

▼ 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 des Arzneimittels

Topiramat AL 25 mg Filmtabletten
Topiramat AL 50 mg Filmtabletten
Topiramat AL 100 mg Filmtabletten
Topiramat AL 200 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Topiramat AL 25 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 25 mg Topiramat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 17,5 mg Lactose-Monohydrat.

Topiramat AL 50 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 50 mg Topiramat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 35,0 mg Lactose-Monohydrat.

Topiramat AL 100 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 100 mg Topiramat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 70,0 mg Lactose-Monohydrat.

Topiramat AL 200 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 200 mg Topiramat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 140,0 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Topiramat AL 25 mg Filmtabletten
Weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit einer kreuzförmigen Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Topiramat AL 50 mg Filmtabletten
Hellgelbe, runde, bikonvexe Filmtablette.

Topiramat AL 100 mg Filmtabletten
Gelbe, runde, bikonvexe Filmtablette.

Topiramat AL 200 mg Filmtabletten
Dunkelrosafarbene, runde, bikonvexe Filmtablette.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, 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

Allgemein

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.

Topiramat AL ist in Form von Filmtabletten verfügbar. Es wird empfohlen, dass die Filmtabletten nicht geteilt werden. Topiramat AL 25 mg Filmtabletten sollten nur dann geteilt werden, wenn eine Dosis von 6,25 mg oder 12,5 mg eingenommen werden muss.

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

Topiramat AL kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Bei Patienten mit oder ohne Anfälle oder Epilepsie in der Anamnese sollten antiepileptische Arzneimittel einschließlich Topiramat schrittweise abgesetzt werden, um das Potenzial 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 Anfallkontrolle 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 Antiepileptikadosis alle zwei 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 eine Woche beginnen. Die Dosis sollte dann in 1- oder 2-wöchentlichen Intervallen in Schritten von 25 oder 50 mg/Tag, verteilt auf zwei 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 mg/Tag bis 200 mg/Tag, verteilt auf zwei Dosen. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 500 mg/Tag, verteilt auf zwei Dosen. Einige Patienten mit refraktären Formen der Epilepsie haben eine Topiramat-Monotherapie bei Dosen von 1000 mg/Tag toleriert. Diese Dosisempfehlungen gelten für alle Erwachsenen einschließlich älterer Patienten bei Nicht-Vorliegen einer zugrunde liegenden Nierenerkrankung.

Kinder und Jugendliche (Kinder über 6 Jahren)

Die Dosierung und die Titrationsrate sollte sich nach dem klinischen Erfolg richten. Die Behandlung von Kindern über 6 Jahren sollte in der ersten Woche mit 0,5 bis 1 mg/kg abends beginnen. Die Dosis sollte dann in 1- oder 2-wöchentlichen Intervallen in Schritten von 0,5 oder 1 mg/kg/Tag, verteilt auf zwei 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 Jahren im Bereich von 100 mg/Tag (dies entspricht ca. 2,0 mg/kg/Tag bei 6- bis 16-jährigen Kindern).

Zusatztherapie (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 eine Woche beginnen. Die Anwendung geringerer initialer Dosen wurde berichtet, aber nicht systematisch untersucht. Anschließend sollte die Dosis in ein- oder zweiwöchentlichen Intervallen um 25–50 mg/Tag, verteilt auf zwei Dosen, gesteigert werden. Einige Patienten können eine Wirksamkeit bei einmal täglicher Dosierung erreichen.

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

Diese Dosisempfehlungen gelten für alle Erwachsenen einschließlich älterer Patienten

Topiramate AL Filmtabletten

ALIUD PHARMA

bei Nicht-Vorliegen einer zugrunde liegenden Nierenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (Kinder ab 2 Jahren)

Die empfohlene Gesamttagesdosis von Topiramate AL (Topiramate) als Zusatztherapie liegt ungefähr bei 5 bis 9 mg/kg/Tag, verteilt auf zwei Dosen. Die Titration sollte in der ersten Woche mit 25 mg (oder weniger, basierend auf einem Bereich von 1 bis 3 mg/kg/Tag) abends beginnen. Die Dosis sollte dann in 1- oder 2-wöchentlichen Intervallen in Schritten von 1 bis 3 mg/kg/Tag (verteilt auf zwei 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 Topiramate zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen beträgt 100 mg/Tag, verteilt auf zwei Dosen. Die Titration sollte mit 25 mg abends über eine 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.

Kinder und Jugendliche

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

Allgemeine Dosierungsempfehlungen für Topiramate AL bei speziellen Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min) sollte Topiramate mit Vorsicht verabreicht werden, da die Plasmaclearance und die renale Clearance von Topiramate 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 Topiramate, die ungefähr der Hälfte der Tagesdosis entspricht, verabreicht werden, da Topiramate 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).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung sollte Topiramate mit

Vorsicht verabreicht werden, da die Clearance von Topiramate 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 Topiramate 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 Topiramate-Behandlung bei diesen Patientengruppen sollte mindestens einmal jährlich neu bewertet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.6).

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 Topiramate 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 Topiramate medizinisch erforderlich ist, wird eine geeignete Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Wie bei anderen Antiepileptika kann es bei Behandlung mit Topiramate 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 Topiramate 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).

Schwangerschaftsverhütungsprogramm

Eine Anwendung von Topiramate 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 Topiramate *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 Topiramate 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 Topiramate 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 Topiramate 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 Topiramate-Exposition *in utero* und die Notwendigkeit einer hochwirksamen Empfängnisverhütung informiert werden, sobald dies relevant wird. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Topiramate-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 Topiramate anwenden, sowie den Eltern/Betreuern von Mädchen ausgehändigt werden. Eine Patientenkarte liegt der Packung von Topiramate AL bei.

Oligohydrose

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Topiramate wurde über Oligohydrose (vermindertes Schwitzen) berichtet. Vermindertes Schwitzen und Hyperthermie (ein Anstieg der Körpertemperatur) können insbesondere bei kleinen Kindern auftreten, die einer hohen Umgebungstemperatur ausgesetzt sind.

Stimmungsschwankungen/Depression

Eine erhöhte Inzidenz von Stimmungsschwankungen und Depression wurde während der Topiramate-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 (0,29%; 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 Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Schwerwiegende Hautreaktionen

Bei Patienten, die Topiramat erhalten, wurde von schwerwiegenden Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom [SJS] und toxische epidermale Nekrolyse [TEN]) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, Patienten über die Anzeichen von schwerwiegenden Hautreaktionen zu informieren. Wenn ein SJS oder eine TEN vermutet wird, sollte die Einnahme von Topiramat AL beendet werden.

Nephrolithiasis

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

Risikofaktoren für eine Nephrolithiasis schließen vorherige Nierensteine sowie Nephrolithiasis und Hyperkalziurie (siehe unten – metabolische Azidose und Folgeerkrankungen) in der Familienanamnese 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 die renale Clearance von Topiramat herabgesetzt ist. Für spezielle Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe unter Abschnitt 4.2: Patienten mit Nierenfunktionsstörung.

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 Engung 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 ersten Monat nach Beginn der Topiramat-Therapie auf. Im Gegensatz zum 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-Bicarbonats unter den normalen Referenzbereich in Abwesenheit einer respiratorischen Alkalose) wird mit einer Topiramat-Behandlung in Verbindung gebracht. Dieses Absinken des Serum-Bicarbonats beruht auf der inhibitorischen Wirkung von Topiramat auf die renale Carboanhydrase. Im Allgemeinen tritt dieser Abfall des Bicarbonats 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 Bicarbonatsenkenden Effekt von Topiramat wirken.

Chronische, unbehandelte metabolische Azidose erhöht das Risiko für eine 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-Bicarbonat-Spiegels empfohlen. Wenn sich Anzeichen oder Symptome (z.B. Kussmaul-Atmung, Dyspnoe, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, übermäßige Müdigkeit, Tachykardie oder Arrhythmie) zeigen, die auf eine metabolische Azidose hinweisen, wird eine Bestimmung des Serum-Bicarbonates 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 bedingt 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 -Zusatzthera-

Topiramate AL Filmtabletten

ALIUD PHARMA

pie entwickeln, wird empfohlen, eine hyperammonämische Enzephalopathie in Betracht zu ziehen und die Ammoniakspiegel zu messen.

Ernährungsergänzung

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

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Topiramate AL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von Topiramate auf andere Antiepileptika

Der Zusatz von Topiramate zu anderen Antiepileptika (**Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Primidon**) hat keine Auswirkung auf deren *Steady-State*-Plasmakonzentrationen, außer bei einzelnen Patienten, bei denen der Zusatz von Topiramate 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 Topiramate zu **Lamotrigin** bei Topiramate-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 Topiramate während oder nach Absetzen der Lamotrigin-Behandlung (mittlere Dosis von 327 mg/Tag).

Topiramate 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 Topiramate

Phenytoin und **Carbamazepin** reduzieren die Plasmakonzentration von Topiramate. Die Zugabe oder das Absetzen von Phenytoin oder Carbamazepin zur Topiramate-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 Topiramate und rechtfertigt daher keine Anpassung der Dosierung von Topiramate. Die Ergebnisse dieser Wechsel-

wirkungen sind nachfolgend zusammengefasst:

Begleitend verabreichtes AED	AED-Konzentration	Topiramate AL-Konzentration
Phenytoin	↔**	↓
Carbamazepin (CBZ)	↔	↓
Valproinsäure	↔	↔
Lamotrigin	↔	↔
Phenobarbital	↔	NS
Primidon	↔	NS

↔ = Keine Auswirkung auf die Plasmakonzentration (≤15% Änderung)

** = Plasmakonzentrationen erhöht bei einzelnen Patienten

↓ = Abnahme der Plasmakonzentration

NS = 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 Topiramate. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung konnte nicht festgestellt werden. Wenn Topiramate AL bei Patienten unter einer Digoxin-Therapie hinzugegeben oder abgesetzt wird, sollte die routinemäßige Überwachung des Serum-Digoxins sorgfältig durchgeführt werden.

Zentral dämpfende Arzneimittel

Die gleichzeitige Verabreichung von Topiramate und Alkohol oder anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln wurde nicht in klinischen Studien bewertet. Es wird empfohlen, dass Topiramate AL nicht gleichzeitig mit Alkohol oder anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln angewendet wird.

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Bei der gleichzeitigen Einnahme von Topiramate 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 Probanden bei gleichzeitiger Gabe eines oralen kontraceptiven Kombinationspräparates, das 1 mg Norethisteron (NET) und 35 µg Ethinylestradiol (EE) enthielt, und keiner Verabreichung anderer Arzneimittel wurde Topiramate, in einer Dosierung von 50 bis 200 mg/Tag, nicht in Zusammenhang mit einer statistisch signifikanten Änderung der mittleren Exposition (AUC) für beide Inhaltsstoffe des oralen Kontraceptivums 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 Topiramate als Zusatztherapie bei Epilepsiepatienten, die Valproinsäure einnahmen, gegeben wurde. In beiden Studien beeinflusste Topiramate (50–200 mg/Tag bei 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 Probanden). Die klinische Signifikanz der beobachteten Veränderungen ist nicht bekannt. Bei Patientinnen, die systemische hormonelle Kontrazeptiva zusammen mit Topiramate AL anwenden, sollte die Möglichkeit einer verminderten kontraceptiven Wirksamkeit und verstärkter Durchbruchblutungen berücksichtigt werden. Patientinnen sollten aufgefordert werden, jede Veränderung ihrer Regelblutung zu melden. Die kontraceptive Wirksamkeit kann auch ohne Durchbruchblutung verringert sein. Frauen, die systemische hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten darauf hingewiesen werden, zusätzlich auch eine Barrieremethode anzuwenden.

Lithium

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

Risperidon

Arzneimittelwechselwirkungsstudien, die unter Einzeldosisbedingungen bei Probanden und unter Mehrfachdosisbedingungen bei Patienten mit bipolaren Störungen durchgeführt wurden, führten zu ähnlichen Ergebnissen. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Topiramate 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 bis 6 mg/Tag). Die Unterschiede in der AUC der aktiven Gesamtfraction zwischen der Behandlung mit Risperidon allein und der Kombinationsbehandlung mit Topiramate waren jedoch statistisch nicht signifikant. Minimale Änderungen wurden in der Pharmakokinetik der gesamten aktiven Fraction (Risperidon plus 9-Hydroxyrisperidon) und keine Änderungen für 9-Hydroxyrisperidon beobachtet. Es gab keine signifikanten Änderungen in der systemischen Exposition der gesamten aktiven Fraction von Risperidon oder von Topiramate. Wenn zu einer bestehenden Behandlung mit Risperidon (1–6 mg/Tag) zusätzlich Topiramate gegeben wurde, wurde häufiger über unerwünschte Ereignisse berichtet als vor der Topiramate-Einleitung (250–400 mg/Tag) (entsprechend 90% und 54%). Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse nach Topiramate-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 Probanden durchgeführt wurde, bewertete die *Steady-State*-Pharmakokinetik von HCTZ (25 mg alle 24 h) und Topiramat (96 mg alle 12 h), wenn diese alleine oder gemeinsam verabreicht wurden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Topiramat- C_{max} um 27% 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 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_{0-12h} 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 AL 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 Probanden durchgeführt wurde, bewertete die *Steady-State*-Pharmakokinetik von Topiramat und Pioglitazon, wenn diese alleine oder gemeinsam verabreicht wurden. Eine 15% Verminderung der $AUC_{\tau,ss}$ von Pioglitazon mit keiner 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 $AUC_{\tau,ss}$ sowohl des aktiven Hydroxy-Metaboliten als auch eine 60% Verminderung der $C_{max,ss}$ und der $AUC_{\tau,ss}$ des aktiven Keto-Metaboliten beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Wenn Topiramat AL zur Pioglitazon-Therapie 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- AUC_{24} 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 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 AL kann das Risiko für eine Nephrolithiasis erhöhen, wenn es begleitend mit anderen Substanzen angewendet wird, die für eine Nephrolithiasis prädisponieren. Während der Einnahme von Topiramat AL 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 Potenzial pharmakokinetischer Wechselwirkungen zwischen Topiramat und anderen Substanzen abzuschätzen. Die Änderungen der C_{max} oder AUC als

ein Ergebnis dieser Wechselwirkungen sind nachfolgend zusammengefasst. Die zweite Spalte (Konzentration der Begleitmedikation) beschreibt, was mit der Konzentration der Begleitmedikation, die in der ersten Spalte aufgelistet ist, passiert, wenn Topiramat hinzugegeben wird. Die dritte Spalte (Topiramat-Konzentration) beschreibt, wie die gleichzeitige Verabreichung des Wirkstoffes, der in der ersten Spalte aufgelistet ist, die Konzentration von Topiramat verändert.

Siehe Tabelle auf Seite 6

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft**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 ange-

Topiramal AL Filmtabletten

ALIUD PHARMA

Zusammenfassung der Ergebnisse zusätzlicher klinischer pharmakokinetischer Wechselwirkungsstudien		
Begleitmedikation	Konzentration der Begleitmedikation ^a	Topiramal-Konzentration ^a
Amitriptylin	↔ 20% Erhöhung der C _{max} und der AUC des Nortriptylin-Metaboliten	NS
Dihydroergotamin (oral und subkutan)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31% Erhöhung der AUC des reduzierten Metaboliten	NS
Propranolol	↔ 17% Erhöhung der C _{max} von 4-OH-Propranolol (TPM 50 mg alle 12 h)	9% und 16% Erhöhung der C _{max} , 9% und 17% Erhöhung der AUC (40 und 80 mg Propranolol entsprechend alle 12 h)
Sumatriptan (oral und subkutan)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25% Verminderung der AUC von Diltiazem und 18% Verminderung von DEA und ↔ von DEM*	20% Erhöhung der AUC
Venlafaxin	↔	↔
Flunarizin	16% Erhöhung der AUC (TPM 50 mg alle 12 h) ^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

NS = 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.

borener 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 Topiramal behandelten Frauen, die ein Kind mit einer angeborenen Fehlbildung zur Welt gebracht haben, scheint ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen in späteren Schwangerschaften bei Topiramal-Exposition zu bestehen.

- Eine höhere Prävalenz für ein geringes 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 Topiramal 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 nord-europäischen 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 Topiramal 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 Topiramal ausgesetzt waren, im Vergleich zu Kindern von Müttern mit Epilepsie, die keinem Antiepileptikum ausgesetzt waren.

Indikation Epilepsie

- Topiramal 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 Topiramal 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 Topiramal schwanger wird, sollte sie umgehend an einen Facharzt überwiesen werden, um die Behandlung mit Topiramal neu zu bewerten und alternative Behandlungsoptionen in Erwägung zu ziehen.
- Wenn Topiramal 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

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

Frauen im gebärfähigen Alter (alle Indikationen)

Topiramal 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 Topiramal 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 Topiramal AL 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 Topiramal 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 Topiramal 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 Topiramal 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 zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Topiramat verzichtet werden soll/die Behandlung mit Topiramat zu unterbrechen ist (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, potenziell 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 Tabelle 1 auf Seite 8 aufgelistet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$,

$< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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 1 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.

Weitere Nebenwirkungen

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, abdominalen 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: Andere Antiepileptika, andere Migränemittel.
ATC-Code: N03AX11, N02CX12

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 drei Eigenschaften identifiziert, die möglicherweise zur antiepileptischen Wirksamkeit von Topiramat beitragen.

Aktionspotenziale, die durch anhaltende Depolarisation der Neuronen ausgelöst wurden, wurden durch Topiramat in einer zeitabhängigen Art blockiert, 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, einen 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-(Gluta-

Topiramate AL Filmtabletten

ALIUD PHARMA

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Topiramate

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Nasopharyngitis*				
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Anämie	Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Eosinophilie	Neutropenie*	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		Hypersensitivität			allergisches Ödem*
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Anorexie, verminderter Appetit	metabolische Azidose, Hypokaliämie, erhöhter Appetit, Polydipsie	hyperchlorämische Azidose, Hyperammonämie*, hyperammonämische Enzephalopathie*	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Depression	Bradyphrenie, Insomnie, Beeinträchtigung des sprachlichen Ausdrucksvermögens, Angst, Verwirrtheit, Desorientierung, Aggression, veränderte Stimmung, Agitiertheit, Stimmungsschwankungen, depressive Stimmung, Wut, anomales Verhalten	Suizidgedanken, Suizidversuch, Halluzination, psychotische Störung, akustische Halluzination, visuelle Halluzination, Apathie, Verlust der Spontansprache, Schlafstörung, Affektlabilität, verminderte Libido, Ruhelosigkeit, Weinen, Dysphemie, euphorische Stimmung, Paranoia, Perseveration, Panikattacken, Traurigkeit, Leseschwäche, Einschlafstörung, Affektverflachung, anomales Denken, Verlust der Libido, Teilnahmslosigkeit, Durchschlafstörung, Ablenkbarkeit, frühes morgendliches Erwachen, Panikreaktion, gehobene Stimmung	Manie, Panikstörung, Gefühl von Hoffnungslosigkeit*, Hypomanie	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Parästhesie, Somnolenz, Schwindel	Aufmerksamkeitsstörung, Gedächtnisstörung, Amnesie, kognitive Störung, Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit, eingeschränkte psychomotorische Fähigkeiten, Konvulsion, anormale Koordination, Tremor, Lethargie, Hypästhesie, Nystagmus, Dysgeusie, Gleichgewichtsstörung, Dysarthrie, Intentionstremor, Sedierung	Bewusstseinseinschränkung, Grand mal Anfall, Gesichtsfeldausfall, komplex fokale Anfälle, Sprachstörung, psychomotorische Hyperaktivität, Synkope, sensorische Störung, Sabbern, Hypersomnie, Aphasie, repetitive Sprache, Hypokinesie, Dyskinesie, Haltungsschwindel, schlechte Schlafqualität, brennendes Gefühl, Verlust des Empfindungsvermögens, verändertes Geruchsempfinden, zerebellares Syndrom, Dysästhesie, Hypogeusie, Stupor, Ungeschicklichkeit, Aura, Ageusie, Schreibstörung, Dysphasie, periphere Neuropathie, Präsynkope, Dystonie, Formicatio	Apraxie, Störung des zirkadianen Schlafrhythmus, Hyperästhesie, verminderter Geruchssinn, Verlust des Geruchssinns, essenzieller Tremor, Akinesie, Nichtansprechen auf Reize	
<i>Augenerkrankungen</i>		Verschwommensehen, Diplopie, Sehstörung	verminderte Sehschärfe, Skotom, Myopie*, Fremdkörpergefühl im Auge*, trockenes Auge, Photophobie, Blepharospasmus, erhöhter Tränenfluss, Photopsie, Mydriasis, Presbyopie	unilaterale Blindheit, transiente Blindheit, Glaukom, Akkommodationsstörung, veränderte visuelle Tiefenwahrnehmung, Flimmerskotom, Augenlidödem*, Nachtblindheit, Amblyopie	Engwinkelglaukom*, Makulopathie*, Störung der Augenbewegung*, konjunktivales Ödem*, Uveitis

Fortsetzung auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle 1: Nebenwirkungen von Topiramate

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>		Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen	Taubheit, unilaterale Taubheit, neurosensorische Taubheit, Ohrenbeschwerden, eingeschränktes Hören		
<i>Herzerkrankungen</i>			Bradykardie, Sinusbradykardie, Palpitationen		
<i>Gefäßerkrankungen</i>			Hypotension, orthostatische Hypotension, Flush, Hitzewallungen	Raynaud-Phänomen	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Dyspnoe, Epistaxis, verstopfte Nase, Rhinorrhö, Husten*	Belastungsdyspnoe, paranasale Sinushypersekretion, Dysphonie		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	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		
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>				Hepatitis, Leberversagen	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		Alopezie, Hautausschlag, Pruritus	Anhidrose, faziale Hypästhesie, Urtikaria, Erythem, generalisierter Pruritus, makulärer Hautausschlag, Hautverfärbung, allergische Dermatitis, Gesichtsschwellung	Stevens-Johnson-Syndrom*, Erythema multiforme*, anormaler Hautgeruch, periorbitales Ödem*, lokalisierte Urtikaria	toxische epidermale Nekrolyse*
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>		Arthralgie, Muskelspasmen, Myalgie, Muskelzittern, Muskelschwäche, muskuloskelettaler Brustschmerz	Gelenkschwellung*, muskuloskelettale Steifheit, Flankenschmerz, Muskelermüdung	Beschwerden in den Extremitäten*	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Nephrolithiasis, Pollakisurie, Dysurie, Nephrokalzinose*	Harnstein, Harninkontinenz, Hämaturie, Inkontinenz, Harndrang, Nierenkolik, Nierenschmerz	Harnleiterstein, renale tubuläre Azidose*	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>			erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Fatigue	Pyrexie, Asthenie, Gereiztheit, Gangstörung, anomales Gefühl, Malaise	Hyperthermie, Durst, Influenza-ähnliche Krankheit*, Trägheit, periphere Kälte, Gefühl der Trunkenheit, nervöses Gefühl	Gesichtsödem, Kalzinose	
<i>Untersuchungen</i>	Gewichtsabnahme	Gewichtszunahme*	Kristalle im Urin präsent, anomaler Zehen-Fersen-Gehtest, verminderte Zahl weißer Blutzellen, Anstieg der Leberenzyme	verminderte Bicarbonatwerte im Serum	
<i>Soziale Umstände</i>			Lernschwäche		

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

Topiramat AL Filmtabletten

ALIUD PHARMA

mat)-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 µM bis 200 µM, mit einer minimalen beobachteten Aktivität bei 1 µM bis 10 µM.

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 Epilepsiemodel 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 Talplasmakonzentrationen von Topiramat und dessen klinischer Wirksamkeit nachgewiesen. Kein Beleg für Toleranzentwicklung bei Menschen wurde dargestellt.

Absence-Anfälle

Zwei kleine einarmige 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 Aus-

gangswert. 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

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 bei Probanden wurde eine mittlere Peakplasmakonzentration (C_{max}) von 1,5 µg/ml innerhalb von 2 bis 3 Stunden (T_{max}) erreicht.

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

Verteilung

Im Allgemeinen sind 13 bis 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 bis 0,55 l/kg für eine Einzeldosis im Bereich von 100 bis 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 Wirkstoff-metabolisierender Enzyme erhalten. Sechs Metabolite, 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 ¹⁴C-Topiramat ausgeschieden wurde. Zwei 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 ¹⁴C-Topiramat wurden innerhalb von 4 Tagen unverändert im Urin ausgeschieden. Nach zweimal 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 und ein signifikanter Anstieg der renalen Clearance von Topiramat beobachtet wurde. Insgesamt beträgt die Plasmaclearance nach Einnahme beim Menschen ungefähr 20 bis 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 Einzeldosis bei Probanden sich dosisproportional verhaltend über einen Bereich 100 bis 400 mg ansteigt. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion kann es 4 bis 8 Tage dauern bis *Steady-State*-Plasmakonzentrationen erreicht sind. Die mittlere C_{max} nach multiplen, zweimal 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 zweimal täglich, betrug die mittlere Eliminationshalbwertszeit im Plasma ungefähr 21 Stunden.

Anwendung zusammen mit anderen Antiepileptika

Die gleichzeitige Verabreichung multipler Dosen von Topiramat, 100 bis 400 mg zweimal 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 ($CL_{CR} \leq 70$ 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 Topiramatkonzentration 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 jewei-

ligen 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 maternalen und paternalen 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 Plazenta-Schranke.

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 Knochenmineral-Dichte (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 Potenzial.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (E 460a), Crospovidon (Typ A) (E 1201), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Vorverkleisterte Stärke (Mais).

Filmüberzug:

Topiramat AL 25 mg Filmtabletten

Opadry® weiß bestehend aus: Hypromellose (E 464), Macrogol 8000 (E 1521), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171).

Topiramat AL 50 mg Filmtabletten

Topiramat AL 100 mg Filmtabletten

Opadry® gelb bestehend aus: Hypromellose (E 464), Macrogol 8000 (E 1521), Talkum (E 553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Titandioxid (E 171).

Topiramat AL 200 mg Filmtabletten

Opadry® rosa bestehend aus: Hypromellose (E 464), Macrogol 8000 (E 1521), Talkum (E 553b), Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Topiramat AL 25 mg/- 50 mg/- 100 mg Filmtabletten

3 Jahre

Topiramat AL 200 mg Filmtabletten

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

AL/AL-Blisterpackungen

Topiramat AL 25 mg Filmtabletten

Originalpackung mit 28, 50, 100 und 200 Filmtabletten.

Topiramat AL 50 mg Filmtabletten

Originalpackung mit 50, 100 und 200 Filmtabletten.

Topiramat AL 100 mg Filmtabletten

Originalpackung mit 50, 100 und 200 Filmtabletten.

Topiramat AL 200 mg Filmtabletten

Originalpackung mit 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 Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

67233.00.00
67234.00.00
67235.00.00
67236.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. Januar 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
1. Juli 2013

10. Stand der Information

November 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin