

▼ 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 Migräne 25 mg Filmtabletten
Topiramat AL Migräne 50 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Topiramat AL Migräne 25 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 25 mg Topiramat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 17,5 mg Lactose-Monohydrat.

Topiramat AL Migräne 50 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 50 mg Topiramat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 35,0 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Topiramat AL Migräne 25 mg Filmtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit einer kreuzförmigen Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen (Viertel) geteilt werden.

Topiramat AL Migräne 50 mg Filmtabletten

Hellgelbe, runde, bikonvexe Filmtablette. Die Tablette darf nicht geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen bei Erwachsenen, wenn andere Migräne-Therapien nicht vertragen wurden oder nicht erfolgreich waren.

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 Migräne ist in Form von Filmtabletten verfügbar. Es wird empfohlen, dass die Filmtabletten nicht geteilt werden.

Es ist nicht notwendig die Topiramat-Plasmakonzentrationen zu überwachen, um die Therapie mit Topiramat AL Migräne zu optimieren.

Topiramat AL Migräne kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Topiramat sollte schrittweise abgesetzt werden. In klinischen Studien wurden die Tagesdosen bei Erwachsenen, die Topiramat in Dosen bis zu 100 mg/Tag zur Migräne-Prophylaxe erhielten, in wöchentlichen Intervallen um 25–50 mg reduziert.

Erwachsene

Die empfohlene Gesamttagesdosis von Topiramat zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen beträgt 100 mg pro Tag, verteilt auf 2 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 pro 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 Topiramat AL Migräne (Topiramat) nicht für die Behandlung oder Prävention von Migräne bei Kindern empfohlen.

Frauen im gebärfähigen Alter

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

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

Allgemeine Dosierungsempfehlungen für Topiramat AL Migräne bei speziellen Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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 AL Migräne, 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).

Patienten mit 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.

Art der Anwendung

Topiramat AL Migräne 25 mg Filmtabletten sollen mit ausreichend Wasser unzerkaut eingenommen werden. Die Filmtablette sollte nur dann geteilt werden, wenn eine Dosis von 6,25 oder 12,5 mg eingenommen werden muss.

Topiramat AL Migräne 50 mg Filmtabletten sollen nicht zerbrochen und mit ausreichend Wasser unzerkaut eingenommen werden.

Topiramat kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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).

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).

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 Be-

Topiramat AL Migräne 25 mg Filmtabletten

Topiramat AL Migräne 50 mg Filmtabletten

ALIUD PHARMA

handlung zu besprechen bevor die Empfängnisverhütung abgesetzt wird, und eine umgehende Kontaktaufnahme mit einem Facharzt, wenn sie schwanger wird oder vermutet, schwanger zu sein.

Schulungsmaterialien zu diesen Maßnahmen stehen Ärzten und Patientinnen zur Verfügung. Der Patientinnenleitfaden muss allen Frauen im gebärfähigen Alter, die Topiramat anwenden, ausgehändigt werden. Eine Patientenkarte liegt der Packung von Topiramat AL Migräne bei.

Oligohidrose

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Topiramat wurde über Oligohidrose (vermindertes Schwitzen) berichtet.

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, wie z.B. Topiramat, in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, Placebo-kontrollierter 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.

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 Migräne 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.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

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). 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 Bicarbonat-senkenden 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).

Die Auswirkungen von Topiramat auf knochenbezogene Folgeerkrankungen wurden nicht systematisch untersucht.

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

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.

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.

Ernährungsergänzung

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.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von Topiramat auf Antiepileptika

Der Zusatz von Topiramat zu Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Primidon) hat keine Auswirkung auf deren *Steady-State*-Plasmakonzentrationen, außer bei vereinzelten 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.

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 von 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. Die Ergebnisse dieser Wechselwirkungen sind nachfolgend zusammengefasst:

Siehe Tabelle

begleitend verabreichtes AED	AED-Konzentration	Topiramat-Konzentration
Phenytoin	↔**	↓
Carbamazepin (CBZ)	↔	↓
Valproinsäure	↔	↔
Lamotrigin	↔	↔
Phenobarbital	↔	NS
Primidon	↔	NS

↔ = Keine Auswirkung auf die Plasmakonzentration ($\leq 15\%$ 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 Topiramat. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung konnte nicht festgestellt werden. Wenn Topiramat Migräne 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 Topiramat und Alkohol oder anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln wurde nicht in klinischen Studien bewertet. Es wird empfohlen, dass Topiramat AL Migräne 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 Probanden bei gleichzeitiger Gabe eines oralen kontrazeptiven Kombinationspräparates, das 1 mg Norethisteron (NET) und 35 µg Ethinylestradiol (EE) enthielt, und keiner Verabreichung anderer Arzneimittel wurde Topiramat, 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 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 Epilepsiepatienten, die Valproinsäure einnahmen, gegeben wurde. In beiden Studien beeinflusste Topiramat (50–800 mg/Tag) 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 Proban-

den). Die klinische Signifikanz der beobachteten Veränderungen ist nicht bekannt. Bei Patientinnen, die systemische hormonelle Kontrazeptiva zusammen mit Topiramat AL Migräne anwenden, sollte die Möglichkeit einer verminderten kontrazeptiven Wirksamkeit und verstärkter Durchbruchblutungen 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 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 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 bis 6 mg/Tag). Die Unterschiede in der AUC der aktiven Gesamtfraction 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 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 Topiramat. Wenn zu einer

Topiramat AL Migräne 25 mg Filmtabletten

Topiramat AL Migräne 50 mg Filmtabletten

ALIUD PHARMA

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 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 Migräne 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_{12h} 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_{12h} sowohl des aktiven Hydroxy-Metaboliten als auch eine 60% Verminderung der $C_{max,ss}$ und der AUC_{12h} des aktiven Keto-Metaboliten beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Wenn Topiramat AL Migräne 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- 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 Migräne 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 Migräne 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 $<35^{\circ}C$, 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 5

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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	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 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 12h) ^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.

den 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 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 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 nord-europäischen Ländern durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass die Prävalenz von Autismus-Spektrum-Störungen, geistiger Behinderung oder Aufmerksamkeits-

defizit-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.

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

Frauen im gebärfähigen Alter

Topiramat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert.

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 AL Migräne 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.

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 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

Topiramat AL Migräne 25 mg Filmtabletten
Topiramat AL Migräne 50 mg Filmtabletten
ALIUD PHARMA

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 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), 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 beobachtete 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).

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 Migränemittel

ATC-Code: N02CX12

Topiramat ist als Sulfamat-substituiertes Monosaccharid klassifiziert. Der genaue Mechanismus, durch den Topiramat seine antiepileptischen und Migräne-prophylaktischen Eigenschaften ausübt, ist unbekannt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Topiramat

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis*				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Eosinophilie	Neutropenie*	
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität			allergisches Ödem*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie, verminderter Appetit	metabolische Azidose, Hypokaliämie, erhöhter Appetit, Polydipsie	hyperchlorämische Azidose, Hyperammonämie*, hyperammonämische Enzephalopathie*	
Psychiatrische Erkrankungen	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, Lese-schwäche, Einschlafstörung, Affektverflachung, anomales Denken, Verlust der Libido, Teilnahmslosigkeit, Durchschlafstörung, Ablenkbarkeit, frühes morgendliches Erwachen, Panikreaktion, gehobene Stimmung	Manie, Panikstörung, Gefühl von Hoffnungslosigkeit*, Hypomanie	

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1: Nebenwirkungen von Topiramate

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Parästhesie, Somnolenz, Schwindel	Aufmerksamkeitsstörung, Gedächtnisstörung, Amnesie, kognitive Störung, Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit, eingeschränkte psychomotorische Fähigkeiten, Konvulsion, anomale Koordination, Tremor, Letargie, Hypästhesie, Nyctagmus, 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 Schlafrythmus, 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
<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		Husten
<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*, anomaler Hautgeruch, periorbitales Ödem*, lokalisierte Urtikaria	toxische epidermale Nekrolyse*

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 1: Nebenwirkungen von Topiramat

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</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>			erektiler Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Fatigue	Pyrexie, Asthenie, Geiztheit, 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.

Elektrophysiologische und biochemische Studien an kultivierten Neuronen haben drei Eigenschaften identifiziert, die möglicherweise zur 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.

Topiramat kann 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 μ M bis 200 μ M, mit einer minimalen beobachteten Aktivität bei 1 μ M bis 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.

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das pharmakokinetische Profil von Topiramat zeigt eine relativ 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 μ g/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 14 C-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 μ g/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 wirkstoffmetabolisierender Enzyme erhalten. Sechs Metabolite, die durch Hydroxylierung, Hydrolyse und Glukuronidierung 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. 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 ^{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 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 Einmaldosis bei Probanden sich Dosis-proportional 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, 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 bis 400 mg 2-mal täglich, mit Phenytoin oder Carbamazepin zeigt Dosis-proportionale 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 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 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.

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 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 Futtermittelaufnahme mit ver-

minderter 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).

Topiramat AL Migräne 25 mg Filmtabletten

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

Topiramat AL Migräne 50 mg Filmtabletten

Filmüberzug: Opadry® gelb bestehend aus: Hypromellose (E 464), Macrogol 8000 (E 1521), Talkum (E 553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times \text{H}_2\text{O}$ (E 172), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 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 Migräne 25 mg Filmtabletten

Originalpackung mit 28, 100 und 200 Filmtabletten

Topiramat AL Migräne 50 mg Filmtabletten

Originalpackung mit 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 Zulassung

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

8. Zulassungsnummern

76480.00.00
 76481.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
 Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:
 18. Juni 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 04. Februar 2014

10. Stand der Information

November 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin