

Fachinformation

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Topiramat G.L. 50 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 50 mg Topiramat.

Sonstiger Bestandteil: 0,4 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epilepsie

- Als Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit generalisierten tonisch-klonischen epileptischen Anfällen und/oder fokalen epileptischen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung).
- Als Zusatztherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) und/oder primär generalisierten tonisch-klonischen epileptischen Anfällen und/oder epileptischen Anfällen beim Lennox-Gastaut-Syndrom.

Migräne

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Einleitung einer Behandlung mit Topiramat sollte durch Spezialisten erfolgen. Die weitere Behandlung sollte unter Aufsicht von Spezialisten bzw. entsprechend geschulten Betreuungspersonen erfolgen.

Allgemein

Um eine optimale Kontrolle zu erzielen und dosisabhängige Nebenwirkungen zu vermeiden, wird empfohlen, die Therapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einer niedrigen Dosis zu beginnen und anschließend auf eine effektive Dosis zu titrieren.

Wenn begleitende Antiepileptika (AED) abgesetzt werden, um auf eine Monotherapie mit Topiramat umzustellen, sollten die möglichen Auswirkungen auf die Anfallskontrolle berücksichtigt werden. Sofern nicht Bedenken bezüglich der Sicherheit ein plötzliches Absetzen des begleitenden AED erforderlich machen, wird ein schrittweises Ausschleichen mit einer Rate von etwa einem Drittel der Dosis des begleitenden AED alle 2 Wochen empfohlen.

Für Dosierungen, die mit dieser Stärke nicht realisierbar/praktikabel sind, sind andere Stärken dieses Arzneimittels erhältlich.

Wenn enzyminduzierende Arzneimittel abgesetzt werden, steigen die Topiramat-Spiegel an. Falls klinisch indiziert, kann eine Reduktion der Topiramat-Dosis erforderlich werden.

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

Die Dosisempfehlungen gelten für Kinder, Jugendliche und Erwachsenen, einschließlich älterer Patienten, sofern keine Nierenerkrankung vorliegt (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit mäßiger (Creatinin-Clearance 30-69 ml/min) und schwerer (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung wird empfohlen, die Behandlung mit der Hälfte der üblichen Tagesdosis zu beginnen und die Dosis in kleineren Schritten und langsamer zu erhöhen als üblich. Wie bei allen Patienten sollte sich das Titrationsschema am klinischen Ansprechen orientieren. Dabei ist zu beachten, dass es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion länger dauern kann, bis sich nach einer Dosisänderung ein Steady-State einstellt. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz kann es 10 bis 15 Tage dauern, bis Steady-State-Konzentrationen erzielt werden, im Vergleich zu 4 bis 8 Tagen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Behandlung mit Topiramat mit Vorsicht erfolgen, da die Topiramat-Clearance vermindert sein kann.

Patienten, die eine Hämodialyse erhalten

Da Topiramat durch Hämodialyse aus dem Blutplasma entfernt wird, sollte an den Hämodialyse-Tagen eine zusätzliche Topiramat-Dosis in Höhe von etwa der Hälfte der Tagesdosis verabreicht werden. Die zusätzliche Dosis sollte auf zwei Dosen verteilt zu Beginn und nach Ende der Hämodialyse-Sitzung verabreicht werden. Die zusätzlich benötigte Dosis kann abhängig von dem verwendeten Dialyse-Gerät unterschiedlich ausfallen. Wie bei anderen Patienten richtet sich die Dosistitration nach dem klinischen Ansprechen (z.B. Anfallskontrolle, Vermeidung von Nebenwirkungen).

Epilepsie

Monotherapie der Epilepsie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die Eindosierung sollte mit 25 mg abends in der ersten Woche begonnen werden. Die Dosis sollte anschließend in Abständen von 1 oder 2 Wochen um 25 oder 50 mg pro Tag, verteilt auf zwei Einzelgaben, gesteigert werden. Wenn der Patient das Titrationsschema nicht verträgt, kann die Dosis in kleineren Schritten erhöht oder der Abstand zwischen zwei Dosiserhöhungen verlängert werden. Die Dosis und die Titrationsgeschwindigkeit richten sich nach dem klinischen Ansprechen.

Die empfohlene Zieldosis beträgt bei einer Topiramat-Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen 100 mg pro Tag und die empfohlene maximale Tagesdosis 400 mg.

Kinder ab 2 Jahren

Die Behandlung sollte mit 0,5-1 mg/kg Körpergewicht (KG) abends in der ersten Woche begonnen werden. Die Dosis sollte anschließend in Abständen von 1 oder 2 Wochen um 0,5-1 mg/kg KG pro Tag, verteilt auf zwei Einzelgaben, gesteigert werden. Wenn das Kind das Titrationsschema nicht verträgt, kann die Dosis in kleineren Schritten erhöht oder der Abstand zwischen zwei Dosiserhöhungen verlängert werden. Die Dosis und die Titrationsgeschwindigkeit richten sich nach dem klinischen Ansprechen.

Die empfohlene initiale Zieldosis beträgt in der Topiramat-Monotherapie bei Kindern 3-6 mg/kg täglich.

Kinder unter 2 Jahren

Die Anwendung des Arzneimittels bei Kindern unter 2 Jahren wird aufgrund fehlender Daten nicht empfohlen.

Zusatztherapie der Epilepsie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die Titration sollte mit 25-50 mg abends in der ersten Woche beginnen. Es liegen Daten zu einer niedrigeren initialen Dosierung außerhalb von klinischen Studien vor.

Anschließend sollte die Dosis in wöchentlichen oder zweiwöchentlichen Abständen um 25-50 mg/Tag, verteilt auf zwei Einzeldosen, erhöht werden. Die Dosistitration sollte sich am klinischen Ansprechen orientieren. Bei einigen Patienten ist auch eine Einmalgabe ausreichend, um eine Wirksamkeit zu erzielen.

Die minimale effektive Dosis betrug in klinischen Studien in der Zusatztherapie 200 mg pro Tag. Die übliche Gesamttagesdosis beträgt 200-400 mg, verteilt auf zwei Einzeldosen. Bei einigen Patienten kann die maximale Tagesdosis von 800 mg erforderlich sein.

Kinder ab 2 Jahren

Die empfohlene Gesamttagesdosis von Topiramate beträgt etwa 5-9 mg/kg Körpergewicht pro Tag, verteilt auf zwei Einzeldosen. Die Titration sollte in der ersten Woche mit 25 mg pro Tag am Abend beginnen (oder mit einer niedrigeren Dosis, z.B. 0,5-1 mg/kg Körpergewicht pro Tag). Anschließend sollte die Dosis in 1- oder 2-wöchentlichen Abständen um etwa 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag (verteilt auf zwei Einzeldosen) gesteigert werden, um ein optimales klinisches Ansprechen zu erzielen. Die Eindosierung sollte sich am klinischen Ansprechen orientieren.

Bei einzelnen Kindern wurden Tagesdosen von bis zu 30 mg/kg Körpergewicht pro Tag untersucht. Diese Dosen wurden im Allgemeinen gut vertragen.

Migräne-Prophylaxe

Erwachsene

Die Titration sollte in der ersten Woche mit 25 mg abends beginnen.

Anschließend sollte die Dosis in Abständen von 1 Woche um 25 mg pro Tag erhöht werden. Wenn der Patient dieses Titrationsschema nicht verträgt, können die Abstände zwischen den Dosisanpassungen verlängert werden.

Die empfohlene Tagesgesamtdosis von Topiramate zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen beträgt 100 mg pro Tag, verabreicht in zwei Einzeldosen. Einige Patienten können von einer Tagesgesamtdosis von 50 mg pro Tag profitieren.

Die Dosis und die Titrationsgeschwindigkeit sollten sich am klinischen Verlauf orientieren. Eine vorläufige Bewertung des therapeutischen Ansprechens sollte frühestens nach 4 Behandlungswochen erfolgen.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollen nicht geteilt oder zerkleinert, sondern unzerkaut mit ausreichend Wasser eingenommen werden. Topiramate kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen in der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

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 für weitere Einzelheiten).

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

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

Stimmungsschwankungen/Depression

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

Suizid/Suizidgedanken

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 8652 behandelten Patienten) und einer nahezu 3mal höheren Inzidenz als bei den mit Placebo behandelten Patienten (0,2%; 8 von 4045 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.

Nephrolithiasis

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

Risikofaktoren für eine Nephrolithiasis schließen vorherige Nierensteine sowie Nephrolithiasis und Hyperkalziurie 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 Leberfunktion

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

Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

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 Myopie, eine Einengung der vorderen Augenkammer, okuläre Hyperämie (Rötung) und einen erhöhten intraokulären Druck einschließen. Mydriasis kann oder kann nicht vorliegen. 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 zu dem primären Engwinkelglaukom, das selten in einem Alter unter 40 Jahren auftritt, wurde das sekundäre, mit Topiramat assoziierte Engwinkelglaukom sowohl bei pädiatrischen Patienten als auch bei Erwachsenen berichtet. Die Behandlung umfasst das nach Ermessen des behandelnden Arztes schnellstmögliche Absetzen von Topiramat und geeignete Maßnahmen, um den intraokulären Druck zu reduzieren. Im Allgemeinen resultieren diese Maßnahmen in einem Abfall des intraokulären Druckes.

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

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

Metabolische Azidose

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, Diarrhoe, chirurgische Eingriffe, ketogene Diät oder bestimmte Arzneimittel) können additiv zu dem Bicarbonat-senkenden Effekt von Topiramat wirken.

Chronische metabolische Azidose erhöht das Risiko von Nierensteinbildung und kann möglicherweise zu Osteopenie führen.

Chronische metabolische Azidose bei pädiatrischen Patienten kann die Wachstumsraten reduzieren. Die Auswirkungen von Topiramat auf knochenbezogene Folgeerkrankungen wurden nicht systematisch bei pädiatrischen oder erwachsenen Patienten untersucht.

Abhängig von den zugrundeliegenden Umständen, wird unter der Topiramat-Behandlung eine geeignete Bewertung einschließlich des Serum-Bicarbonat-Spiegels empfohlen. Wenn sich eine metabolische Azidose entwickelt und persistiert, sollte in Erwägung gezogen werden, die Dosis zu reduzieren oder Topiramat abzusetzen (durch schrittweise Dosisreduktion).

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

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.

Lactose-Intoleranz

Topiramat G.L. enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Topiramat G.L. nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von Topiramat G.L. auf andere Antiepileptika

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

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

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

Auswirkungen anderer Antiepileptika auf Topiramat G.L.

Phenytoin und Carbamazepin reduzieren die Plasmakonzentration von Topiramat. Die Zugabe oder das Absetzen von Phenytoin oder Carbamazepin zur Topiramat G.L.-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 G.L. und rechtfertigt daher keine Anpassung der Dosierung von Topiramat G.L.. Die Ergebnisse dieser Wechselwirkungen sind nachfolgend zusammengefasst:

begleitend verabreichtes AED	AED Konzentration	Topiramat G.L. 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 Plasmakonzentrationen

NS nicht untersucht

AED Antiepileptikum

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

Digoxin

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

ZNS Sedativa

Die gleichzeitige Verabreichung von Topiramat G.L. und Alkohol oder anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln wurde nicht in klinischen Studien bewertet. Es wird empfohlen, dass Topiramat G.L. 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.

Orale 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, wurde Topiramat G.L., in einer Dosierung von 50 bis 200 mg/Tag und keiner Verabreichung anderer Arzneimittel, nicht in Zusammenhang mit einer statistisch signifikanten Änderung der mittleren Exposition (AUC) für beide Inhaltsstoffe des oralen Kontrazeptivums gebracht. In einer anderen Studie war die Exposition von EE bei Dosen von 200, 400 und 800 mg/Tag statistisch signifikant vermindert (18%, 21% bzw. 30%), wenn Topiramat als Zusatztherapie bei Patienten, die Valproinsäure einnehmen, gegeben wurde. In beiden Studien beeinflusste Topiramat G.L. (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. Die klinische Signifikanz dieser beobachteten Änderungen ist nicht bekannt. Die Möglichkeit einer verminderten kontrazeptiven Wirksamkeit und vermehrter Durchbruchblutungen sollte bei Patienten, die orale kontrazeptive Kombinationsprodukte mit Topiramat G.L. einnehmen, berücksichtigt werden. Patienten, die östrogenhaltige Kontrazeptiva einnehmen, sollten aufgefordert werden, jede Änderung ihrer Menstruationsblutung zu berichten. Die kontrazeptive Wirksamkeit kann auch bei Abwesenheit von Durchbruchblutungen vermindert sein.

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 Gesamtfraktion zwischen der Behandlung mit Risperidon allein und der Kombinationsbehandlung mit Topiramat waren jedoch statistisch nicht signifikant. Minimale Änderungen wurden in der Pharmakokinetik der gesamten aktiven Fraktion (Risperidon plus 9-Hydroxyrisperidon) und keine Änderungen für 9-Hydroxyrisperidon beobachtet. Es gab keine signifikanten Änderungen in der systemischen Exposition der gesamten aktiven Fraktion von Risperidon oder von Topiramat. Wenn

zu einer bestehenden Behandlung mit Risperidon (1-6 mg/Tag) zusätzlich Topiramat gegeben wurde, wurde häufiger über unerwünschte Ereignisse berichtet als vor der Topiramat-Einleitung (250-400 mg/Tag) (entsprechend 90% und 54%). Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse nach Topiramat-Einleitung, wenn es zusätzlich zu einer Risperidon-Behandlung gegeben wurde, waren: Somnolenz (27% und 12%), Parästhesie (22% und 0%) und Übelkeit (18% und 9%).

Hydrochlorothiazid (HCTZ)

Eine Arzneimittelwechselwirkungsstudie, die bei 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% anstieg und die AUC um 29% anstieg, wenn HCTZ zu Topiramat gegeben wurde. Die klinische Bedeutung dieser Änderung ist unbekannt. Die Zugabe von HCTZ zur Topiramat-Therapie kann eine Anpassung der Topiramat-Dosis erfordern. Die Pharmakokinetik von HCTZ im Steady State wurde durch die gleichzeitige Verabreichung von Topiramat nicht signifikant beeinflusst. Klinische Laborergebnisse zeigen einen Abfall des Serumkaliums nach Topiramat oder HCTZ Verabreichung, der höher war, wenn HCTZ und Topiramat in Kombination verabreicht wurden.

Metformin

Eine Arzneimittelwechselwirkungsstudie, die bei 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 G.L. 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 G.L. zur Pioglitazon-Therapie hinzugegeben oder Pioglitazon zur Topiramat G.L.-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 hinzugegeben oder Glibenclamid zur Topiramat-Therapie hinzugegeben wird, sollte besonderes Augenmerk auf die Routineüberwachung von Patienten zur adäquaten Kontrolle ihrer diabetischen Erkrankung gelegt werden.

Weitere Arten von Wechselwirkungen

Arzneimittel, die für eine Nephrolithiasis prädisponieren

Topiramat G.L. kann das Risiko für eine Nephrolithiasis erhöhen, wenn es begleitend mit anderen Substanzen angewendet wird, die eine Nephrolithiasis prädisponieren. Während der Einnahme von Topiramat G.L. 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. Diese Nebenwirkung beruht nicht auf einer pharmakokinetischen Interaktion. Eine Assoziation der Hyperammonämie mit einer Topiramat-Monotherapie oder gleichzeitiger Behandlung mit anderen Antiepileptika wurde nicht ermittelt.

Weitere pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungsstudien

Es wurden klinische Studien durchgeführt, um das Potential pharmakokinetischer Wechselwirkungen zwischen Topiramat und anderen Substanzen abzuschätzen. Die Änderungen der C_{max} oder AUC sind als ein Ergebnis dieser Wechselwirkungen nachfolgend zusammengefasst. Die 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.

Zusammenfassung der Ergebnisse zusätzlicher klinischer pharmakokinetischer Wechselwirkungsstudien

Begleitmedikation	Konzentration der Begleitmedikation	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 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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Topiramat war bei Mäusen, Ratten und Kaninchen teratogen. Bei Ratten passiert Topiramat die Plazentaschranke.

Es liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien mit Topiramat G.L. bei Schwangeren vor. Daten aus Schwangerschaftsregistern deuten darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Topiramat G.L. während der Schwangerschaft und Fällen kongenitaler Fehlbildungen (z.B. kraniofaziale Defekte, wie z.B. Lippenspalte/Gaumenspalte, Hypospadien und Anomalien, die verschiedene Körpersysteme einschließen) geben kann. Dies wurde unter der Topiramat-Monotherapie und unter Topiramat als Teil eines Polytherapie-Regimes berichtet. Diese Daten sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da weitere Daten zur Identifizierung eines erhöhten Risikos für Fehlbildungen erforderlich sind.

Des Weiteren weisen die Daten aus den Registern und andere Studien darauf hin, dass, verglichen mit der Monotherapie, die Anwendung von Antiepileptika in einer Kombinationstherapie mit einem erhöhten Risiko für teratogene Effekte verbunden sein kann.

Es wird empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter eine adäquate Verhütungsmethode anwenden.

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. Da viele Arzneimittel in die humane Milch ausgeschieden werden, muss unter Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen eingestellt wird oder (auf) die Topiramat-Therapie abgebrochen/verzichtet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Indikation Epilepsie

Während der Schwangerschaft sollte Topiramat nach vollständiger Aufklärung der Frau über die bekannten Risiken unbehandelter Epilepsie für die Schwangerschaft und das potentielle Risiko des Arzneimittels für den Fötus verschrieben werden.

Indikation Migräne-Prophylaxe

Topiramat ist während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva).

4.7 Auswirkungen 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 lenken oder Maschinen bedienen, potentiell gefährlich sein, besonders bis zu dem Zeitpunkt, an dem der einzelne Patient Erfahrung mit dem Arzneimittel gesammelt hat.

Es wurden keine Studien über Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Topiramat wurde aus einer Datenbank mit klinischen Studien evaluiert, die sich aus 4111 Patienten (3182 unter Topiramat und 929 unter Placebo), die an 20 doppelblinden Studien bzw. 2847 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 unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) war in der Schwere leicht bis mäßig. UAWs, 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. Die festgesetzten Häufigkeiten sind wie folgt:

- Sehr häufig: ≥ 1/10
- Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10
- Gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis < 1/100
- Selten: ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die häufigsten UAWs (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, Diarrhoe, Übelkeit, Fatigue, Reizbarkeit und Gewichtsabnahme.

Pädiatrische Patienten

UAWs, die häufiger (≠ 2fach) bei Kindern als bei Erwachsenen in kontrollierten doppelblinden Studien berichtet wurden, umfassen: verminderten Appetit, erhöhten Appetit, hyperchlorämische Azidose, Hypokaliämie, anomales Verhalten, Aggression, Apathie, Einschlafstörung, Suizidgedanken, Aufmerksamkeitsstörung, Lethargie, Störung des zirkadianen Schlafrythmus, schlechte Schlafqualität, erhöhter Tränenfluss, Sinusbradykardie, anomales Gefühl und Gangstörung.

UAWs, die bei Kindern aber nicht bei Erwachsenen in kontrollierten doppelblinden Studien berichtet wurden, umfassen: Eosinophilie, psychomotorische Hyperaktivität, Vertigo, Erbrechen, Hyperthermie, Pyrexie und Lernschwierigkeiten.

Tabelle 1: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Topiramat

System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Unter- suchungen	Gewichts- abnahme	Gewichts- zunahme*	Kristalle im Urin präsent, anormaler Zehen-Fersen- Gehtest, verminderte Zahl weißer	verminderte Bicarbonat- werte im Serum	

			Blutzellen		
Herz- erkrankungen			Bradykardie, Sinus- bradykardie, Palpitationen		
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems		Anämie	Leukopenie, Thrombozyto- penie, Lymphadeno- pathie, Eosinophilie	Neutropenie*	
Erkrankungen des Nerven- systems	Parästhesie, Somnolenz, Schwindel	Aufmerksam- keitsstörung, Gedächtnis- störung, Amnesie, kognitive Störung, Beeinträchti- gung der geistigen Leistungs- fähigkeit, eingeschränkte psycho- motorische Fähigkeiten, Konvulsion, anomale Koordination, Tremor, Lethargie, Hypästhesie, Nystagmus, Dysgeusie, Gleichgewichts- störung, Dysarthrie, Intentions- tremor, Sedierung	Bewusstseins- einschränkung, Grand mal Anfall, Gesichtsfeld- ausfall, komplex fokale Anfälle, Sprachstörung, psycho- motorische Hyperaktivität, Synkope, sensorische Störung, Sabbern, Hypersomnie, Aphasie, repetitive Sprache, Hypokinesie, Dyskinesie, Haltungs- schwindel, schlechte Schlafqualität, brennendes Gefühl, Verlust des Empfindungs- vermögens, verändertes Geruchs- empfinden, zerebellares Syndrom, Dysästhesie, Hypogeusie, Stupor, Ungeschicklich- keit, Aura, Ageusie, Schreibstörung, Dysphasie, periphere	Apraxie, Störung des zirkadianen Schlaf- rhythmus, Hyper- ästhesie, verminderter Geruchssinn, Verlust des Geruchssinns, essentieller Tremor, Akinesie, Nicht- ansprechen auf Reize	

			Neuropathie, Präsynkope, Dystonie, Formicatio		
Augen- erkrankungen		Verschwommen- sehen, Diplopie, Sehstörung	verminderte Sehschärfe, Skotom, Myopie*, Fremdkörper- gefühl im Auge*, trockenes Auge, Photophobie, Blepharo- spasmus, erhöhter Tränenfluss, Photopsie, Mydriasis, Presbyopie	unilaterale Blindheit, transiente Blindheit, Glaukom, Akkommoda- tionsstörung, veränderte visuelle Tiefenwahr- nehmung, Flimmer- skotom, Augenlid- ödem*, Nachtblind- heit, Amblyopie	Engwinkel- glaukom*, Makulo- pathie*, Störung der Augen- bewegung*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo, Tinnitus, Ohren- schmerzen	Taubheit, unilaterale Taubheit, neuro- sensorische Taubheit, Ohren- beschwerden, eingeschränktes Hören		
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Epistaxis, verstopfte Nase, Rhinorrhoe	Belastungs- dyspnoe, paranasale Sinushyper- sekretion, Dysphonie		
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Nausea, Diarrhoe	Erbrechen, Obstipation, Oberbauch- schmerz, Dyspepsie, abdominaler Schmerz, Mundtrocken- heit, Magen- beschwerden, orale Parästhesie, Gastritis, abdominale Beschwerden	Pankreatitis, Flatulenz, gastro- ösophageale Reflux- krankheit, Unterbauch- schmerz, orale Hypästhesie, Zahnfleisch- bluten, geblähter Bauch, epigastrische Beschwerden, schmerzhafte Bauch-		

			spannung, vermehrter Speichelfluss, oraler Schmerz, Mundgeruch, Glossodynie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nephrolithiasis, Pollakisurie, Dysurie	Harnstein, Harn- inkontinenz, Hämaturie, Inkontinenz, Harndrang, Nierenkolik, Nierenschmerz	Harnleiter- stein, renale tubuläre Azidose*	
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes		Alopezie, Hautausschlag, Pruritus	Anhidrose, faziale Hypästhesie, Urtikaria, Erythem, generalisierter Pruritus, makulärer Hautausschlag, Haut- verfärbung, allergische Dermatitis, Gesichts- schwellung	Stevens- Johnson- Syndrom*, Erythema multiforme*, anomaler Hautgeruch, periorbitales Ödem*, lokalisierte Urtikaria	toxische epidermale Nekrolyse*
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen		Arthralgie, Muskelspasmen, Myalgie, Muskelzittern, Muskel- schwäche, muskulo- skelettaler Brustschmerz	Gelenk- schwellung*, muskulo- skelettale Steifheit, Flanken- schmerz, Muskel- schwäche	Beschwerden in den Extremitäten	
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Anorexie, verminderter Appetit	metabolische Azidose, Hypokaliämie, erhöhter Appetit, Polydipsie	hyper- chlorämische Azidose	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Naso- pharyngitis*				
Gefäß- erkrankungen			Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Flush, Hitze- wallungen	Raynaud- Phänomen	
Allgemeine Erkrankungen und	Fatigue	Pyrexie, Asthenie, Gereiztheit,	Hyperthermie, Durst, Influenza-	Gesichts- ödem, Kalzinose	

Beschwerden am Verabreichungsort		Gangstörung, anomales Gefühl, Malaise	ähnliche Krankheit*, Trägheit, periphere Kälte, Gefühl der Trunkenheit, nervöses Gefühl		
Soziale Umstände			Lernschwäche		
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität			allergisches Ödem*, konjunktivales Ödem*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion		
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, Leseschwäche, Einschlafstörung, Affektverflachung, anomales Denken, Verlust der Libido, Teilnahmslosig-	Manie, Anorgasmie, Panikstörung, Beeinträchtigung des sexuellen Empfindens, Gefühl von Hoffnungslosigkeit*, anomaler Orgasmus, Hypomanie, vermindertes Orgasmusempfinden	

			keit, Durchschlafstörung, Ablenkbarkeit, frühes morgendliches Erwachen, Panikreaktion, gehobene Stimmung		
--	--	--	--	--	--

* identifiziert als eine UAW aus Spontanberichten nach Markteinführung. Deren Häufigkeit wurde basierend auf den klinischen Studiendaten kalkuliert.

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, Hypotonie, abdominaler Schmerz, Agitiertheit, Schwindel und Depression. Die klinischen Konsequenzen waren in den meisten Fällen nicht schwerwiegend, allerdings wurden Todesfälle nach Überdosierung mit mehreren Arzneimitteln, einschließlich Topiramat, berichtet.

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

Behandlung

Bei einer akuten Topiramat-Überdosierung sollte bei kürzlich zurückliegender Einnahme unverzüglich eine Magenentleerung durch Magenspülung oder Induktion von Erbrechen herbeigeführt werden. *In vitro* erwies sich Aktivkohle als Adsorbens von Topiramat. Es sollte eine adäquate supportive Behandlung erfolgen und der Patient sollte gut hydratisiert werden. Hämodialyse stellt ein effektives Mittel dar, um Topiramat aus dem Körper zu entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Antiepileptika, Migränemittel

ATC-Code: N03 AX 11

Für Topiramat, ein Monosaccharid-Sulfamat, wurden drei pharmakologische Eigenschaften identifiziert, die zu einer antikonvulsiven Wirksamkeit beitragen könnten:

- 1) Topiramat vermindert die Häufigkeit der Bildung von Aktionspotentialen, nach der Depolarisation von Neuronen. Dies weist auf eine zustandsabhängige Blockade der spannungsabhängigen Natriumkanäle hin.
- 2) Topiramat bewirkt an einigen Typen der GABA-Rezeptoren eine deutliche Verstärkung der GABA-Aktivität, hat aber keinen offensichtlichen Einfluss auf die Aktivität von N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) am NMDA-Rezeptor-Subtyp.
- 3) Topiramat bewirkt schwache Antagonisierung der erregenden Aktivität am Kainat-/AMPA-Subtyp des Glutamat-Rezeptors.

Darüber hinaus hemmt Topiramat einige Isoenzyme der Carboanhydrase. Diese pharmakologische Wirkung ist deutlich schwächer ausgeprägt als die von Acetazolamid, einem bekannten Carboanhydrasehemmer, und wird nicht als wichtiger Bestandteil der antiepileptischen Wirksamkeit von Topiramat betrachtet.

Die Wirksamkeit von Topiramat im Rahmen der Migräne-Prophylaxe wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studien mit Parallelgruppendesign untersucht. Die Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien, die Topiramat-Dosen von 50 (n = 233), 100 (n = 244) und 200 mg/Tag (n = 228) untersuchten, ergaben eine mediane prozentuale Reduktion des primären Endpunkts, der durchschnittlichen monatlichen Rate von Migränephasen, um 35%, 51% bzw. 49% im Vergleich zu 21% in der Plazebogruppe (n = 229). Topiramat-Dosen von 100 und 200 mg/Tag waren Plazebo statistisch überlegen, wohingegen die Differenz für eine Dosis von 50 mg/Tag im Vergleich zu Plazebo nicht statistisch signifikant war. Bei 27% der Patienten, die 100 mg/Tag Topiramat erhalten hatten, konnte eine Reduktion der Häufigkeit von Migräneattacken um 75% (Plazebo 11%) erzielt werden und bei 52% eine Reduktion um mindestens 50% (Plazebo 23%).

In einer dritten, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie mit Parallelgruppendesign nahm die monatliche Häufigkeit von Migräneattacken (der primäre Endpunkt) im Vergleich zur Referenzphase unter Plazebo um 0,8 Phasen/Monat ab. Unter 100 mg/Tag Topiramat war ein Rückgang um 1,6 Phasen pro Monat und unter 200 mg/Tag Topiramat eine Reduktion um 1,1 Phasen pro Monat zu verzeichnen. Diese Differenzen waren nicht statistisch signifikant.

In einer weiteren zusätzlichen Studie ergab sich aus der primären Wirksamkeitsanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Topiramat-Zieldosis von 200 mg und Plazebo (Änderung der monatlichen Rate von Migräne-Episoden gegenüber den Ausgangswerten).

Eine Meta-Analyse von randomisierten, placebokontrollierten Studien von 11 Antiepileptika (insges. 199 Studien, in denen 27 863 Patienten in der Verumgruppe und 16 029 Patienten in der Placebogruppe eingeschlossen waren) in der Behandlung von Epilepsie, Psychiatrischen Erkrankungen (inklusive Bipolaren Störungen, Schizophrenie und Angststörung) oder anderen Erkrankungen (inklusive neuropathische Schmerzen) hat gezeigt, dass Antiepileptika mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse (Suizidgedanke und -versuche) im Vergleich zu Placebo verbunden sind. Die Ergebnisse waren gleichmäßig über alle untersuchten Präparate verteilt und traten zwischen der zweiten und 24. Behandlungswoche auf. Das Risiko für Suizidgedanken und -versuche bei Patienten mit einer Antiepileptika-Therapie wird auf 0,43% geschätzt, nahezu doppelt so hoch wie in der Placebogruppe von 0,24%, was einer Zunahme von 2 pro 1000 Patienten zusätzlich in der Verumgruppe verglichen mit der Placebogruppe entspricht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Topiramat wird schnell resorbiert. Nach oraler Zufuhr von 400 mg wird C_{max} nach etwa 2 Stunden erreicht. Topiramat weist über den untersuchten Dosisbereich von 200-800 mg/Tag lineare Pharmakokinetik mit dosisproportionaler Zunahme der Plasmakonzentration auf.

Es liegen keine Daten zur intravenösen Verabreichung vor. Auf Basis des Radioaktivitäts-Nachweises im Urin wurden von einer 100-mg-Dosis von ^{14}C -Topiramat durchschnittlich mindestens 81% resorbiert. Auf Basis der Urin-Daten lässt sich die Bioverfügbarkeit auf etwa 50% schätzen. Nahrung hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf Topiramat. Die Variabilität der Kinetik liegt bei 25-35%. Die nach wiederholter Verabreichung von zweimal täglich 100 mg beobachtete maximale Plasmakonzentration (C_{max}) beträgt bei gesunden Probanden etwa 7 µg/ml.

Verteilung

Das durchschnittliche scheinbare Verteilungsvolumen wurde mit 0,55-0,8 l/kg bestimmt. Das Verteilungsvolumen wird durch das Geschlecht beeinflusst, weshalb das Verteilungsvolumen von Frauen etwa 50% des Verteilungsvolumens bei Männern beträgt. Die Ursache dafür liegt im höheren Körperfett-Anteil der Frauen, doch ergeben sich daraus keine klinischen Konsequenzen. Topiramat bindet an Erythrozyten, allerdings ist diese Bindung sehr wahrscheinlich bei 3-10 µg/ml gesättigt. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 13-17%. Es liegen keine Daten zur Liquorgängigkeit vor.

Metabolismus

Topiramat wird bei gesunden Probanden mäßig verstoffwechselt (etwa 20%). Nach gleichzeitiger Verabreichung von Antiepileptika mit bekannter enzyminduzierender Wirkung kann die Metabolisierung um bis zu 50% zunehmen. Es wurden sechs Metaboliten aus Plasma, Urin und Faeces des Menschen isoliert, charakterisiert und identifiziert. Sie entstehen infolge Hydroxylierung, Hydrolyse und Glukuronisierung.

Elimination

Die renale Clearance beträgt etwa 18 ml/min. Damit ist sie deutlich niedriger als erwartet, was auf eine tubuläre Rückresorption von Topiramat hinweist. Insgesamt beträgt die Plasma-Clearance von Topiramat nach oraler Verabreichung etwa 20 bis 30 ml/min. Die wichtigste Eliminationsroute von Topiramat und seinen Metaboliten sind die Nieren. Etwa 66% der Dosis des ¹⁴C-markierten Topiramats werden innerhalb von 4 Tagen in unveränderter Form im Urin ausgeschieden.

Nach wiederholter Verabreichung von Topiramat-Dosen in Höhe von zweimal täglich 50 mg und 100 mg betrug die durchschnittliche Halbwertszeit ca. 21 Stunden. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion kann es 4-8 Tage dauern, bis sich Steady-State-Plasmakonzentrationen einstellen, bei solchen mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz 10-15 Behandlungstage. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind Plasma-Clearance und renale Clearance von Topiramat reduziert.

Besondere Patientengruppen

Kinder

Die gewichtsbezogene Clearance von Topiramat ist bei Kindern höher als bei Erwachsenen. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Kindern im Alter von 2 Jahren etwa 7 Stunden und bei Kindern im Alter von 4-17 Jahren etwa 15 Stunden. Die Serumkonzentrationen sind etwa 33% niedriger als bei Erwachsenen (unter Annahme einer körperrgewichtbezogenen Dosierung).

Einschränkung der Nierenfunktion

Im Vergleich zu einer normalen Nierenfunktion (Creatinin-Clearance > 70 ml/min) war die Topiramat-Clearance bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance 30-69 ml/min) um 42% und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) um 54% erniedrigt. Bei einigen Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion kann die Clearance-Reduktion ausgeprägter ausfallen. Im Allgemeinen wird bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz eine Halbierung der üblichen Tagesdosis empfohlen.

Einschränkung der Leberfunktion

Die Plasma-Clearance von Topiramat ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberinsuffizienz um 20-30% reduziert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Topiramat war wie auch andere Antiepileptika bei Mäusen, Ratten und Kaninchen teratogen. Die Gesamtzahlen fetaler Missbildungen waren bei Mäusen in allen mit dem Arzneimittel behandelten Gruppen erhöht, allerdings wurde weder für Missbildungen allgemein noch für spezielle Missbildungen eine signifikante Differenz oder eine Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet. Dieser Umstand weist darauf hin, dass andere Faktoren wie eine Toxizität beim Muttertier beteiligt sein könnten.

Die bei Ratten und Kaninchen beobachteten teratogenen Effekte waren denen anderer Carboanhydrase-Inhibitoren ähnlich, die bisher nicht mit Missbildungen beim Menschen in Verbindung gebracht wurden.

Topiramat zeigte in einer Vielzahl von In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur Mutagenität kein genotoxisches Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Povidon, Magnesiumstearat, Carnaubawachs.

Tablettenfilm: Opadry II White OY-LS-28908 (bestehend aus Lactose-Monohydrat, Macrogol 4000, Hypromellose (E464) und Titandioxid (E171)) sowie Opadry Yellow 02H229 (bestehend aus Hypromellose (E464), Talkum, Propylenglycol und den Farbstoffen Titandioxid (E171) und Chinolingelb (E104)).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

HDPE-Tablettenbehältnis: 18 Monate.

PVC/PE/PVDC/Al-Blister: 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Tablettenbehältnis mit Trocknungssäckchen aus Silica-Gel und kindersicherem Verschluss aus PP: 60 Filmtabletten

PVC/PE/PVDC/Al-Blister mit 28, 30 bzw. 60 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-27805

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

23.10.2008

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2010

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig