Weiteren wurde eine 13 % und 16 % Verminderung der $C_{max,ss}$ bzw. der $AUC_{t,ss}$ sowohl des aktiven Hydroxy-Metaboliten als auch eine 60 % Verminderung der $C_{max,ss}$ und der $AUC_{t,ss}$ des aktiven Keto-Metaboliten beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Wenn Topiramat zur Pioglitazon-Therapie hinzugegeben oder Pioglitazon zur Topiramat-Therapie hinzugegeben wird, sollte besonderes Augenmerk auf die Routineüberwachung von Patienten zur adäquaten Kontrolle ihrer diabetischen Erkrankung gelegt werden.

Glibenclamid

Eine Arzneimittelwechselwirkungsstudie, die bei Patienten mit Typ-2-Diabetes durchgeführt wurde, bewertete die Steady-State-Pharmakokinetik von Glibenclamid (5 mg/Tag) allein und gemeinsam mit Topiramat (150 mg/Tag). Es ergab sich eine 25 % Reduktion der Glibenclamid-AUC₂₄ während der Topiramat-Verabreichung. Die systemische Exposition der aktiven Metaboliten, 4-trans-Hydroxy-Glibenclamid (M1) und 3-cis-Hydroxy-Glibenclamid (M2), wurde um 13 % bzw. 15 % reduziert. Die Pharmakokinetik von Topiramat im Steady State wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Glibenclamid nicht beeinflusst.

Wenn Topiramat zur Glibenclamid-Therapie hinzugegeben oder Glibenclamid zur Topiramat-Therapie hinzugegeben wird, sollte besonderes Augenmerk auf die Routineüberwachung von Patienten zur adäquaten Kontrolle ihrer diabetischen Erkrankung gelegt werden.

Weitere Arten von Wechselwirkungen

Arzneimittel, die für eine Nephrolithiasis prädisponieren

Topiramat kann das Risiko für eine Nephrolithiasis erhöhen, wenn es begleitend mit anderen Substanzen angewendet wird, die eine Nephrolithiasis prädisponieren. Während der Einnahme von Topiramat sollten solche Substanzen vermieden werden, da sie eine physiologische Umgebung erzeugen können, die das Risiko der Bildung von Nierensteinen erhöht.

Valproinsäure

Die gleichzeitige Anwendung von Topiramat und Valproinsäure wurde mit einer Hyperammonämie mit oder ohne Enzephalopathie bei Patienten, die eines der beiden Arzneimittel alleine toleriert haben, in Verbindung gebracht. In den meisten Fällen klingen die Symptome und Anzeichen mit dem Absetzen eines der beiden Arzneimittel ab (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Diese Nebenwirkung beruht nicht auf einer pharmakokinetischen Interaktion.

Hypothermie, definiert als ein unwillkürliches Sinken der Körpertemperatur auf $< 35^{\circ}\text{C}$, wurde im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Topiramat und Valproinsäure, sowohl in Verbindung mit als auch ohne Hyperammonämie, berichtet. Dieses unerwünschte Ereignis bei Patienten, die gleichzeitig Topiramat und Valproinsäure einnehmen, kann nach Beginn der Behandlung mit Topiramat oder nach Erhöhung der Tagesdosis von Topiramat auftreten.

Warfarin

Bei mit Topiramat in Kombination mit Warfarin behandelten Patienten wurde eine verkürzte Prothrombinzeit (PT)/International Normalized Ratio (INR) berichtet. Daher sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit Topiramat und Warfarin behandelt werden, die INR sorgfältig überwacht werden.

Weitere pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungsstudien

Es wurden klinische Studien durchgeführt, um das Potential pharmakokinetischer Wechselwirkungen zwischen Topiramat und anderen Substanzen abzuschätzen. Die Änderungen der C_{max} oder AUC sind als ein Ergebnis dieser Wechselwirkungen nachfolgend zusammengefasst. Die 2. Spalte (Konzentration der Begleitmedikation) beschreibt, was mit der Konzentration der Begleitmedikation, die in der 1. Spalte aufgelistet ist, passiert, wenn Topiramat hinzugegeben wird. Die 3. Spalte (Topiramat-Konzentration) beschreibt, wie die gleichzeitige Verabreichung des Wirkstoffes, der in der 1. Spalte aufgelistet ist, die Konzentration von Topiramat verändert.

Zusammenfassung der Ergebnisse zusätzlicher klinischer pharmakokinetischer Wechselwirkungsstudien		
Begleitmedikation	Konzentration der Begleitmedikation ^a	Topiramat-Konzentration ^a
Amitriptylin	↔ 20 % Erhöhung der C _{max} und der AUC des Nortriptylin-Metaboliten	n.u.
Dihydroergotamin (oral und subkutan)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31 % Erhöhung der AUC des reduzierten Metaboliten	n.u.
Propranolol	↔ 17 % Erhöhung der C _{max} von 4-OH Propranolol (TPM 50 mg alle 12 Stunden)	9 % und 16 % Erhöhung der C _{max} , 9 % und 17 % Erhöhung der AUC (40 und 80 mg Propranolol entsprechend alle 12 Stunden)
Sumatriptan (oral und subkutan)	↔	n.u.
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25 % Verminderung der AUC von Diltiazem, 18 % Verminderung von DEA* und ↔ von DEM*	20 % Erhöhung der AUC
Venlafaxin	↔	↔
Flunarizin	16 % Erhöhung der AUC (TPM 50 mg alle 12 Stunden) ^b	↔
^a Die %-Werte sind die Änderungen in der mittleren C _{max} oder AUC unter der Behandlung in Bezug auf Monotherapie ↔ kein Effekt auf die C _{max} und AUC (≤ 15 % Änderung) der Vorgängersubstanz n.u. nicht untersucht *DEA Desacetyldiltiazem, DEM = N-Demethyl-Diltiazem ^b Die Flunarizin AUC stieg um 14 % bei Personen, die Flunarizin allein einnahmen. Die Erhöhung in der Exposition kann einer Akkumulation während des Erreichens des Steady State zugeschrieben werden.		

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Risiko im Zusammenhang mit Epilepsie und Antiepileptika im Allgemeinen

Frauen im gebärfähigen Alter, insbesondere Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder schwanger sind, sollten fachärztlich über die potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden, die sowohl durch Krampfanfälle als auch durch eine antiepileptische Behandlung verursacht werden. Die Notwendigkeit einer antiepileptischen Behandlung sollte überprüft werden, wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant. Bei Frauen, die wegen Epilepsie behandelt werden, sollte ein plötzliches Absetzen der antiepileptischen Therapie vermieden werden, da dies zu Durchbruchanfällen führen kann, die schwerwiegende Folgen für die Frau und den Fötus haben können. Es sollte möglichst eine Monotherapie bevorzugt werden, da eine gleichzeitige Therapie mit mehreren Antiepileptika, abhängig von den assoziierten Antiepileptika, mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden sein könnte als eine Monotherapie.

Risiko im Zusammenhang mit Topiramat

Topiramat ist bei Mäusen, Ratten und Kaninchen teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Bei Ratten passiert Topiramat die Plazentaschranke.

Beim Menschen passiert Topiramat die Plazenta; im Nabelschnurblut und im mütterlichen Blut wurden ähnliche Konzentrationen beschrieben.

Klinische Daten aus Schwangerschaftsregistern deuten darauf hin, dass Säuglinge, die *in utero* einer Topiramat-Monotherapie ausgesetzt waren, folgende Symptome aufweisen:

Schwere angeborene Fehlbildung und Wachstumsbeeinträchtigungen des Fötus

- Ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen (vor allem für Lippenpalte/Gaumenspalte, Hypospadien und Anomalien, die verschiedene Körpersysteme einschließen) nach der Exposition im ersten Trimester. Das nordamerikanische Schwangerschaftsregister für Antiepileptika (*North American Antiepileptic Drug Pregnancy Register*) zeigte für die Monotherapie mit Topiramat eine etwa 3-fach höhere Prävalenz für schwere angeborene Fehlbildungen (4,3 %) im Vergleich zu einer Referenzgruppe, die keine Antiepileptika eingenommen hat (1,4 %). Daten aus einer bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudie aus den nordeuropäischen Ländern zeigten eine etwa 2- bis 3-fach höhere Prävalenz schwerer angeborener Fehlbildungen (bis zu 9,5 %) im Vergleich zu einer Referenzgruppe, die keine Antiepileptika eingenommen hat (3,0 %). Des Weiteren weisen die Daten aus anderen Studien darauf hin, dass, verglichen mit einer Monotherapie, die Anwendung von Antiepileptika in einer Kombinationstherapie mit einem erhöhten Risiko für teratogene Effekte verbunden ist. Berichten zufolge ist das Risiko dosisabhängig; die Effekte wurden bei allen Dosen beobachtet. Bei mit Topiramat behandelten Frauen, die ein Kind mit einer angeborenen Fehlbildung zur Welt gebracht haben, scheint ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen in späteren Schwangerschaften bei Topiramat-Exposition zu bestehen.
- Eine höhere Prävalenz für ein geringeres Geburtsgewicht (< 2.500 Gramm) verglichen mit der Referenzgruppe.
- Eine erhöhte Prävalenz für zu kleine Neugeborene bezogen auf ihr Gestationsalter (SGA, Small for Gestational Age; definiert als Geburtsgewicht unter dem 10. Perzentil nach Berichtigung gemäß des Gestationsalters und stratifiziert nach Geschlecht). Das nordamerikanische Schwangerschaftsregister für Antiepileptika (*North American Antiepileptic Drug Pregnancy Register*) zeigte ein SGA-Risiko von 18 % bei Kindern von Frauen, die Topiramat erhielten, verglichen mit 5 % bei Kindern von Frauen ohne Epilepsie, die keine Antiepileptika erhielten. Die langfristigen Folgen der SGA-Befunde konnten nicht bestimmt werden.

Neurologische Entwicklungsstörungen

- Daten aus zwei bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudien, die weitgehend mit demselben Datensatz aus den nordeuropäischen Ländern durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass die Prävalenz von Autismus-Spektrum-Störungen, geistiger Behinderung oder Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei fast 300 Kindern von Müttern mit Epilepsie, die während der Schwangerschaft Topiramat ausgesetzt waren, 2- bis 3-fach höher ist, als bei Kindern von Müttern mit Epilepsie, die keinem Antiepileptikum ausgesetzt waren. Eine dritte Beobachtungsstudie aus den USA ergab keinen Hinweis auf eine erhöhte kumulative Inzidenz dieser Endpunkte bis zum Alter von 8 Jahren bei etwa 1.000 Kindern von Müttern mit Epilepsie, die während der Schwangerschaft Topiramat ausgesetzt waren, im Vergleich zu Kindern von Müttern mit Epilepsie, die keinem Antiepileptikum ausgesetzt waren.

Indikation Epilepsie

- Topiramat ist in der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es gibt keine geeignete alternative Behandlung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
- Die Frau muss umfassend über die Risiken der Anwendung von Topiramat während der Schwangerschaft aufgeklärt werden und diese verstehen. Dazu gehört auch die Diskussion über die Risiken einer unkontrollierten Epilepsie für die Schwangerschaft.
- Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant, sollte versucht werden, auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen, bevor die Empfängnisverhütung abgesetzt wird.
- Wenn eine Frau während der Behandlung mit Topiramat schwanger wird, sollte sie umgehend an einen Facharzt überwiesen werden, um die Behandlung mit Topiramat neu zu bewerten und alternative Behandlungsoptionen in Erwägung zu ziehen.
- Wenn Topiramat während der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Patientin zur Beurteilung und Beratung bezüglich der exponierten Schwangerschaft an einen Facharzt überwiesen werden. Es sollte eine sorgfältige pränatale Überwachung durchgeführt werden.

Indikation Vorbeugung von Migräne

Topiramat ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Frauen im gebärfähigen Alter (alle Indikationen)

Topiramat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert. Die einzige Ausnahme ist eine Frau mit Epilepsie, für die es keine geeignete Alternative gibt, die aber eine Schwangerschaft plant und die umfassend über die Risiken einer Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft informiert worden ist (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.6).

Mindestens eine hochwirksame Verhütungsmethode (wie ein intrauterines System) oder zwei sich ergänzende Verhütungsmethoden einschließlich einer Barrieremethode sollten während der Behandlung und für mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Topiramat - 1 A Pharma angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollten alternative Therapieoptionen in Betracht gezogen werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Topiramat bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Die Patientin muss vollständig aufgeklärt werden und die Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Topiramat während der Schwangerschaft verstehen. Dies schließt die Notwendigkeit ein, einen Facharzt zu konsultieren, wenn die Frau eine Schwangerschaft plant, und diesen sofort zu kontaktieren, wenn sie schwanger wird oder glaubt, schwanger zu sein und Topiramat einnimmt.

Bei Frauen mit Epilepsie sollten auch die Risiken einer unkontrollierten Epilepsie für die Schwangerschaft berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Zu Mädchen (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben eine Exkretion von Topiramat in die Milch gezeigt. Die Exkretion von Topiramat in die humane Milch wurde in kontrollierten Studien nicht untersucht. Begrenzte Beobachtungen bei Patientinnen weisen auf eine erhebliche Exkretion von Topiramat in die Muttermilch hin. Zu den Auswirkungen, die bei gestillten Neugeborenen/Kindern von behandelten Frauen beobachtet wurden, gehören Diarrhö, Schläfrigkeit, Erregbarkeit und unzureichende Gewichtszunahme. Aus diesem Grund muss unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und des Nutzens einer Topiramat-Behandlung für die Mutter eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen eingestellt wird oder (auf) die Topiramat-Therapie abgebrochen/verzichtet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität durch Topiramat (siehe Abschnitt 5.3). Ein Einfluss von Topiramat auf die humane Fertilität wurde nicht nachgewiesen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Topiramat hat einen geringfügigen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Topiramat wirkt auf das zentrale Nervensystem und kann zu Benommenheit, Schwindel und anderen verwandten Symptomen führen. Es kann auch Sehstörungen und/oder Verschwommensehen verursachen. Diese Nebenwirkungen können bei Patienten, die ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, potentiell gefährlich sein, besonders bis zu dem Zeitpunkt, an dem der einzelne Patient Erfahrung mit dem Arzneimittel gesammelt hat.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Topiramat wurde aus einer Datenbank mit klinischen Studien evaluiert, die sich aus 4.111 Patienten (3.182 unter Topiramat und 929 unter Placebo), die an 20 doppelblinden Studien bzw. 2.847 Patienten, die an 34 offenen Studien teilgenommen haben, zusammensetzt, für Topiramat als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, bei fokalen, epileptischen Anfällen, bei epileptischen Anfällen beim Lennox-Gastaut-Syndrom, bei der Monotherapie der neu oder vor kurzem diagnostizierten Epilepsie oder bei der Migräne-Prophylaxe. Die Mehrheit der Nebenwirkungen waren in der Schwere leicht bis mäßig. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien

und während der Erfahrung nach Markteinführung (gekennzeichnet durch „*“) identifiziert wurden, sind nach ihrer Inzidenz in den klinischen Studien in der Tabelle aufgelistet.

Die festgesetzten Häufigkeiten sind wie folgt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die häufigsten Nebenwirkungen (jene mit einer Inzidenz von $> 5\%$ und höher, als die unter Placebo beobachteten, bei mindestens einer Indikation in kontrollierten doppelblinden Studien mit Topiramat) umfassen: Anorexie, verminderter Appetit, Bradyphrenie, Depression, Beeinträchtigung des sprachlichen Ausdrucksvermögens, Insomnie, anomale Koordination, Aufmerksamkeitsstörung, Schwindel, Dysarthrie, Dysgeusie, Hypästhesie, Lethargie, Gedächtnisstörung, Nystagmus, Parästhesie, Somnolenz, Tremor, Diplopie, Verschwommensehen, Diarrhö, Übelkeit, Fatigue, Reizbarkeit und Gewichtsabnahme.

Topiramat-Nebenwirkungen

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Er- krankungen	Nasopharyngitis*				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsys- tems		Anämie	Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Eosinophilie	Neutropenie*	
Erkrankungen des Immunsys- tems		Hypersensitivität			allergisches Ödem*
Stoffwechsel- und Ernährungsstö- rungen		Anorexie, vermin- derter Appetit	metabolische Azi- dose, Hypokaliä- mie, erhöhter Ap- petit, Polydipsie	hyperchlorämische Azidose, Hyper- ammonämie*, hy- perammonämische Enzephalopathie*	
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Bradyphrenie, In- somnie, Beein- trächtigung des sprachlichen Aus- drucksvermögens, Angst, Verwirrt- heit, Desorientie- rung, Aggression, veränderte Stim- mung, Agitiertheit, Stimmungss- chwankungen, depressive Stim- mung, Wut, ano- males Verhalten	Suizidgedanken, Suizidversuch, Halluzination, psy- chotische Störung, akustische Halluzi- nation, visuelle Halluzination, Apathie, Verlust der Spontanspra- che, Schlafstörung, Affektlabilität, verminderte Li- bido, Ruhelosig- keit, Weinen, Dys- phemie, euphori- sche Stimmung, Paranoia, Perseve- ration, Panikatta- cken, Traurigkeit,	Manie, Panikstö- rung, Gefühl von Hoffnungslosig- keit*, Hypomanie	

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
			Leseschwäche, Einschlafstörung, Affektverflachung, anomales Denken, Verlust der Libido, Teilnahmslosig- keit, Durchschlaf- störung, Ablenk- barkeit, frühes morgendliches Er- wachen, Panikre- aktion, gehobene Stimmung		
Erkrankungen des Nervensys- tems	Parästhesie, Som- nolenz, Schwindel	Aufmerksamkeits- störung, Gedächtnis- störung, Amnesie, kognitive Störung, Beeinträchtigung der geistigen Lei- stungsfähigkeit, ein- geschränkte psycho- motorische Fähig- keiten, Konvulsion, anomale Koordina- tion, Tremor, Le- thargie, Hypästhe- sie, Nystagmus, Dysgeusie, Gleich- gewichtsstörung, Dysarthrie, Intenti- onstremor, Sedie- rung	Bewusstseinsein- schränkung, Grand-mal-Anfall, Gesichtsfeldaus- fall, komplex fo- kale Anfälle, Sprachstörung, psychomotorische Hyperaktivität, Synkope, sensori- sche Störung, Sab- bern, Hypersom- nie, Aphasie, repe- titive Sprache, Hy- pokinesie, Dyski- nesie, Haltungs- schwindel, schlechte Schlaf- qualität, brennen- des Gefühl, Ver- lust des Empfin- dungsvermögens, verändertes Ge- ruchsempfinden, zerebellares Syn- drom, Dysästhesie, Hypogeusie, Stu- por, Ungeschick- lichkeit, Aura, Ageusie, Schreib- störung, Dyspha- sie, periphere Neu- ropathie, Prä- synkope, Dystonie, Formicatio	Apraxie, Störung des zirkadianen Schlafrhythmus, Hyperästhesie, verminderter Ge- ruchssinn, Verlust des Geruchssinns, essentieller Tre- mor, Akinesie, Nichtansprechen auf Reize	
Augenerkran- kungen		Verschwommen- sehen, Diplopie, Sehstörung	verminderte Seh- schärfe, Skotom, Myopie*, Fremd- körpergefühl im Auge*, trockenes Auge,	unilaterale Blind- heit, transiente Blindheit, Glau- kom, Akkommo- dationsstörung, veränderte visuelle	Engwinkelglau- kom*, Makulopa- thie*, Störung der Augenbewegung*, konjunktivales Ödem*, Uveitis

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
			Photophobie, Blepharospasmus, erhöhter Tränenfluss, Photopsie, Mydriasis, Presbyopie	Tiefenwahrnehmung, Flimmerskotom, Augenlidödem*, Nachtblindheit, Amblyopie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen	Taubheit, unilaterale Taubheit, neuropsensorische Taubheit, Ohrenbeschwerden, eingeschränktes Hören		
Herzerkrankungen			Bradykardie, Sinusbradykardie, Palpitationen		
Gefäßerkrankungen			Hypotension, orthostatische Hypotension, Flush, Hitzewallungen	Raynaud-Phänomen	
Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Epistaxis, verstopfte Nase, Rhinorrhö, Husten*	Belastungsdyspnoe, paranasale Sinushypersekretion, Dysphonie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea, Diarrhö	Erbrechen, Obstipation, Oberbauchschmerz, Dyspepsie, abdominaler Schmerz, Mundtrockenheit, Magenbeschwerden, orale Parästhesie, Gastritis, abdominale Beschwerden	Pankreatitis, Flatulenz, gastroösophageale Refluxkrankheit, Unterbauchschmerz, orale Hypästhesie, Zahnfleischbluten, geblähter Bauch, epigastrische Beschwerden, schmerzhafte Bauchspannung, vermehrter Speichelfluss, oraler Schmerz, Mundgeruch, Glossodynie		
Leber- und Gallenerkrankungen				Hepatitis, Leberversagen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie, Hautausschlag, Pruritus	Anhidrose, faziale Hypästhesie, Urtikaria, Erythem, generalisierter Pruritus, makulärer Hautausschlag, Hautverfärbung, allergische Dermatitis, Gesichtsschwellung	Stevens-Johnson-Syndrom*, Erythema multiforme*, anomaler Hautgeruch, periorbitales Ödem*, lokalisierte Urtikaria	toxische epidermale Nekrolyse*

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur, Binde- gewebs- und Kno- chenerkrankun- gen		Arthralgie, Mus- kelspasmen, Myal- gie, Muskelzittern, Muskelschwäche, muskuloskelettaler Brustschmerz	Gelenkschwel- lung*, muskulo- skelettale Steifheit, Flankenschmerz, Muskelermüdung	Beschwerden in den Extremitäten*	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nephrolithiasis, Pollakisurie, Dys- urie, Nephrokalzi- nose*	Harnstein, Harnin- kontinenz, Hämaturie, Inkontinenz, Harndrang, Nieren- kolik, Nieren- schmerz	Harnleiterstein, renale tubuläre Azidose*	
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse			erektile Dysfunk- tion, sexuelle Dys- funktion		
Allgemeine Er- krankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	Fatigue	Pyrexie, Asthenie, Gereiztheit, Gangstörung, ano- males Gefühl, Ma- laise	Hyperthermie, Durst, Influenza ähnliche Krank- heit*, Trägheit, pe- riphäre Kälte, Ge- fühl der Trunken- heit, nervöses Ge- fühl	Gesichtsödem	
Untersuchungen	Gewichtsabnahme	Gewichtszu- nahme*	Kristalle im Urin präsent, anomaler Zehen-Fersen- Gehtest, vermin- derte Zahl weißer Blutzellen, An- stieg der Leber- enzyme	verminderte Bikar- bonatwerte im Se- rum	
Soziale Umstände			Lernschwäche		

* identifiziert als eine Nebenwirkung aus Spontanberichten nach Markteinführung. Die Häufigkeit wurde basierend auf der Inzidenz in den klinischen Studien kalkuliert oder abgeschätzt, falls die Nebenwirkung nicht in klinischen Studien aufgetreten ist.

Kongenitale Fehlbildungen und fetale Wachstumsrestriktionen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.6).

Pädiatrische Patienten

Nebenwirkungen, die häufiger (≥ 2 -fach) bei Kindern als bei Erwachsenen in kontrollierten doppelblinden Studien berichtet wurden, umfassen:

- verminderten Appetit
- erhöhten Appetit
- hyperchlorämische Azidose
- Hypokaliämie
- anormales Verhalten
- Aggression
- Apathie
- Einschlafstörung
- Suizidgedanken
- Aufmerksamkeitsstörung
- Lethargie

- Störung des zirkadianen Schlafrhythmus
- schlechte Schlafqualität
- erhöhter Tränenfluss
- Sinusbradykardie
- anormales Gefühl
- Gangstörung

Nebenwirkungen, die bei Kindern, aber nicht bei Erwachsenen in kontrollierten doppelblinden Studien berichtet wurden, umfassen:

- Eosinophilie
- psychomotorische Hyperaktivität
- Vertigo
- Erbrechen
- Hyperthermie
- Pyrexie
- Lernschwierigkeiten

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Überdosierungen von Topiramat wurden berichtet. Anzeichen und Symptome umfassen Krämpfe, Benommenheit, Sprachstörungen, Verschwommensehen, Diplopie, Störung der geistigen Aktivität, Lethargie, anomale Koordination, Stupor, Hypotension, abdominaler Schmerz, Agitiertheit, Schwindel und Depression. Die klinischen Konsequenzen waren in den meisten Fällen nicht schwerwiegend, allerdings wurden Todesfälle nach Überdosierung mit mehreren Arzneimitteln, einschließlich Topiramat, berichtet.

Eine Topiramat-Überdosierung kann in einer schweren metabolischen Azidose resultieren (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung soll Topiramat abgesetzt und eine allgemeine supportive Behandlung durchgeführt werden, bis die klinische Toxizität verringert oder abgeklungen ist. Der Patient sollte gut hydratisiert werden. Hämodialyse stellt ein effektives Mittel dar, um Topiramat aus dem Körper zu entfernen. Nach Ermessen des Arztes können auch andere Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX11.

Topiramat ist als Sulfamat-substituiertes Monosaccharid klassifiziert. Der genaue Mechanismus, durch den Topiramat seine antiepileptischen und Migräne prophylaktischen Eigenschaften ausübt, ist unbekannt. Elektrophysiologische und biochemische Studien an kultivierten Neuronen haben 3 Eigenschaften identifiziert, die möglicherweise zur antiepileptischen Wirksamkeit von Topiramat beitragen.

Aktionspotentiale, die durch anhaltende Depolarisation der Neuronen ausgelöst wurden, wurden durch Topiramat in einer zeitabhängigen Art geblockt, was auf eine zustandsabhängige Blockade des Natriumkanals hinweist. Topiramat erhöhte die Häufigkeit, mit der γ -Aminobutyrat (GABA) GABA_A-Rezeptoren aktivierte, und erhöhte die Fähigkeit von GABA, den Fluss von Chloridionen in die Neuronen zu induzieren, was darauf hinweist, dass Topiramat die Aktivität dieses inhibitorischen Neurotransmitters erhöht.

Dieser Effekt wurde nicht durch Flumazenil, einem Benzodiazepin-Antagonisten, blockiert, noch erhöhte Topiramat die Dauer der Kanal-Öffnungszeit, was Topiramat von Barbituraten, die ebenfalls GABA_A-Rezeptoren modulieren, differenziert.

Da sich das antiepileptische Profil von Topiramat deutlich von dem der Benzodiazepine unterscheidet, kann es einen für Benzodiazepine nicht sensitiven Subtyp des GABA_A-Rezeptors modulieren. Topiramat antagonisierte die Fähigkeit von Kainat, den Kainat/AMPA (α -Amino-3-Hydroxy-5-Methylisoxazol-4-Propionsäure) Subtyp des exzitatorischen Aminosäure-(Glutamat)-Rezeptors zu aktivieren, aber hatte keinen ersichtlichen Effekt auf die Aktivität des N-Methyl-D-Aspartats (NMDA) am NMDA Rezeptor Subtyp. Diese Effekte von Topiramat waren konzentrationsabhängig über einen Bereich von 1-200 μ M, mit einer minimalen beobachteten Aktivität bei 1-10 μ M.

Des Weiteren inhibiert Topiramat einige Isoenzyme der Carboanhydrase. Dieser pharmakologische Effekt ist deutlich schwächer als der von Acetazolamid, einem bekannten Carboanhydrase-Inhibitor und wird nicht als Hauptkomponente der antiepileptischen Aktivität von Topiramat angesehen.

Topiramat zeigt in tierexperimentellen Studien eine antikonvulsive Aktivität an Ratten und Mäusen im Test mit maximalem Elektroschock (MES) und ist effektiv im Epilepsie-Model bei Nagern, das tonische und Absencen-ähnliche Anfälle in der spontan epileptischen Ratte (SER) umfasst sowie tonische und klonische Anfälle, die bei Ratten durch Erregung der Amygdala oder durch globale Ischämie induziert werden. Topiramat ist nur schwach effektiv in der Blockade klonischer Anfälle, induziert durch den GABA_A-Rezeptorantagonisten Pentylentetrazol.

Studien an Mäusen, die gleichzeitig Topiramat und Carbamazepin oder Phenobarbital erhielten, zeigten eine synergistische antikonvulsive Aktivität, während die Kombination mit Phenytoin eine additive antikonvulsive Aktivität zeigte. In gut kontrollierten Add-on-Studien, wurde keine Korrelation zwischen Tal-Plasmakonzentrationen von Topiramat und dessen klinischer Wirksamkeit nachgewiesen. Kein Beleg für Toleranzentwicklung bei Menschen wurde dargestellt.

Absence-Anfälle

2 kleine 1-armige Studien (CAPSS-326 und TOPAMAT-ABS-001) wurden bei Kindern zwischen 4 und 11 Jahren durchgeführt. Eine Studie schloss 5 Kinder, die andere schloss 12 Kinder ein, bevor sie aufgrund des fehlenden therapeutischen Ansprechens vorzeitig geschlossen wurden. Die Dosierungen in diesen Studien betrugen bis zu annähernd 12 mg/kg in Studie TOPAMAT-ABS-001 und maximal 9 mg/kg/Tag oder 400 mg/Tag in Studie CAPSS-326. Diese Studien lieferten keine ausreichende Evidenz für eine Schlussfolgerung hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei pädiatrischen Patienten.

Monotherapie bei Patienten von 6 bis 15 Jahren mit neuer oder vor kurzem aufgetretener Epilepsie

In einer einjährigen, offenen Studie an pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 15 Jahren, die 63 Probanden mit vor kurzem aufgetretener oder neuer Epilepsie einschloss, wurden die Auswirkungen von Topiramat (28 Probanden) gegenüber Levetiracetam auf Wachstum, Entwicklung und Knochenmineralisierung untersucht. In beiden Behandlungsgruppen wurde ein anhaltendes Wachstum beobachtet, jedoch zeigte die Topiramat-Gruppe im Vergleich zur Levetiracetam-Gruppe eine statistisch signifikante Reduktion der mittleren jährlichen Veränderung des Körpergewichts und der Knochenmineraldichte gegenüber dem Ausgangswert. Ein ähnlicher Trend wurde auch für die Körpergröße und Wachstumsgeschwindigkeit beobachtet, dieser war aber statistisch nicht signifikant. Wachstumsbedingte Veränderungen waren weder klinisch signifikant noch behandlungslimitierend. Andere Störfaktoren können nicht ausgeschlossen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Formulierungen Filmtabletten und Hartkapseln sind bioäquivalent.

Das pharmakokinetische Profil von Topiramat zeigt, verglichen mit anderen Antiepileptika, eine lange Plasmahalbwertszeit, eine lineare Pharmakokinetik, eine prädominante renale Clearance, das Fehlen einer signifikanten Proteinbindung und das Fehlen von klinisch relevanten aktiven Metaboliten.

Topiramat ist kein potenter Induktor arzneimittelmetabolisierender Enzyme und kann unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht werden; eine Routineüberwachung der Topiramat-Plasmakonzentrationen ist nicht notwendig. In klinischen Studien gab es keine konsistente Beziehung zwischen den Plasmakonzentrationen und der Wirksamkeit oder unerwünschten Ereignissen.

Resorption

Topiramat wird schnell und gut resorbiert. Nach der Einnahme von 100 mg Topiramat von Probanden wurde eine mittlere Peak-Plasmakonzentration ($C_{\max}$) von 1,5 µg/ml innerhalb von 2-3 Stunden ($T_{\max}$) erreicht.

Auf Basis des Radioaktivitätsnachweises im Urin war das mittlere Ausmaß der Resorption einer oralen 100 mg Dosis von ^{14}C -Topiramat mindestens 81 %. Es gab keine klinisch signifikante Auswirkung von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von Topiramat.

Verteilung

Im Allgemeinen sind 13-17 % des Topiramats an Plasmaproteine gebunden. In/An Erythrozyten wurde eine Bindungsstelle mit niedriger Kapazität für Topiramat beobachtet, die bei Plasmakonzentrationen über 4 µg/ml sättigbar ist. Das Verteilungsvolumen verändert sich umgekehrt mit der Dosierung. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen betrug 0,80-0,55 l/kg für eine Einzeldosis im Bereich von 100-1200 mg. Ein Effekt des Geschlechts auf das Verteilungsvolumen wurde mit Werten für Frauen von ca. 50 % von denjenigen für Männer ermittelt. Dies wurde dem prozentual höheren Körperfett bei weiblichen Patienten zugeschrieben und ist ohne klinische Konsequenz.

Biotransformation

Topiramat wird bei Probanden nicht extensiv metabolisiert (~ 20 %). Es wird bis zu 50 % bei Patienten metabolisiert, die gleichzeitig eine antiepileptische Therapie mit bekannten Induktoren wirkstoffmetabolisierender Enzyme erhalten. 6 Metaboliten, die durch Hydroxylierung, Hydrolyse und Glucuronidierung gebildet werden, wurden vom Plasma, Urin und Fäzes des Menschen isoliert, charakterisiert und identifiziert. Jeder Metabolit repräsentiert weniger als 3 % der gesamten Radioaktivität, die nach Verabreichung von ^{14}C -Topiramat ausgeschieden wurde. 2 Metaboliten, die am meisten von der Struktur von Topiramat beibehalten hatten, wurden untersucht und zeigten wenig oder keine antikonvulsive Aktivität.

Elimination

Bei Menschen ist der Hauptweg der Elimination von unverändertem Topiramat und seinen Metaboliten die Niere (mindestens 81 % der Dosis). Ungefähr 66 % einer Dosis von ^{14}C -Topiramat wurden innerhalb von 4 Tagen unverändert im Urin ausgeschieden. Nach 2-mal täglicher Dosierung von 50 mg und 100 mg Topiramat betrug die mittlere renale Clearance ungefähr 18 ml/min und 17 ml/min. Es gibt Hinweise für eine renale tubuläre Reabsorption von Topiramat. Dies wird durch Studien an Ratten unterstützt, in denen Topiramat mit Probenecid verabreicht wurde und ein signifikanter Anstieg der renalen Clearance von Topiramat beobachtet wurde. Insgesamt beträgt die Plasmaclearance nach Einnahme beim Menschen ungefähr 20-30 ml/min.

Linearität/Nicht-Linearität

Topiramat besitzt eine geringe interindividuelle Variabilität der Plasmakonzentration und daher eine vorhersagbare Pharmakokinetik. Die Pharmakokinetik von Topiramat ist linear mit einer konstant bleibenden Plasmaclearance und einer Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve, die nach oraler Einmaldosis bei Probanden sich dosis-proportional verhaltend über einen Bereich von 100-400 mg ansteigt. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion kann es 4-8 Tage dauern bis Steady-State-Plasmakonzentrationen erreicht sind. Die mittlere $C_{\max}$ nach multiplen, 2-mal täglichen oralen Dosen von 100 mg betrug bei gesunden Personen 6,76 µg/ml. Nach Verabreichung von multiplen Dosen von 50 mg und 100 mg Topiramat 2-mal täglich, betrug die mittlere Eliminationshalbwertszeit im Plasma ungefähr 21 Stunden.

Anwendung zusammen mit anderen Antiepileptika

Die gleichzeitige Verabreichung multipler Dosen von Topiramat, 100-400 mg 2-mal täglich, mit Phenytoin oder Carbamazepin zeigt dosisproportionale Anstiege in der Plasmakonzentration von Topiramat.

Nierenfunktionsstörung

Die Plasma- und die renale Clearance von Topiramat sind bei Patienten mit mäßig und schwer eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{CL}_{\text{CR}} \leq 70 \text{ ml/min}$) vermindert. Als ein Ergebnis werden höhere Topiramat-Steady-State-Plasmakonzentrationen für eine gegebene Dosis bei renal eingeschränkten Patienten erwartet verglichen mit denen mit normaler Nierenfunktion. Darüber hinaus brauchen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in jeder Dosierung

einen längeren Zeitraum zum Erreichen des Steady State. Bei Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Halbierung der üblichen Anfangs- und Erhaltungsdosis empfohlen.

Topiramat wird effektiv durch Hämodialyse aus dem Plasma entfernt. Hämodialyse über einen verlängerten Zeitraum kann das Absinken der Topiramat-Konzentration unter die zur Erhaltung des antikonvulsiven Effektes erforderlichen Spiegel verursachen. Um einen rapiden Abfall der Topiramat-Plasmakonzentration während der Hämodialyse zu vermeiden, kann eine zusätzliche Dosis Topiramat erforderlich sein. Bei der jeweiligen Dosisanpassung soll 1) die Dauer der Dialysebehandlung, 2) die Clearance-Rate des verwendeten Dialysesystems und 3) die tatsächliche renale Clearance von Topiramat beim Patienten, der dialysiert wird, berücksichtigt werden.

Leberfunktionsstörung

Die Plasmaclearance von Topiramat ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung um durchschnittlich 26 % erniedrigt. Daher soll Topiramat bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit Vorsicht verabreicht werden.

Ältere Patienten

Die Plasmaclearance von Topiramat ist bei älteren Personen bei Abwesenheit zugrunde liegender Nierenerkrankungen unverändert.

Pädiatrische Population (Pharmakokinetik, bis zu einem Alter von 12 Jahren)

Die Pharmakokinetik von Topiramat bei Kindern ist wie bei Erwachsenen, die eine Add-on-Therapie erhalten, linear mit einer von der Dosis unabhängigen Clearance und Steady-State-Plasmakonzentrationen, die proportional zur Dosis ansteigen. Kinder haben jedoch eine höhere Clearance und eine kürzere Eliminationshalbwertszeit. Als Konsequenz können die Plasmakonzentrationen von Topiramat bei derselben mg/kg-Dosis bei Kindern niedriger sein verglichen mit Erwachsenen. Wie bei Erwachsenen vermindern leberenzyminduzierende antiepileptische Arzneimittel die Steady-State-Plasmakonzentrationen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Trotz maternaler und paternaler Toxizität bereits ab 8 mg/kg/Tag wurden in nicht-klinischen Studien zur Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten bei Dosen bis zu 100 mg/kg/Tag keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Topiramat teratogene Effekte in den untersuchten Spezies (Mäuse, Ratten und Kaninchen) hat. Bei Mäusen waren die fetalen Gewichte und die skelettale Ossifikation in Verbindung mit der maternalen Toxizität bei 500 mg/kg/Tag reduziert. Die Gesamtzahl der fetalen Fehlbildungen bei Mäusen war bei allen arzneimittelbehandelten Gruppen (20, 100 und 500 mg/kg/Tag) erhöht.

Bei Ratten wurden dosisabhängig maternale und embryonale/fetale Toxizität (reduzierte fetale Gewichte und/oder skelettale Ossifikation) bis herunter auf 20 mg/kg/Tag beobachtet, verbunden mit teratogenen Effekten (Defekte an Extremitäten und Zehen) bei 400 mg/kg/Tag und darüber. Bei Kaninchen wurde eine dosisabhängige maternale Toxizität bis herab auf 10 mg/kg/Tag beobachtet, mit embryonaler/fetaler Toxizität (gesteigerte Letalität) bis herunter auf 35 mg/kg/Tag und teratogenen Effekten (Fehlbildungen der Rippen und vertebrale Fehlbildungen) bei 120 mg/kg/Tag.

Die beobachteten teratogenen Effekte bei Ratten und Kaninchen waren ähnlich zu den Effekten, die mit Carboanhydrase-Inhibitoren beobachtet wurden, die nicht mit Fehlbildungen beim Menschen assoziiert waren. Auswirkungen auf das Wachstum zeigten sich ebenso durch geringere Gewichte bei der Geburt und während der Laktation bei Jungtieren von weiblichen Ratten, die während der Gestation und Laktation mit 20 oder 100 mg/kg/Tag behandelt wurden. Bei Ratten passiert Topiramat die Plazentaschranke.

Bei juvenilen Ratten führte die tägliche orale Gabe von Topiramat in Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag während der Entwicklungsphase entsprechend dem Säuglingsalter, der Kindheit und dem Jugendalter zu Toxizitäten ähnlich zu denen bei erwachsenen Tieren (verminderte Futteraufnahme mit verminderter Zunahme des Körpergewichtes, zentrolobuläre hepatozelluläre Hypertrophie). Es gab keine relevanten Effekte auf das Wachstum der Röhrenknochen (Tibia) oder die Knochenmineraldichte (Femur), auf die Phase vor der Entwöhnung und die Reproduktionsentwicklung, auf die neurologische Entwicklung (einschließlich Beurteilung des Gedächtnisses und des Lernvermögens), auf Paarung und Fertilität oder Hysterotomie-Parameter.

In einer Serie von *in vitro* und *in vivo* Mutagenitätsuntersuchungen zeigte Topiramat kein genotoxisches Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- Lactose-Monohydrat
- mikrokristalline Cellulose
- vorverkleisterte Stärke (Mais)
- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

- Hypromellose
- Titandioxid (E 171)
- Macrogol 400
- Polysorbat 80 [pflanzlich]

Topiramat - 1 A Pharma 50 mg/- 200 mg

- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 200 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Behältnis gut verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Topiramat - 1 A Pharma 25 mg

HDPE-Behälter mit PP-Verschlusskappe mit Trockenmittel Silicagel: 28, 50, 100 und 200 Filmtabletten

Topiramat - 1 A Pharma 50 mg/- 100 mg/- 200 mg

HDPE-Behälter mit PP-Verschlusskappe mit Trockenmittel Silicagel: 50, 100 und 200 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

1 A Pharma GmbH

Industriestraße 18

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-3030

E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Topiramat - 1 A Pharma 25 mg
67657.00.00

Topiramat - 1 A Pharma 50 mg
67658.00.00

Topiramat - 1 A Pharma 100 mg
67659.00.00

Topiramat - 1 A Pharma 200 mg
67660.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 01.04.2009

Datum der Verlängerung der Zulassungen: 11.09.2013

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig