

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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

Topilex 25 mg-Filmtabletten  
Topilex 50 mg-Filmtabletten  
Topilex 100 mg-Filmtabletten  
Topilex 200 mg-Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 25, 50, 100 oder 200 mg Topiramat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

#### Topilex 25 mg-Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 0,4 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

#### Topilex 50 mg-Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 0,4 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

#### Topilex 100 mg-Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 0,05 mg Gelborange S (E 110).

#### Topilex 200 mg-Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 3,2 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

#### Topilex 25 mg-Filmtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten.

#### Topilex 50 mg-Filmtabletten

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten.

#### Topilex 100 mg-Filmtabletten

Orange, längliche, bikonvexe Filmtabletten.

#### Topilex 200 mg-Filmtabletten

Rosa, längliche, bikonvexe Filmtabletten.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Topilex wird angewendet

- zur Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit fokalen Krampfanfällen (mit oder ohne sekundär generalisierte Anfälle) bzw. mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.
- zur Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom.
- bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Topiramamat ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Es wird empfohlen, die Behandlung mit einer niedrigen Dosierung einzuleiten und dann schrittweise bis zum Erreichen einer therapeutisch wirksamen Dosishöhe zu steigern. Dosierung und Titrationsgeschwindigkeit sind anhand des klinischen Ansprechens zu bestimmen.

Eine Überwachung der Topiramamat-Plasmaspiegel ist zur Optimierung der Therapie mit Topilex nicht erforderlich. In seltenen Fällen kann der Zusatz von Topiramamat zu Phenytoin eine Anpassung der Phenytoindosis erfordern, um ein optimales klinisches Ergebnis zu erzielen. Das Hinzufügen oder das Absetzen von Phenytoin und Carbamazepin als Zusatztherapie mit Topilex kann eine Anpassung der Topilex-Dosierung erforderlich machen.

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

#### *Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter*

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

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

#### Monotherapie Epilepsie

##### *Allgemein*

Wenn andere gleichzeitig verabreichte Antiepileptika abgesetzt werden, um auf eine Monotherapie mit Topiramamat umzustellen, sollten mögliche Auswirkungen auf die Anfallskontrolle berücksichtigt werden. Sofern nicht aus klinischen Gründen das sofortige Absetzen der bisherigen antiepileptischen Medikation erforderlich ist, wird eine schrittweise Dosisreduktion empfohlen, wobei die Dosierung der gleichzeitig verabreichten Antiepileptika alle zwei Wochen um jeweils ca. 1/3 verringert werden sollte.

Bei Absetzen von Enzym-induzierenden Arzneimitteln steigen die Topiramatspiegel. Falls klinisch indiziert, kann eine Verringerung der Topilex-(Topiramats-)Dosis erforderlich sein.

#### *Erwachsene*

Dosierung und Titration sollten sich am klinischen Ansprechen orientieren. Die Titration soll mit 25 mg abends für die Dauer einer Woche beginnen. Anschließend wird die Dosierung in 1- bis 2-wöchigen Intervallen um jeweils 25 oder 50 mg/Tag erhöht (aufgeteilt auf zwei Einzelgaben). Sollte der Patient dieses Titrationsschema nicht vertragen, kann die Dosiserhöhung in kleineren Schritten oder mit längeren Intervallen erfolgen.

Die empfohlene initiale Zieldosis für die Topiramats-Monotherapie beträgt bei Erwachsenen 100 mg/Tag bis 200 mg/Tag, verteilt auf zwei Dosen. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 500 mg/Tag verteilt auf zwei Dosen. Einige Patienten mit refraktären Formen der Epilepsie haben eine Topiramats-Monotherapie mit einer Dosierung von 1000 mg/Tag toleriert. Diese Dosisempfehlungen gelten für alle Erwachsenen einschließlich älterer Menschen, sofern keine renale Grunderkrankung vorliegt.

#### *Kinder über 6 Jahre und Jugendliche*

Dosierung und Titrationsrate sollten sich nach dem klinischen Erfolg richten. Die Behandlung von Kindern über 6 Jahre sollte in der ersten Woche mit 0,5 bis 1 mg/kg abends beginnen. Die Dosis sollte dann in 1- oder 2-wöchigen Intervallen um jeweils 0,5 oder 1 mg/kg/Tag, verteilt auf zwei Gaben, erhöht werden. Wenn das Kind dieses Titrationsschema nicht verträgt, kann die Dosiserhöhung in kleineren Schritten oder mit längeren Intervallen erfolgen.

Die empfohlene initiale Zieldosis für die Topiramats-Monotherapie bei Kindern über 6 Jahre liegt je nach dem klinischen Ansprechen im Bereich von 100 mg/Tag (dies entspricht etwa 2,0 mg/kg/Tag bei 6-16-Jährigen).

Zusatztherapie (fokale epileptische Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung, primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle oder epileptische Anfälle im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom)

#### *Erwachsene*

Die Therapie soll mit 25 bis 50 mg Topiramats abends für die Dauer einer Woche beginnen. Über die Anwendung niedrigerer Initialdosen wurde berichtet, diese wurde aber nicht systematisch untersucht. In weiterer Folge sollte die Dosis in 1- bis 2-wöchigen Intervallen um 25 bis 50 mg/Tag erhöht und auf zwei Einzelgaben verteilt eingenommen werden. Manche Patienten können mit einmal täglicher Dosierung wirksam behandelt werden.

In klinischen Studien zur Zusatztherapie betrug die kleinste wirksame Dosis 200 mg pro Tag. Die übliche Tagesdosis liegt zwischen 200 mg und 400 mg täglich, aufgeteilt auf zwei Gaben.

Diese Dosisempfehlungen gelten für alle Erwachsenen einschließlich älterer Patienten, sofern keine renale Grunderkrankung vorliegt (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche*

Die empfohlene Gesamttagesdosis von Topilex (Topiramats) als Zusatztherapie liegt ungefähr bei 5 bis 9 mg/kg/Tag aufgeteilt auf zwei Gaben. Die Titration sollte in der ersten Woche mit 25 mg (oder weniger, basierend auf einem Bereich von 1 bis 3 mg/kg/Tag) abends beginnen. Die Dosis sollte dann in 1- oder 2-wöchigen Intervallen um jeweils 1 bis 3 mg/kg/Tag (aufgeteilt auf zwei Gaben) erhöht werden, um ein optimales klinisches Ansprechen zu erzielen.

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

### Migräne

#### *Erwachsene*

Die empfohlene Gesamttagesdosis von Topiramate für die Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen beträgt 100 mg/Tag (aufgeteilt auf zwei Gaben). Die Titration soll mit 25 mg abends für die Dauer einer Woche beginnen. Anschließend soll die Dosierung in 1-wöchigen Intervallen um 25 mg/Tag erhöht werden. Falls der Patient dieses Titrationsschema nicht verträgt, können längere Intervalle zwischen den Dosiserhöhungen gewählt werden.

Bei einigen Patienten kann eine Tagesdosis von 50 mg/Tag ausreichend sein. Es gibt Patienten, die Gesamttagesdosen bis zu 200 mg/Tag erhielten. Diese Dosis kann für manche Patienten von Vorteil sein, doch wird wegen des zu erwarteten Anstiegs der Inzidenz von Nebenwirkungen zu Vorsicht geraten.

#### *Kinder und Jugendliche*

Aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wird Topilex (Topiramate) nicht für die Behandlung oder Prophylaxe der Migräne bei Kindern empfohlen.

### Allgemeine Dosierungsempfehlungen für Topilex bei speziellen Patientengruppen

#### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $Cl_{Cr} \leq 70$  ml/min) sollte Topiramate mit Vorsicht verabreicht werden, da die Plasmaclearance und die renale Clearance von Topiramate reduziert sind. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es länger dauern, bis nach Dosisänderungen konstante Plasmaspiegel erreicht werden. Eine Halbierung der üblichen Anfangsdosis und Erhaltungsdosis wird empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sollte an Tagen mit Hämodialyse zusätzlich etwa eine halbe Tagesdosis Topiramate in zwei Teilen jeweils vor und nach der Dialyse verabreicht werden, da Topiramate durch Hämodialyse aus dem Plasma entfernt wird. Die benötigte zusätzliche Dosis kann je nach verwendeter Dialyseart und -apparatur verschieden sein (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion soll die Anwendung von Topiramate mit Vorsicht erfolgen, da die Topiramate-Clearance verringert ist.

#### *Ältere Patienten*

Bei intakter Nierenfunktion ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

### Art der Anwendung

Topilex ist in Form von Filmtabletten verfügbar. Es wird empfohlen, die Filmtabletten nicht zu zerteilen.

Topilex kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### Vorbeugung von Migräne:

- während der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

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

#### Epilepsie:

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

In Situationen, in welchen 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 mit Topiramat bei manchen Patienten zu einer erhöhten Anfallshäufigkeit oder zum 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. Ausreichende Flüssigkeitszufuhr kann das Risiko einer Nephrolithiasis reduzieren (siehe unten). Eine angemessene Flüssigkeitszufuhr vor und während Aktivitäten wie z.B. körperliche Betätigung oder Wärmeexposition kann das Risiko hitzebedingter Nebenwirkungen reduzieren (siehe Abschnitt 4.8).

#### Oligohidrose

In Zusammenhang mit der Anwendung von Topiramat wurde über Oligohidrose (vermindertes Schwitzen) berichtet. Vermindertes Schwitzen und ein Anstieg der Körpertemperatur können besonders bei kleinen Kindern auftreten, die einer hohen Umgebungstemperatur ausgesetzt sind.

#### Stimmungsschwankungen/Depression

Unter Behandlung mit Topiramat wurde ein vermehrtes Auftreten von Stimmungsschwankungen und Depressionen beobachtet.

#### Suizid/Suizidgedanken

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Meta-Analyse von randomisierten placebokontrollierten Studien mit Antiepileptika zeigte ebenfalls ein gering erhöhtes Risiko 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 für 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 3-mal höheren Inzidenz als bei den mit Placebo behandelten Patienten (0,2%; 8 von 4045 behandelten Patienten) auf.

Patienten sollen daher auf Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten überwacht und eine geeignete Behandlung in Betracht gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern)

soll geraten werden, bei Auftreten von Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

#### Schwerwiegende Hautreaktionen

Bei Patienten, die Topiramate 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, soll die Einnahme von Topiramate beendet werden.

#### Nephrolithiasis

Bei einigen Patienten, besonders solchen mit prädisponierenden Faktoren für Nephrolithiasis, kann das Risiko einer Nierensteinbildung und damit verbundener Symptome, wie Nierenkoliken, Nierenschmerzen oder Lendenschmerzen, erhöht sein.

Risikofaktoren für die Entstehung von Nierensteinen sind unter anderem bereits früher aufgetretene Nierensteine, familiäre Veranlagung und Hyperkalzurie (siehe unten - Metabolische Azidose und Folgeerkrankungen). Keiner dieser Risikofaktoren ist jedoch geeignet, eine verlässliche Prognose abzugeben, ob es unter Topiramate-Behandlung zur Bildung von Nierensteinen kommen könnte. Des Weiteren kann das Risiko für Patienten erhöht sein, die noch andere Arzneimittel einnehmen, die mit Nephrolithiasis in Zusammenhang gebracht werden.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $Cl_{Cr} \leq 70$  ml/min), sollte Topiramate mit Vorsicht verabreicht werden, da die Plasmaclearance und die renale Clearance von Topiramate herabgesetzt sind. Für konkrete Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe Abschnitt 4.2, Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von Topiramate mit Vorsicht erfolgen, da die Topiramate-Clearance vermindert sein kann.

#### Syndrom einer akuten Myopie mit sekundärem Engwinkelglaukom

Bei Patienten, die Topiramate erhielten, wurde vom Auftreten eines Syndroms bestehend aus akuter Myopie gemeinsam mit einem sekundären Engwinkelglaukom berichtet. Symptome sind unter anderem akutes Auftreten einer verminderten Sehschärfe und/oder Augenschmerzen. Ophthalmologische Befunde können einige oder alle der folgenden Symptome einschließen: Myopie, Mydriasis, eine Einengung der vorderen Augenkammer, okuläre Hyperämie (Rötung), Aderhautablösung, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Schlieren auf der Makula und erhöhten intraokulären Druck. Dieses Syndrom kann mit einem suprachiliaren 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 Topiramate-Therapie auf. Im Gegensatz zum primären Engwinkelglaukom, das selten bei unter 40-Jährigen auftritt, wurde das mit Topiramate assoziierte sekundäre Engwinkelglaukom sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen berichtet.

Als Therapie ist Topiramate so rasch wie nach Ansicht des behandelnden Arztes möglich abzusetzen und eine Verringerung des intraokulären Drucks durch geeignete Maßnahmen anzustreben. Dies führt im Allgemeinen zu einer Senkung des Augeninnendrucks.

Erhöhter Augeninnendruck, gleich welcher Ätiologie, kann zu schweren Folgeerkrankungen einschließlich dauerhaftem Verlust des Sehvermögens führen, wenn er nicht behandelt wird.

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

#### Gesichtsfeldstörungen

Bei Patienten, die Topiramat erhielten, wurden unabhängig von erhöhtem Augeninnendruck Gesichtsfeldstörungen berichtet. In klinischen Studien erwiesen sich die meisten dieser Ereignisse nach Absetzen von Topiramat als reversibel. Falls während der Behandlung mit Topiramat Sehstörungen auftreten, soll ein Absetzen des Arzneimittels in Betracht gezogen werden.

#### Metabolische Azidose und Folgeerkrankungen

Die Entstehung einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose ohne Anionenlücke (d.h. Absinken des Serum-Bikarbonatspiegels auf Werte unterhalb des Normbereichs ohne Vorliegen einer respiratorischen Alkalose) wird mit einer Topiramat-Behandlung in Zusammenhang gebracht. Diese Verminderung des Serum-Bikarbonats beruht auf einer hemmenden Wirkung von Topiramat auf die renale Carboanhydrase. Im Allgemeinen tritt der Abfall des Bikarbonatspiegels in einem frühen Stadium der Therapie auf, ist jedoch zu jedem Behandlungszeitpunkt möglich. Eine derartige Verringerung des Bikarbonats ist üblicherweise gering bis mäßig ausgeprägt (Rückgang der Werte um durchschnittlich 4 mmol/l bei einer Dosierung von 100 mg/Tag oder mehr bei Erwachsenen bzw. ca. 6 mg/kg/Tag bei Kindern und Jugendlichen). Ein Rückgang auf Werte unter 10 mmol/l wurde selten beobachtet. Erkrankungen oder Therapien, die prädisponierend für die Entstehung einer Azidose sind (z.B. Nierenerkrankungen, schwere Erkrankungen des respiratorischen Systems, Status epilepticus, Diarrhö, chirurgische Eingriffe, ketogene Diäten oder bestimmte Arzneimittel), können die Bikarbonat-senkende Wirkung von Topiramat zusätzlich verstärken.

Eine chronische, unbehandelte metabolische Azidose vergrößert das Risiko von Nephrolithiasis und Nephrokalzinose und kann möglicherweise zu Osteopenie führen (siehe oben – Nephrolithiasis).

Bei Kindern und Jugendlichen kann chronische metabolische Azidose zu verringertem Wachstum führen. Die Auswirkungen von Topiramat auf knochenbezogene Folgeerkrankungen wurden nicht systematisch bei erwachsenen Patienten untersucht. Bei pädiatrischen Patienten von 6 bis 15 Jahren wurde eine einjährige, offene Studie durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1).

Während einer Therapie mit Topiramat wird unter Berücksichtigung der Gesamtsituation eine geeignete Beurteilung einschließlich Bestimmung der Serum-Bikarbonatspiegel 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-Bikarbonats empfohlen. Wenn sich eine metabolische Azidose entwickelt und fortbesteht, sollte eine Verringerung der Dosis oder das Absetzen von Topiramat in Betracht gezogen werden (wobei die Dosis schrittweise zu vermindern ist).

Bei Patienten mit Erkrankungen oder Behandlungen, die Risikofaktoren für die Entstehung einer metabolischen Azidose darstellen, sollte Topiramat mit Vorsicht angewendet werden.

#### Beeinträchtigung der kognitiven Funktion

Eine kognitive Beeinträchtigung bei einer Epilepsie ist multifaktoriell bedingt und kann durch die zugrunde liegende Krankheitsursache, durch die Epilepsie oder durch die antiepileptische Behandlung verursacht werden. Es gab Berichte in der Literatur über die Beeinträchtigung der

kognitiven Funktion bei Erwachsenen unter einer Topiramat-Behandlung, die eine Reduktion der Dosierung oder eine Beendigung der Behandlung erforderte. Jedoch sind Studien bezüglich der Auswirkung auf die Kognition bei Kindern, die mit Topiramat behandelt wurden, unzureichend und der Einfluss des Wirkstoffes diesbezüglich muss noch geklärt werden.

#### Schwangerschaftsverhütungsprogramm

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

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

#### Frauen im gebärfähigen Alter

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

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

#### *Mädchen*

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

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

#### 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 Ammoniumspiegel zu messen.

#### Nahrungsergänzung

Bei manchen Patienten kommt es unter der Behandlung mit Topiramat zu einem Gewichtsverlust. Es wird empfohlen, Patienten während einer Behandlung mit Topiramat auf einen möglichen Gewichtsverlust hin zu überwachen. Falls Patienten während der Behandlung

Gewicht verlieren, sollte eine Zufuhr von Nahrungsergänzung oder gesteigerte Nahrungsaufnahme in Erwägung gezogen werden.

#### Lactose

Topilex 25/50/200 mg-Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### Gelborange S (E 110)

Topilex 100 mg-Filmtabletten enthalten Gelborange S (E 110). Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

#### Natriumhinweis

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Auswirkungen von Topiramaten auf andere Antiepileptika

Der Zusatz von Topilex zu anderen Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Primidon) hat keine Auswirkungen auf deren Steady-State-Plasmakonzentrationen, außer bei vereinzelt Patienten, bei welchen der Zusatz von Topiramaten zu Phenytoin in einer Erhöhung der Phenytoin-Plasmakonzentrationen resultieren kann. Dies ist möglicherweise auf die Hemmung eines spezifischen polymorphen Isoenzym zurückzuführen (CYP2C19). Daher sollen bei jedem Patienten unter Phenytoin, der klinische Zeichen oder Symptome von Toxizität aufweist, die Phenytoin-Spiegel überwacht werden.

Eine pharmakokinetische Wechselwirkungsstudie bei Patienten mit Epilepsie deutet darauf hin, dass der Zusatz von Topiramaten zu Lamotrigin bei einer Topiramaten-Dosierung 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 Topiramaten während oder nach Absetzen der Lamotrigin Behandlung (mittlere Dosis von 327 mg/Tag).

Topiramaten 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 Topiramaten

Phenytoin und Carbamazepin senken die Plasmakonzentrationen von Topiramaten. Zusatz oder Absetzen von Phenytoin oder Carbamazepin während einer Topiramaten-Therapie kann eine Dosisanpassung von Topiramaten erforderlich machen; diese sollte schrittweise bis zum Erreichen der klinischen Wirkung erfolgen.

Zusatz oder Absetzen von Valproinsäure bewirkt keine klinisch signifikante Änderung der Plasmakonzentrationen von Topiramaten; eine Anpassung der Topiramaten-Dosis ist daher nicht erforderlich.

Die Ergebnisse dieser Wechselwirkungen sind nachfolgend zusammengefasst:

<b>Begleitend verabreichtes AED</b>	<b>AED-Konzentration</b>	<b>Topiramaten-Konzentration</b>
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 verringerte sich bei gleichzeitiger Verabreichung von Topiramate die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) des Serumdigoxins um 12%. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung wurde nicht festgestellt. Wenn Topiramate bei Patienten unter einer Digoxin-Therapie hinzugefügt oder abgesetzt wird, sollte sorgfältiges Augenmerk auf die routinemäßige Überwachung des Serum-Digoxins gelegt werden.

### *Zentral dämpfende Mittel*

Die gleichzeitige Verabreichung von Topiramate und Alkohol oder anderen Mitteln mit dämpfender Wirkung auf das ZNS wurde nicht in klinischen Studien untersucht. Es wird empfohlen, Topiramate nicht gleichzeitig mit Alkohol oder anderen zentral dämpfend wirkenden Mitteln anzuwenden.

### *Johanniskraut (Hypericum perforatum)*

Bei der gleichzeitigen Einnahme von Topiramate und Johanniskraut besteht die Gefahr von reduzierten Plasmaspiegeln und einer daraus folgenden verringerten Wirksamkeit. Diese potentielle Wechselwirkung wurde bisher nicht in klinischen Studien untersucht.

### *Systemische hormonelle Kontrazeptiva*

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden, die gleichzeitig ein kombiniertes orales Kontrazeptivum (bestehend aus 1 mg Norethisteron (NET) und 35 µg Ethinylestradiol (EE)) erhielten, wurde nach Gabe von Topiramate bei Dosierungen von 50 bis 200 mg/Tag (ohne weitere Verabreichung anderer Arzneimittel) für keinen der beiden Inhaltsstoffe des oralen Kontrazeptivums ein statistisch signifikanter Einfluss auf die mittlere Verfügbarkeit (AUC) beobachtet. In einer anderen Studie war hingegen die Verfügbarkeit von EE bei Epilepsie-Patienten, die Topiramate in Dosierungen von 200, 400 bzw. 800 mg/Tag zusätzlich zu Valproinsäure erhielten, signifikant verringert (18%, 21% bzw. 30%). In beiden Studien beeinflusste Topiramate (50 bis 200 mg/Tag bei gesunden Probanden und 200 bis 800 mg/Tag bei Epilepsiepatienten) die Verfügbarkeit von NET nicht signifikant. Obwohl eine dosisabhängige Verminderung der Verfügbarkeit von EE bei Dosen zwischen 200 bis 800 mg/Tag (bei Epilepsiepatienten) auftrat, kam es bei Dosen von 50 bis 200 mg/Tag (bei gesunden Probanden) zu keiner dosisabhängigen signifikanten Änderung der EE-Verfügbarkeit. Die klinische Signifikanz der beobachteten Veränderungen ist nicht bekannt. Bei Patientinnen, die systemische hormonelle Kontrazeptiva gemeinsam mit Topiramate 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 vermindert sein. Frauen, die systemische hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten darauf hingewiesen werden, zusätzlich auch eine Barrieremethode anzuwenden.

### *Lithium*

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

### *Risperidon*

Arzneimittelwechselwirkungsstudien, die unter Einzeldosisbedingungen bei gesunden Probanden und unter Mehrfachdosisbedingungen bei Patienten mit bipolaren Störungen durchgeführt wurden, führten zu ähnlichen Ergebnissen. Bei gemeinsamer Verabreichung mit Topiramaten 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 250 bzw. 400 mg/Tag) von Risperidon (verabreicht in Dosierungen zwischen 1 und 6 mg/Tag). Die Unterschiede in der AUC bezogen auf den gesamten aktiven Wirkstoffanteil zwischen der Behandlung mit Risperidon allein und der Kombinationsbehandlung mit Topiramaten waren jedoch statistisch nicht signifikant. In der Pharmakokinetik des gesamten aktiven Wirkstoffanteils (Risperidon plus 9-Hydroxyrisperidon) wurden minimale Änderungen und für 9-Hydroxyrisperidon keine Änderungen beobachtet. Es gab keine signifikanten Änderungen bezüglich der systemischen Exposition des gesamten aktiven Wirkstoffanteils von Risperidon oder von Topiramaten. Wenn zu einer bestehenden Behandlung mit Risperidon (1 bis 6 mg/Tag) zusätzlich Topiramaten gegeben wurde, wurde häufiger über unerwünschte Ereignisse berichtet als vor dem Zusatz von Topiramaten (250 bis 400 mg/Tag) (entsprechend 90% bzw. 54%). Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse, die nach Zusatz von Topiramaten zu einer Risperidon-Behandlung auftraten, waren: Somnolenz (27% bzw. 12%), Parästhesien (22% bzw. 0%) und Übelkeit (18% bzw. 9%).

### *Hydrochlorothiazid (HCT)*

In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden wurde die Steady-State-Pharmakokinetik von HCT (25 mg alle 24 Stunden) und Topiramaten (96 mg alle 12 Stunden) bei alleiniger oder gemeinsamer Verabreichung untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Topiramaten- $C_{max}$  um 27% und die AUC um 29% anstieg, wenn HCT zusätzlich zu Topiramaten gegeben wurde. Die klinische Relevanz dieser Veränderung ist nicht bekannt. Die zusätzliche Verabreichung von HCT während einer Topiramaten-Therapie kann eine Anpassung der Topiramaten-Dosierung erforderlich machen. Die Pharmakokinetik von HCT im Steady State wird durch die gleichzeitige Verabreichung von Topiramaten nicht signifikant beeinflusst. Klinische Laborergebnisse zeigen einen Rückgang des Serum-Kaliums nach Verabreichung von Topiramaten oder HCT, der bei kombinierter Verabreichung von HCT und Topiramaten noch ausgeprägter war.

### *Metformin*

Eine Arzneimittel-Interaktionsstudie mit gesunden Probanden untersuchte die Steady-State-Pharmakokinetik von Metformin und Topiramaten im Plasma bei alleiniger Gabe von Metformin und bei gleichzeitiger Gabe von Metformin und Topiramaten. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die mittlere  $C_{max}$  und mittlere  $AUC_{0-12h}$  von Metformin um 18% bzw. 25% anstieg, während sich die mittlere CL/F um 20% verringerte, als Metformin gemeinsam mit Topiramaten verabreicht wurde. Die  $t_{max}$  von Metformin wurde durch Topiramaten nicht beeinflusst. Die klinische Bedeutung der Wirkung von Topiramaten auf die Pharmakokinetik von Metformin ist unklar. Die Plasma-Clearance von oralem Topiramaten scheint bei gemeinsamer Verabreichung mit Metformin

vermindert zu sein. Das Ausmaß dieser Änderung der Clearance ist nicht bekannt. Die klinische Bedeutung der Wirkung von Metformin auf die Pharmakokinetik von Topiramaten ist unklar.

Wenn Topilex bei Patienten mit einer Metformin-Therapie hinzugefügt oder abgesetzt wird, sollte besonderes Augenmerk auf die Routinekontrollen hinsichtlich einer ausreichenden Wirksamkeit der Diabetes-Behandlung gelegt werden.

#### *Pioglitazon*

In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden wurde die Steady-State-Pharmakokinetik von Topiramaten und Pioglitazon bei alleiniger oder gemeinsamer Verabreichung untersucht. Ein 15%iger Rückgang der  $AUC_{T,SS}$  von Pioglitazon ohne Änderung der  $C_{max,SS}$  wurde beobachtet. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant. Des Weiteren wurde für den aktiven Hydroxy-Metaboliten eine Verminderung der  $C_{max,SS}$  um 13% bzw. der  $AUC_{T,SS}$  um 16% und für den aktiven Keto-Metaboliten eine 60%ige Verminderung der  $C_{max,SS}$  und der  $AUC_{T,SS}$  beobachtet. Die klinische Signifikanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Bei Zusatz eines der beiden Arzneimittel zum jeweils anderen sollte besonderes Augenmerk auf die Routinekontrollen hinsichtlich einer ausreichenden Wirksamkeit der Diabetes-Behandlung gelegt werden.

#### *Glibenclamid*

Eine Arzneimittelwechselwirkungsstudie, die bei Patienten mit Typ-2-Diabetes durchgeführt wurde, untersuchte die Steady-State-Pharmakokinetik von Glibenclamid (5 mg/Tag) allein und gemeinsam mit Topiramaten (150 mg/Tag). Während der Topiramaten-Verabreichung kam es zu einer Verringerung der  $AUC_{24}$  von Glibenclamid um 25%. Die systemische Exposition der aktiven Metaboliten, 4-*trans*-Hydroxy-Glibenclamid (M1) und 3-*cis*-Hydroxy-Glibenclamid (M2), reduzierte sich um 13% bzw. 15%. Die Pharmakokinetik von Topiramaten im Steady State wurde durch die gleichzeitige Verabreichung von Glibenclamid nicht beeinflusst.

Wenn Topiramaten zu einer Glibenclamid-Therapie oder Glibenclamid zu einer Topiramaten-Therapie hinzugegeben wird, sollte besonderes Augenmerk auf die Routinekontrollen hinsichtlich einer ausreichenden Wirksamkeit der Diabetes-Behandlung gelegt werden.

#### Weitere Arten von Wechselwirkungen

##### *Arzneimittel, die für eine Nephrolithiasis prädisponieren*

Topilex kann das Risiko einer Nephrolithiasis erhöhen, wenn es zusätzlich zu anderen Substanzen gegeben wird, die für eine Nephrolithiasis prädisponieren. Während der Einnahme von Topilex sollten solche Substanzen vermieden werden, da sie physiologische Verhältnisse erzeugen können, die das Risiko der Bildung von Nierensteinen erhöhen.

##### *Valproinsäure*

Die gleichzeitige Anwendung von Topiramaten und Valproinsäure wurde mit Hyperammonämie mit oder ohne Enzephalopathie bei Patienten, die eines der beiden Arzneimittel allein tolerierten, in Verbindung gebracht. In den meisten Fällen klang die Symptomatik mit dem Absetzen eines der beiden Arzneimittel ab (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8). Diese Nebenwirkung beruht nicht auf einer pharmakokinetischen Interaktion. Hypothermie, definiert als ein unbeabsichtigtes Sinken der Körpertemperatur auf  $< 35^{\circ}\text{C}$ , wurde im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Topiramaten und Valproinsäure, sowohl in Verbindung mit als auch ohne Hyperammonämie, berichtet. Diese unerwünschte Arzneimittelwirkung bei Patienten, die gleichzeitig Topiramaten und Valproinsäure einnehmen, kann nach Beginn der Behandlung mit Topiramaten oder nach Erhöhung der Tagesdosis von Topiramaten auftreten.

##### *Warfarin*

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

Weitere pharmakokinetische Arzneimittel-Interaktionsstudien:

Klinische Studien zur Einschätzung potentieller pharmakokinetischer Wechselwirkungen zwischen Topiramaten und weiteren Substanzen wurden durchgeführt. Etwaige Änderungen der C<sub>max</sub> oder AUC als Resultat derartiger 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 Topiramaten hinzugegeben wird. Die dritte Spalte (Topiramaten-Konzentration) beschreibt, wie die gleichzeitige Verabreichung des Wirkstoffes, der in der ersten Spalte aufgelistet ist, die Konzentration von Topiramaten verändert.

**Zusammenfassung der Ergebnisse zusätzlicher klinischer pharmakokinetischer Wechselwirkungsstudien**

Begleitmedikation	Konzentration der Begleitmedikation <sup>a</sup>	Topiramaten-Konzentration <sup>a</sup>
Amitriptylin	↔ 20%ige Erhöhung der C <sub>max</sub> und der AUC des Nortriptylin-Metaboliten	NS
Dihydroergotamin (oral und subkutan)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31%ige Erhöhung der AUC des reduzierten Metaboliten	NS
Propranolol	↔ 17%ige Erhöhung der C <sub>max</sub> von 4-OH Propranolol (TPM 50 mg alle 12 h)	9%ige bzw. 16%ige Erhöhung der C <sub>max</sub> , 9%ige bzw. 17%ige Erhöhung der AUC (40 bzw. 80 mg Propranolol alle 12 h)
Sumatriptan (oral und subkutan)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25%ige Verminderung der AUC von Diltiazem und 18%ige Verminderung von DEA; ↔ für DEM*	20%ige Erhöhung der AUC
Venlafaxin	↔	↔
Flunarizin	16%ige Erhöhung der AUC (TPM 50 mg alle 12h) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> Die %-Angaben beziehen sich auf die Änderungen der mittleren C<sub>max</sub> oder AUC unter der Behandlung in Bezug auf die Monotherapie

↔ = Kein Effekt auf die C<sub>max</sub> und AUC (≤ 15% Änderung) der Ausgangsverbindung

NS = Nicht untersucht

\*DEA = Desacetyldiltiazem, DEM = N-Demethyl-Diltiazem

<sup>b</sup> Die Flunarizin-AUC stieg um 14% bei Personen, die Flunarizin allein einnahmen. Die Erhöhung der Exposition kann einer Akkumulation während des Erreichens des Steady State zugeschrieben werden.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

*Risiko im Zusammenhang mit Epilepsie und Antiepileptika im Allgemeinen*

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

### *Risiko im Zusammenhang mit Topiramat*

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

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

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

Schwere angeborene Fehlbildung und Wachstumsbeeinträchtigungen des Fötus

- Ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen (vor allem für Lippenpalte/Gaumenspalte, Hypospadien und Anomalien, die verschiedene Körpersysteme einschließen) nach der Exposition im ersten Trimester. Das nordamerikanische Schwangerschaftsregister für Antiepileptika (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Register) zeigte für die Monotherapie mit Topiramat eine etwa 3-fach höhere Prävalenz für schwere angeborene Fehlbildungen (4,3 %) im Vergleich zu einer Referenzgruppe, die keine Antiepileptika eingenommen hat (1,4 %). Daten aus einer bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudie aus den nordeuropäischen Ländern zeigten eine etwa 2- bis 3-fach höhere Prävalenz schwerer angeborener Fehlbildungen (bis zu 9,5 %) im Vergleich zu einer Referenzgruppe, die keine Antiepileptika eingenommen hat (3,0 %). Des Weiteren weisen die Daten aus anderen Studien darauf hin, dass, verglichen mit einer Monotherapie, die Anwendung von Antiepileptika in einer Kombinationstherapie mit einem erhöhten Risiko für teratogene Effekte verbunden ist. Berichten zufolge ist das Risiko dosisabhängig; die Effekte wurden bei allen Dosen beobachtet. Bei mit Topiramat behandelten Frauen, die ein Kind mit einer angeborenen Fehlbildung zur Welt gebracht haben, scheint ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen in späteren Schwangerschaften bei Topiramat-Exposition zu bestehen.
- Eine höhere Prävalenz für ein 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 nordeuropäischen Ländern durchgeführt wurden, deuten

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

### **Indikation Epilepsie**

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

### **Indikation Vorbeugung von Migräne**

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

#### Frauen im gebärfähigen Alter (alle Indikationen)

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

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

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

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

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

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

Zu Mädchen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Stillzeit

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

#### Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit Topiramate zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Auswirkungen von Topiramate auf die Fertilität beim Menschen sind nicht nachgewiesen worden.

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

Topiramate hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Topiramate wirkt am Zentralnervensystem und kann Benommenheit, Schwindel und verwandte Symptome hervorrufen. Außerdem kann es Sehstörungen und/oder verschwommenes Sehen verursachen. Diese Nebenwirkungen stellen bei Patienten, die ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, eine potentielle Gefährdung dar, vor allem bis feststeht, wie die einzelnen Patienten auf das Arzneimittel reagieren.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Sicherheit von Topiramate wurde anhand einer Datenbank mit klinischen Studien evaluiert, die 4111 Patienten umfasst (3182 unter Topiramate und 929 unter Placebo), die an 20 doppelblinden Studien teilgenommen haben, sowie 2847 Patienten, die an 34 offenen Studien teilgenommen haben; dabei wurde Topiramate als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, bei fokalen epileptischen Anfällen, bei epileptischen Anfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom, als Monotherapie bei neu oder vor kurzem diagnostizierter Epilepsie oder zur Migräne-Prophylaxe eingesetzt. Die Mehrheit der Nebenwirkungen war vom Schweregrad her leicht bis mäßig. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und während der Erfahrung nach Markteinführung (gekennzeichnet durch “\*”) eingestuft wurden, sind in Tabelle 1 nach ihrer Inzidenz in den klinischen Studien aufgelistet. Die verwendeten Häufigkeiten definieren sich wie folgt:

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

Die häufigsten Nebenwirkungen (jene, die bei mindestens eine Indikation in kontrollierten doppelblinden Studien mit Topiramate mit einer Inzidenz von > 5% und mit einer höheren Inzidenz als unter Placebo beobachtet wurden) umfassen: Anorexie, verminderter Appetit, Bradyphrenie, Depression, Beeinträchtigung des sprachlichen Ausdrucksvermögens, Insomnie, abnormale Koordination, Aufmerksamkeitsstörung, Schwindel, Dysarthrie, Dysgeusie, Hypästhesie, Lethargie, Gedächtnisstörung, Nystagmus, Parästhesie, Somnolenz, Tremor, Diplopie, verschwommenes Sehen, Diarrhö, Übelkeit, Erschöpfung, Reizbarkeit, Gewichtsabnahme.

Topiramamat Nebenwirkungen

<b>System- organklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>	Nasopharyngitis*				
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems</u>		Anämie	Leukopenie, Thrombozyto- penie, Lymphadenop- athie, Eosinophilie	Neutropenie*	
<u>Erkrankungen des Immun- systems</u>		Hypersensitivität			allergisches Ödem*,
<u>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</u>		Anorexie, verminderter Appetit	metabolische Azidose, Hypokaliämie, erhöhter Appetit, Polydipsie	hyper- chlorämische Azidose Hyperammonä- mie, hyperammonä- mische Enzephalopathi- e	
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>	Depression	Bradyphrenie, Insomnie, Beeinträchtigung des sprachlichen Ausdrucks- vermögens, Angst Verwirrtheit, Desorientierung, Aggression, veränderte Stimmung, Agitiertheit, Stimmungss- chwankungen, depressive Stimmung, Wut anomales Verhalten	Suizidgedanken, Suizidversuch, Halluzination, psychotische Störung, akustische Halluzination, visuelle Halluzination, Apathie, Verlust der Spontan- sprache, Schlafstörung, Affektlabilität, verminderte Libido, Ruhelosigkeit, Weinen, Dysphemie, euphorische Stimmung, Paranoia, Perseveration, Panikattacken, Traurigkeit, Leseschwäche, Einschlaf- störung, Affekt- verflachung, anomales	Manie, Panikstörung, Gefühl von Hoffnungs- losigkeit*, Hypomanie	

System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
			Denken, Verlust der Libido, Teilnahmslosigkeit, Durchschlafstörung, Ablenkbarkeit, frühes morgendliches Erwachen, Panikreaktion, gehobene Stimmung		
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	Parästhesie, Somnolenz, Schwindel	Aufmerksamkeitsstörung, Gedächtnisstörung, Amnesie, kognitive Störung, Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit, eingeschränkte psychomotorische Fähigkeiten, Konvulsion, anomale Koordination, Tremor, Lethargie, Hypästhesie, Nystagmus, Dysgeusie, Gleichgewichtsstörung, Dysarthrie, Intentionstremor, Sedierung	Bewusstseins-einschränkung, 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,	Apraxie, Störung des zirkadianen Schlafrythmus, Hyperästhesie, verminderter Geruchssinn, Verlust des Geruchssinns, essentieller Tremor, Akinesie, Nichtansprechen auf Reize	

System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
			periphere Neuropathie, Präsynkope, Dystonie, Formicatio		
<u>Augen- erkrankungen</u>		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*, Nachtblindheit, Amblyopie	Engwinkel- glaukom*, Makulo- pathie*, Störung der Augen- bewegung*, konjunktiva- les Ödem*, Uveitis
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>		Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen	Taubheit, unilaterale Taubheit, neuro- sensorische Taubheit, Ohren- beschwerden, eingeschränktes Hören		
<u>Herz- erkrankungen</u>			Bradykardie, Sinus- bradykardie, Palpitationen		
<u>Gefäß- erkrankungen</u>			Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Flush, Hitze- wallungen	Raynaud- Phänomen	
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>		Dyspnoe, Epistaxis, verstopfte Nase, Rhinorrhoe Husten*	Belastungs- dyspnoe, paranasale Sinushyper- sekretion, Dysphonie		
<u>Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts</u>	Nausea, Diarrhoe	Erbrechen, Obstipation, Oberbauch- schmerz, Dyspepsie, abdominaler Schmerz, Mundtrockenheit, Magen- beschwerden,	Pankreatitis, Flatulenz, gastro- ösophageale Refluxkrankheit, Unterbauch- schmerz, orale Hypästhesie, Zahnfleisch- bluten, geblähter		

<b>System- organklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
		orale Parästhesie, Gastritis, abdominale Beschwerden	Bauch, epigastrische Beschwerden, schmerzhafte Bauch- spannung, vermehrter Speichelfluss, oraler Schmerz, Mundgeruch, Glossodynie		
<u>Leber- und Gallen- erkrankungen</u>				Hepatitis, Leberversagen	
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes</u>		Alopezie, Hautausschlag, Pruritus	Anhidrose, faziale Hypästhesie, Urtikaria, Erythem, generalisierter Pruritus, makulärer Hautausschlag, Hautverfärbung, allergische Dermatitis, Gesichts- schwellung	Stevens- Johnson- Syndrom*, Erythema multiforme*, anomaler Hautgeruch, periorbitales Ödem*, lokalisierte Urtikaria	toxische epidermale Nekrolyse*
<u>Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</u>		Arthralgie, Muskelspasmen, Myalgie, Muskelzittern, Muskelschwäche, muskulo- skelettaler Brustschmerz	Gelenk- schwellung*, muskulo- skelettale Steifheit, Flankenschmerz, Muskelschwäche	Beschwerden in den Extremitäten*	
<u>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</u>		Nephrolithiasis, Pollakisurie, Dysurie	Harnstein, Harn- inkontinenz, Hämaturie, Inkontinenz, Harndrang, Nierenkolik, Nierenschmerz	Harnleiterstein, renale tubuläre Azidose*	
<u>Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse</u>			erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion		
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort</u>	Fatigue	Pyrexie, Asthenie, Gereiztheit, Gangstörung, anomales Gefühl, Malaise	Hyperthermie, Durst, Influenza- ähnliche Krankheit*, Trägheit, periphere Kälte,	Gesichtsödem, Kalzinose	

System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
			Gefühl der Trunkenheit, nervöses Gefühl		
<u>Unter- suchungen</u>	Gewichts- abnahme	Gewichts- zunahme*	Kristalle im Urin präsent, anormaler Zehen-Fersen- Gehtest, verminderte Zahl weißer Blutzellen, Anstieg der Leberenzyme	verminderte Bicarbonat- werte im Serum	
<u>Soziale Umstände</u>			Lernschwäche		

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

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

### Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen, die häufiger ( $\geq 2$ -fach) 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 Schlafrhythmus,
- schlechte Schlafqualität,
- erhöhten Tränenfluss,
- Sinusbradykardie,
- anomales Gefühl und
- Gangstörung.

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

- Eosinophilie,
- psychomotorische Hyperaktivität,

- Vertigo,
- Erbrechen,
- Hyperthermie,
- Pyrexie und
- Lernschwierigkeiten.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

### **4.9 Überdosierung**

#### Anzeichen und Symptome

Überdosierungen von Topiramate wurden berichtet. Anzeichen und Symptome waren unter anderem Krämpfe, Benommenheit, Sprechstörungen, verschwommenes Sehen, Diplopie, Beeinträchtigung des Denkvermögens, Lethargie, Koordinationsstörungen, Stupor, Hypotonie, Schmerzen im Bauchraum, Agitiertheit, Schwindel und Depression. Die klinischen Folgen waren zumeist nicht schwerwiegend, allerdings wurde nach kombinierter Überdosierung mit mehreren Medikamenten einschließlich Topiramate von Todesfällen berichtet.

Überdosierung von Topiramate kann zu schwerer metabolischer Azidose führen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Behandlung

Bei akuter Überdosierung mit Topiramate sollte bei erst kurz zurückliegender Einnahme der Magen sofort mittels Magenspülung oder durch induziertes Erbrechen geleert werden. Aktivkohle erwies sich *in vitro* als Adsorbens von Topiramate. Die Behandlung soll in geeigneten unterstützenden Maßnahmen bestehen und es ist auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Zur Entfernung von Topiramate aus dem Körper hat sich Hämodialyse als wirksam erwiesen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige Antiepileptika, Migränemittel  
 ATC-Code: N03AX11

#### Wirkmechanismus

Topiramate wird als Sulfamat-substituiertes Monosaccharid eingestuft. Der genaue Mechanismus, durch den Topiramate seine antikonvulsiven und migräneverhindernden Wirkungen ausübt, ist nicht bekannt. In elektrophysiologischen und biochemischen Studien an kultivierten Neuronen wurden drei Eigenschaften identifiziert, die zur antikonvulsiven Wirkung von Topiramate beitragen dürften.

Aktionspotentiale, die durch anhaltende Depolarisierung der Neuronen ausgelöst werden, wurden durch Topiramat zeitabhängig blockiert, was auf eine zustandsabhängige Blockade der Natriumkanäle hindeutet. Topiramat erhöhte die Häufigkeit, mit der  $\gamma$ -Aminobutyrat (GABA) GABAA-Rezeptoren aktivierte, und erhöhte die Fähigkeit von GABA, den Fluss von Chloridionen in die Neuronen zu induzieren, was darauf hindeutet, dass Topiramat die Aktivität dieses inhibitorischen Neurotransmitters erhöht.

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

Da sich das antiepileptische Profil von Topiramat deutlich von dem der Benzodiazepine unterscheidet, moduliert es möglicherweise einen für Benzodiazepine nicht sensitiven Subtyp des GABAA-Rezeptors. Topiramat antagonisierte die Fähigkeit von Kainat, den Kainat/AMPA ( $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methylisoxazol-4-Propionsäure)-Subtyp des exzitatorischen Aminosäure-(Glutamat-)Rezeptors zu aktivieren, hatte aber keinen ersichtlichen Einfluss auf die Aktivität des N-Methyl-D-Aspartats (NMDA) am NMDA-Rezeptor-Subtyp. Diese Wirkungen von Topiramat waren konzentrationsabhängig über einen Bereich von 1  $\mu$ M bis 200  $\mu$ M, mit einer minimalen beobachteten Aktivität von 1  $\mu$ M bis 10  $\mu$ M.

Darüber hinaus hemmt Topiramat einige Isoenzyme der Carboanhydrase. Dieser pharmakologische Effekt ist deutlich schwächer als der von Acetazolamid, einem bekannten Carboanhydrase-Inhibitor, und er trägt wahrscheinlich nicht in bedeutendem Maß zur antiepileptischen Aktivität von Topiramat bei.

In tierexperimentellen Studien zeigt Topiramat eine antikonvulsive Aktivität bei Ratten und Mäusen im Test mit maximalem Elektroschock (MES) und ist in Epilepsie-Modellen bei Nagern wirksam, in welchen unter anderem tonische und Absence-ähnliche Anfälle in der spontan epileptischen Ratte (SER) sowie tonische und klonische Anfälle, die bei Ratten durch Erregung der Amygdala oder durch globale Ischämie induziert werden, getestet wurden. Topiramat ist nur schwach wirksam in der Blockade klonischer Anfälle, die durch den GABA<sub>A</sub>-Rezeptorantagonisten Pentylentetrazol induziert werden.

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 ergab. In gut kontrollierten Add-on Studien wurde keine Korrelation zwischen minimalen (Trough-) Plasmakonzentrationen von Topiramat und seiner klinischen Wirksamkeit nachgewiesen. Es wurde kein Nachweis für eine Toleranzentwicklung beim Menschen erbracht.

#### Absence-Anfälle

Zwei kleine, einarmige Studien wurden mit Kindern im Alter von 4-11 Jahren (CAPSS-326 und TOPAMAT-ABS-001) durchgeführt. Eine schloss 5 Kinder und die andere 12 Kinder ein, bevor sie auf Grund von fehlendem therapeutischen Ansprechen vorzeitig abgebrochen wurden. Die Dosierungen, welche in diesen Studien angewendet wurden, waren in der Studie TOPAMAT-ABS-001 bis etwa 12 mg/kg und bei der niedrigeren ein Maximum von 9 mg/kg/Tag oder in der Studie CAPSS-326 400 mg/Tag. Diese Studien liefern nicht genügend Nachweise, um bezüglich Wirksamkeit oder Sicherheit bei pädiatrischen Patienten Schlüsse ziehen zu können.

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

In einer einjährigen, offenen Studie an pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 15 Jahren, die 63 Probanden mit vor kurzem aufgetretener oder neuer Epilepsie einschloss, wurden die

Auswirkungen von Topiramat (28 Probanden) gegenüber Levetiracetam auf Wachstum, Entwicklung und Knochenmineralisierung untersucht. In beiden Behandlungsgruppen wurde ein anhaltendes Wachstum beobachtet, jedoch zeigte die Topiramat-Gruppe im Vergleich zur Levetiracetam-Gruppe eine statistisch signifikante Reduktion der mittleren jährlichen Veränderung des Körpergewichts und der Knochenmineraldichte gegenüber dem Ausgangswert. Ein ähnlicher Trend wurde auch für die Körpergröße und Wachstumsgeschwindigkeit beobachtet, dieser war aber statistisch nicht signifikant. Wachstumsbedingte Veränderungen waren weder klinisch signifikant noch behandlungslimitierend. Andere Störfaktoren können nicht ausgeschlossen werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Filmtablettenformulierung ist bioäquivalent.

Das pharmakokinetische Profil von Topiramat zeigt im Vergleich zu anderen Antiepileptika eine lange Plasmahalbwertszeit, eine lineare Pharmakokinetik, eine überwiegend renale Clearance, das Fehlen einer signifikanten Proteinbindung und das Fehlen von klinisch relevanten aktiven Metaboliten.

Topiramat ist kein potenter Induktor Arzneimittel-metabolisierender Enzyme und kann unabhängig von 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 rasch und gut resorbiert. Nach oraler Gabe von 100 mg Topiramat an gesunde Probanden wurde eine mittlere Plasmaspitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) von 1,5 µg/ml innerhalb von 2 bis 3 Stunden ( $t_{max}$ ) erreicht.

Auf Basis der im Urin gemessenen radioaktiv markierten Substanz lag das durchschnittliche Ausmaß der Resorption einer oralen Dosis von 100 mg  $^{14}C$ -Topiramat bei mindestens 81%. Nahrungsaufnahme hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Topiramat.

### Verteilung

Im Allgemeinen sind 13 bis 17% des Topiramats an Plasmaproteine gebunden. Bei Erythrozyten wurde eine Bindungsstelle mit niedriger Kapazität für Topiramat beobachtet, die bei Plasmakonzentrationen über 4 µg/ml sättigbar ist. Das Verteilungsvolumen verändert sich umgekehrt mit der Dosierung.

Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen betrug 0,80 bis 0,55 l/kg für Einzeldosen im Bereich von 100 bis 1200 mg. Bezüglich des Verteilungsvolumens zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede, wobei das Verteilungsvolumen bei Frauen etwa 50% von jenem bei Männern beträgt. Dies wurde dem prozentual höheren Körperfett bei weiblichen Patienten zugeschrieben und ist ohne klinische Konsequenz.

### Biotransformation

Topiramat wird bei gesunden Probanden nur mäßig metabolisiert (etwa 20%). Bei zusätzlicher Gabe von Antiepileptika mit bekannter enzyminduzierender Wirkung kann Topiramat bis zu 50% metabolisiert werden. Sechs Metaboliten, die durch Hydroxylierung, Hydrolyse und Glukuronidierung gebildet werden, wurden aus menschlichem Plasma, Urin und Fäzes isoliert, charakterisiert und identifiziert. Jeder dieser Metaboliten repräsentiert weniger als 3% der

gesamten Radioaktivität, die nach Verabreichung von  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -Topiramat wurden innerhalb von 4 Tagen unverändert im Urin ausgeschieden. Nach zweimal täglicher Verabreichung von 50 mg bzw. 100 mg Topiramat betrug die mittlere renale Clearance etwa 18 ml/min bzw. 17 ml/min. Es gibt Hinweise auf eine tubuläre renale Rückresorption 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 Plasma-Clearance beim Menschen nach oraler Gabe etwa 20 bis 30 ml/min.

Topiramat besitzt eine geringe interindividuelle Variabilität der Plasmakonzentration und daher eine vorhersagbare Pharmakokinetik. Die Pharmakokinetik von Topiramat ist linear mit einer konstant bleibenden Plasma-Clearance und einer Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve, die bei gesunden Probanden nach oraler Einmaldosis über einen Bereich zwischen 100 und 400 mg dosisproportional ansteigt. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion kann es 4 bis 8 Tage dauern, bis Steady-State-Konzentrationen im Plasma erreicht werden. Die mittlere  $C_{\max}$  nach wiederholter oraler Verabreichung von 100 mg zweimal täglich betrug bei gesunden Personen 6,76  $\mu\text{g/ml}$ . Nach Verabreichung wiederholter Dosen von 50 bzw. 100 mg Topiramat 2-mal täglich lag die mittlere Plasmaeliminationshalbwertszeit bei etwa 21 Stunden.

Nach gleichzeitiger Verabreichung wiederholter Dosen von Topiramat (100 bis 400 mg zweimal täglich) mit Phenytoin oder Carbamazepin zeigte sich ein dosisproportionaler Anstieg der Plasmakonzentration von Topiramat.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $\text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 60 \text{ ml/min}$ ) sind sowohl die Plasma-Clearance als auch die renale Clearance von Topiramat vermindert, ebenso die Plasma-Clearance bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium. Als Folge werden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion höhere Topiramat-Steady-State-Plasmakonzentrationen für eine gegebene Dosis im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion erwartet. Topiramat wird durch Hämodialyse wirksam aus dem Plasma entfernt.

Die Plasma-Clearance von Topiramat ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung herabgesetzt.

### Kinder und Jugendliche (Pharmakokinetik, bis zu einem Alter von 12 Jahren)

Wie bei Erwachsenen, die Topiramat als Zusatztherapie erhalten, ist die Pharmakokinetik auch bei Kindern linear, wobei die Clearance dosisunabhängig ist und die Steady-State-Plasmakonzentrationen dosisproportional ansteigen. Allerdings haben Kinder eine höhere Clearance und eine kürzere Eliminationshalbwertszeit. Die Plasmakonzentrationen von Topiramat können daher bei gleicher Dosierung auf mg/kg-Basis bei Kindern niedriger als bei Erwachsenen sein. Wie bei Erwachsenen vermindern enzyminduzierende Antiepileptika die Steady-State-Plasmakonzentrationen.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Trotz maternaler und paternaler Toxizität bereits ab 8 mg/kg/Tag wurden in nicht-klinischen Fertilitätsstudien 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 Topiramate in den untersuchten Spezies (Mäuse, Ratten und Kaninchen) teratogene Effekte 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 wurde dosisabhängig maternale und embryonale/fetale Toxizität (verminderte fetale Gewichte und/oder skelettale Ossifikation) selbst bei niedrigen Dosen von 20 mg/kg/Tag beobachtet; bei 400 mg/kg/Tag und darüber kam es zu teratogenen Effekten (Defekte an Extremitäten und Zehen). Bei Kaninchen wurde eine dosisabhängige maternale Toxizität bis herunter auf 10 mg/kg/Tag beobachtet, mit embryonaler/fetaler Toxizität (vermehrte Letalität) bis herunter auf 35 mg/kg/Tag und teratogenen Effekten (Fehlbildungen der Rippen und Wirbel) bei 120 mg/kg/Tag.

Die beobachteten teratogenen Effekte bei Ratten und Kaninchen waren ähnlich jenen Effekten, die mit Carboanhydrase-Hemmern beobachtet wurden und nicht mit Fehlbildungen beim Menschen assoziiert waren. Auswirkungen auf das Wachstum äußerten sich auch in geringeren Gewichten 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 Topiramate die Plazenta-Schranke.

Bei juvenilen Ratten führte die tägliche orale Gabe von Topiramate in Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag während der Entwicklungsphase entsprechend dem Säuglingsalter, der Kindheit und dem Jugendalter zu Toxizitäten ähnlich jenen bei erwachsenen Tieren (verminderte Futtermittelaufnahme mit verminderter Gewichtszunahme, zentrolobuläre hepatozelluläre Hypertrophie). Es gab keine relevanten Auswirkungen 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 Merk- und Lernvermögens), auf Paarung und Fertilität oder Hysterotomie-Parameter.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Mannitol (E 421)  
Mikrokristalline Cellulose  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)  
Vorverkleisterte Stärke  
Crospovidon  
Povidon  
Magnesiumstearat  
Carnaubawachs

#### Tablettenfilm der Topilex 25 mg-Filmtabletten:

Hypromellose (E 464)  
Lactose-Monohydrat  
Macrogol 4000

Titandioxid (E 171)

Tablettenfilm der Topilex 50 mg-Filmtabletten:

Hypromellose (E 464)  
Lactose-Monohydrat  
Macrogol 4000  
Talkum  
Propylenglycol  
Titandioxid (E 171)  
Chinolingelb (E 104)

Tablettenfilm der Topilex 100 mg-Filmtabletten:

Hypromellose (E 464)  
Propylenglycol  
Titandioxid (E 171)  
Gelborange S (E 110)  
Talkum

Tablettenfilm der Topilex 200 mg-Filmtabletten:

Hypromellose (E 464)  
Lactose-Monohydrat  
Macrogol 4000  
Titandioxid (E 171)  
Eisenoxid rot (E 172)  
Eisenoxid gelb (E 172)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

**HDPE-Tablettenbehälter**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**PVC/PE/PVDC/Aluminiumblister**

Topilex 25/50/200 mg-Filmtabletten

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Topilex 100 mg-Filmtabletten

Nicht über 30°C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

HDPE-Tablettenbehälter mit Trocknungssäckchen mit 60 Filmtabletten.

PVC/PE/PVDC/Aluminiumblister mit 28, 30 oder 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. ZULASSUNGSNUMMERN**

Topilex 25 mg-Filmtabletten Z.Nr.: 1-27684

Topilex 50 mg-Filmtabletten Z.Nr.: 1-27685

Topilex 100 mg-Filmtabletten Z.Nr.: 1-27686

Topilex 200 mg-Filmtabletten Z.Nr.: 1-27687

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. August 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. November 2012

#### **10. STAND DER INFORMATION**

November 2023

#### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.