Topamax 25 mg-Granulat in Kapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Hartkapsel enthält 25 mg Topiramat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: enthält Zucker-Stärke-Pellets, die nicht weniger als 62,5% und nicht mehr als 91,5% Saccharose enthalten:

Eine 25 mg Kapsel enthält zwischen 46,8 und 68,6 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel.

Beschreibung des Arzneimittels:

15 mg: Weiße bis cremefarbene Pellets in einer Hartgelatinekapsel, Größe 2, die aus einem weißen Kapselkörper mit dem Aufdruck „15 mg“ und einem klaren Kapselkopf mit dem Aufdruck „TOP“ besteht.

25 mg: Weiße bis cremefarbene Pellets in einer Hartgelatinekapsel, Größe 1, die aus einem weißen Kapselkörper mit dem Aufdruck „25 mg“ und einem klaren Kapselkopf mit dem Aufdruck „TOP“ besteht.

50 mg: Weiße bis cremefarbene Pellets in einer Hartgelatinekapsel,Größe 0, die aus einem weißen Kapselkörper mit dem Aufdruck „50 mg“ und einem klaren Kapselkopf mit dem Aufdruck „TOP“ besteht.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Topamax Hartkapseln können als Ganzes geschluckt werden oder verabreicht werden, indem die Kapsel vorsichtig geöffnet und der gesamte Inhalt auf eine kleine Menge (Teelöffel) von weicher Nahrung gestreut wird. Diese Arzneimittel/Nahrungsmischung ist sofort zu schlucken und nicht zu kauen. Sie darf nicht für die zukünftige Anwendung aufbewahrt werden.

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

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

Monotherapie Epilepsie

Allgemein

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

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

Erwachsene

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

Die empfohlene initiale Zieldosis für die Topiramat-Monotherapie beträgt bei Erwachsenen 100 mg/Tag bis 200 mg/Tag, verteilt auf zwei Dosen. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 500 mg/Tag verteilt auf

zwei Dosen. Einige Patienten mit refraktären Formen der Epilepsie haben eine Topiramat-Monotherapie bei Dosen von 1000 mg/Tag toleriert. Diese Dosisempfehlungen gelten für alle Erwachsenen einschließlich ältere Patienten bei Nicht-Vorliegen einer zugrundeliegenden Nierenerkrankung.

Pädiatrische Patienten (Kinder über 6 Jahren)

Die Dosierung und die Titrationsrate sollte sich nach dem klinischen Erfolg richten. Die Behandlung von Kindern über 6 Jahren sollte in der ersten Woche mit 0.5 bis 1 mg/kg abends beginnen. Die Dosis sollte dann in 1- oder 2-wöchentlichen Intervallen in Schritten von 0,5 oder 1 mg/kg/Tag, verteilt auf zwei Dosen, erhöht werden. Wenn das Kind das Titrationsschema nicht tolerieren kann, können kleinere Schritte oder längere Intervalle zwischen den Erhöhungen angewendet werden.

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

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

Erwachsene

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

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

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

Pädiatrische Patienten (Kinder ab 2 Jahren)

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

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

Migräne

Erwachsene

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

Pädiatrische Patienten

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

Allgemeine Dosierungsempfehlungen für Topamax bei speziellen Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (CL_{CR} ≤70 ml/min) sollte Topiramat mit Vorsicht verabreicht werden, da die Plasmaclearance und die renale Clearance von Topiramat reduziert sind. Personen mit bekannter Nierenfunktionsstörung können bei jeder Dosis eine längere Zeit zum Erreichen des Steady State benötigen. Eine Halbierung der üblichen Anfangsdosis und Erhaltungsdosis wird empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

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

Leberfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

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

Art der Anwendung

Topamax ist in Form von Filmtabletten und einer Hartkapselformulierung verfügbar. Es wird empfohlen, dass die Filmtabletten nicht geteilt werden. Die Hartkapselformulierung ist für Patienten bestimmt, die Tabletten

nicht schlucken können, z. B. Kinder und Ältere.
Topamax kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen in der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In Situationen, in denen ein schnelles Absetzen von Topiramat medizinisch erforderlich ist, ist eine geeignete Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).
Wie bei anderen Antiepileptika kann es bei Behandlung mit Topiramat bei manchen Patienten zu einer erhöhten Anfallshäufigkeit oder Auftreten neuer Arten von Krampfanfällen kommen. Dieses Phänomen kann die Folge von Überdosierung, verringerten Plasmakonzentrationen gleichzeitig verabreichter Antiepileptika, Fortschreiten der Erkrankung oder ein paradoxer Effekt sein.
Eine adäquate Flüssigkeitszufuhr während der Anwendung von Topiramat ist sehr wichtig. Die Flüssigkeitszufuhr kann das Risiko einer Nephrolithiasis reduzieren (siehe unten). Eine angemessene Flüssigkeitszufuhr vor und während Aktivitäten wie z. B. körperlichen Aktivitäten oder Wärmeexposition kann das Risiko von hitzebezogenen Nebenwirkungen reduzieren (siehe Abschnitt 4.8).

Anhidrose

Es wurde über Anhidrose (vermindertes Schwitzen) in Verbindung mit der Einnahme von Topiramate berichtet. Vermindertes Schwitzen und Hyperthermie (Ansteigen der Körpertemperatur) können vor allem bei jungen Kindern, die einer hohen Umgebungstemperatur ausgesetzt sind, auftreten.

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, plazebo- kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Topiramat nicht aus.
In doppelblinden klinischen Studien traten suizidbezogene Ereignisse (Suizidgedanken, Suizidversuche und Suizide) bei mit Topiramat behandelten Patienten mit einer Häufigkeit von 0,5% (46 von 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.
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 Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

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.

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

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 Anzeichen oder Symptome auftreten, (z.B. Kußmaul-Atmung, Dyspnoe, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, übermäßige Müdigkeit, Tachycardie oder Arrhythmien), welche symptomatisch für metabolische Azidose sind, wird die Messung der Bicarbonat-Konzentration empfohlen. Wenn sich eine metabolische Azidose entwickelt und persistiert, sollte in Erwägung gezogen werden die Dosis zu reduzieren oder Topiramat abzusetzen (durch schrittweise Dosisreduktion).
Bei Patienten mit Voraussetzungen oder Behandlungen, die ein Risiko für das Auftreten einer metabolischen Azidose darstellen, sollte Topiramat mit Vorsicht angewandt werden.

Beeinträchtigung von kognitiven Funktionen

Kognitive Beeinträchtigungen sind in der Epilepsie multifaktoriell und können auf Grund von der zugrundeliegenden Ätiologie, Epilepsie oder der Behandlung mit einem Antieptileptikum auftreten. Es gab in der Literatur Berichte von kognitiven Beeinträchtigungen bei Erwachsenen, welche mit Topiramat behandelt wurden, die eine Reduktion der Dosierung oder ein Absetzten der Behandlung notwendig machten. Studien, bezüglich kognitiver Einflüsse auf Kinder, welche mit Topiramat behandelt werden, sind jedoch nicht ausreichend und die diesbezüglichen Efekte sind noch zu klären.

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.

Saccharose-Intoleranz

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose- Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von Topamax auf andere Antiepileptika

Der Zusatz von Topamax zu anderen Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Primidon) hat keine Auswirkung auf deren Steady-State-Plasmakonzentrationen, außer bei vereinzelten Patienten, bei denen der Zusatz von Topamax zu Phenytoin in einem Anstieg der Plasmakonzentration von Phenytoin resultieren kann. Dies ist möglicherweise auf die Inhibition eines spezifischen polymorphen Isoenzyms 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 Topamax

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

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

↔ = Keine Auswirkung auf die Plasmakonzentration (≤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 Serumdigoxin um 12% aufgrund der begleitenden Verabreichung von Topamax. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung konnte nicht festgestellt werden. Wenn Topamax bei Patienten unter einer Digoxin-Therapie hinzugegeben oder abgesetzt wird, sollte die routinemäßige Überwachung des Serum-Digoxins sorgfältig durchgeführt werden.

Zentralnervensystem Sedativa

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

Johanniskraut (Hypericum perforatum)

Bei der gleichzeitige 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 Topamax, 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 Topamax (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 Patientinnen, die orale kontrazeptive Kombinationsprodukte mit Topamax einnehmen, berücksichtigt werden. Patientinnen, die estrogenhaltige Kontrazeptiva einnehmen, sollten aufgefordert werden, jede Änderung ihrer Mentruationsblutung 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 24h) und Topiramat (96 mg alle 12h) , 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 $AUC_{0\text{-}12h}$ 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 Topamax 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 Topamax zur Pioglitazon- Therapie hinzugegeben oder Pioglitazon zur Topamax-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) and 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
Topamax, kann das Risiko für eine Nephrolithiasis erhöhen, wenn es begleitend mit anderen Substanzen angewendet wird, die eine Nephrolithiasis prädisponieren. Während der Einnahme von Topamax, 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. Hypothermie, definiert als ein unbeabsichtigtes Sinken der Körpertemperatur auf <35°C, wurde im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Topiramat und Valproinsäure, sowohl in Verbindung mit als auch ohne Hyperammonämie, berichtet . Diese unerwünschte Arzneimittelwirkung bei Patienten, die gleichzeitig Topiramat und Valproinsäure einnehmen, kann nach Beginn der Behandlung mit Topiramat oder nach Erhöhung der Tagesdosis von Topiramat auftreten.
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 12h)	9% und 16% Erhöhung der C_{max}, 9% und 17% Erhöhung der AUC (40 und 80 mg Propranolol entsprechend alle 12h)
Sumatriptan (Oral und subkutan)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25% Verminderung der AUC von Diltiazem und 18% Verminderung von DEA, und ↔ von DEM*	20% Erhöhung der AUC
Venlafaxin	↔	↔
Flunarizin	16% Erhöhung der AUC (TPM 50 mg alle 12h)[b]	↔

[a] % Die Werte sind die Änderungen in der mittleren C_{max} oder AUC unter der Behandlung in Bezug auf Monotherapie
↔ = Kein Effekt auf die C_{max} und AUC (≤15% Änderung) der Vorgängersubstanz NS = Nicht untersucht
* DEA = Desacetyldiltiazem, DEM = N-Demethyl-Diltiazem
[b] Die Flunarizin AUC stieg um 14% bei Personen die Flunarizin allein einnahmen. Die Erhöhung in der Exposition kann einer Akkumulation während des Erreichen des Steady-State zugeschrieben werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft
Allgemeines Risiko im Zusammenhang mit Epilepsie und Antiepileptika
Frauen im gebärfähigen Alter sollte eine Fachberatung angeboten werden. Sobald eine Frau eine Schwangerschaft plant, sollte die Notwendigkeit einer Behandlung mit Antiepileptika überprüft werden. Bei Frauen, die wegen einer Epilepsie behandelt werden, sollte das abrupte Absetzen der AED-Therapie vermieden werden, da das zu Durchbruch-Anfällen führen und schwerwiegende Folgen für die Mutter und das ungeborene Kind haben könnte. Wann immer es möglich ist, sollte die Monotherapie bevorzugt werden, da die Therapie mit multiplen AEDs mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen in Zusammenhang gebracht

werden kann, als die Monotherapie, abhängig von den angewendeten AEDs.

Risiko im Zusammenhang mit Topiramat

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

Klinische Daten aus Schwangerschaftsregistern weisen darauf hin, dass Säuglinge, die einer Topiramat Monotherapie ausgesetzt waren,

- ein erhöhtes Risiko von kongenitalen Fehlbildungen (besonders Lippenspalte/Gaumenspalte, Hypospadien und Anomalien, die verschiedene Körpersysteme einschließen) in Folge der Einwirkung während des ersten Trimesters haben . Das Nordamerikanische Antiepilepsie Schwangerschaftsregister zeigte für die Monotherapie mit Topiramat eine rund 3 mal höhere Inzidenz schwerwiegender kongenitaler Fehlbildungen im Vergleich zu einer Referenzgruppe, die keine Antiepileptika eingenommen hat. Darüber hinaus deuten Daten aus anderen Studien darauf hin, dass verglichen mit der Monotherapie, die Anwendung von Antiepileptika in einer Kombinationstherapie mit einem erhöhten Risiko für teratogene Effekte verbunden ist.
- eine höhere Prävalenz für ein geringes Geburtsgewicht (< 2500 Gramm) verglichen mit einer Referenzgruppe haben.
- eine erhöhte Prävalenz von SGA-Säuglingen (Small for Gestational Age; definiert als Geburtsgewicht unter dem 10. Perzentil nach Berichtigung gemäß des Gestationsalters und stratifiziert nach dem Geschlecht) besteht.

  Die Langzeitauswirkungen der SGA-Befunde konnten nicht bestimmt werden.

Es wird empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter eine hochwirksame Verhütungsmethode (siehe Abschnitt 4.5) anwenden und alternative therapeutische Optionen in Betracht ziehen.

Indikation Epilepsie

Es wird empfohlen, bei Frauen im gebärfähigen Alter alternative Therapiemöglichkeiten in Betracht zu ziehen. Wird Topiramat von Frauen im gebärfähigen Alter eingenommen, wird die Anwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode (siehe Abschnitt 4.5) und eine vollständige Aufklärung über die bekannten Risiken einer unkontrollierten Epilepsie und die potentiellen Risiken des Arzneimittels für den Fötus empfohlen.

Plant eine Frau eine Schwangerschaft, ist eine Vorbesprechung zur Neubewertung der Behandlung und die Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten empfohlen. Im Falle einer Einnahme während des ersten Trimesters sollte eine sorgfältige pränatale Überwachung vorgenommen werden.

Indikation Migräne Prophylaxe

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

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben eine Exkretion von Topiramat in die Milch gezeigt. Die Exkretion von Topiramat in die humane Milch wurde in kontrollierten Studien nicht untersucht. Begrenzte Beobachtungen bei Patientinnen weisen auf eine erhebliche Exkretion von Topiramat in die Muttermilch hin. 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 die Topiramat-Therapie abgebrochen bzw. verzichtet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Topiramat wurde aus einer Datenbank mit klinischen Studien evaluiert, die sich aus 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 Nebenwirkungen waren in der Schwere leichte bis mäßige. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und während der Erfahrung nach Markteinführung (gekennzeichnet durch "*") identifiziert wurden, sind nach ihrer Inzidenz in den klinischen Studien in Tabelle 1 aufgelistet. 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 Nebenwirkungen (jene mit einer Inzidenz von >5% und höher, als die unter Placebo beobachteten, bei mindestens 1 Indikation in kontrollierten doppelblinden Studien mit Topiramat) umfassen: Anorexie, verminderter Appetit, Bradyphrenie, Depression, Beeinträchtigung des sprachlichen Ausdrucksvermögens, Insomnie, anomale Koordination, Aufmerksamkeitsstörung, Schwindel, Dysarthrie, Dysgeusie, Hypästhesie, Lethargie, Gedächtnisstörung, Nystagmus, Parästhesie, Somnolenz, Tremor, Diplopie, Verschwommensehen, Diarrhoe, Übelkeit, Fatigue, Reizbarkeit und Gewichtsabnahme

Tabelle 1: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Topiramat

Systemorganklasse	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Nicht bekannt***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis*				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Eosinophilie	Neutropenie*	
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität			allergisches Ödem*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie, verminderter Appetit	metabolische Azidose, Hypokaliämie, erhöhter Appetit, Polydipsie	hyperchlorämische Azidose	
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 Teilnahmslosigkeit, Durchschlafstörung, Ablenkbarkeit, frühes morgendliches Erwachen, Panikreaktion, gehobene Stimmung	Manie, Panikstörung, Gefühl von Hoffnungslosigkeit*, Hypomanie	
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesie, Somnolenz, Schwindel	Aufmerksamkeitsstörung, Gedächtnisstörung, Amnesie, kognitive Störung, Beeinträchtigung der geistigen Lei-	Bewusstseinseinschränkung, Grand mal Anfall, Gesichtsfeldausfall, komplex fokale Anfälle, Sprachstörung, psychomotorische	Apraxie, Störung des zirkadianen Schlafrhythmus, Hyperästhesie, verminderter Geruchssinn, Verlust des Ge-	

		stungsfähigkeit, eingeschränkte psychomotorische Fähigkeiten, Konvulsion, anomale Koordination, Tremor, Lethargie, Hypästhesie, Nystagmus, Dysgeusie, Gleichgewichtsstörung, Dysarthrie, Intentionstremor, Sedierung	Hyperaktivität, Synkope, sensorische Störung, Sabbern, Hypersomnie, Aphasie, repetitive Sprache, Hypokinesie, Dyskinesie, Haltungsschwindel, schlechte Schlafqualität, brennendes Gefühl, Verlust des Empfindungsvermögens, verändertes Geruchsempfinden, zerebellares Syndrom, Dysästhesie, Hypogeusie, Stupor, Ungeschicklichkeit, Aura, Ageusie, Schreibstörung, Dysphasie, periphere Neuropathie, Präsynkope, Dystonie, Formicatio	ruchssinns, essentieller Tremor, Akinesie, Nichtansprechen auf Reize	
Augenerkrankungen		Verschwommen sehen, Diplopie, Sehstörung	verminderte Sehschärfe, Skotom, Myopie*, Fremdkörpergefühl im Auge*, trockenes Auge, Photophobie, Blepharospasmus, erhöhter Tränenfluss, Photopsie, Mydriasis, Presbyopie	unilaterale Blindheit, transiente Blindheit, Glaukom, Akkommodationsstörung, veränderte visuelle Tiefenwahrnehmung, Flimmerskotom, Augenlidödem*, Nachtblindheit, Amblyopie	Engwinkelglaukom*, Makulopathie* Störung der Augenbewegung*, konjunktivales Ödem*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen	Taubheit, unilaterale Taubheit, neurosensorische Taubheit, Ohrenbeschwerden, eingeschränktes Hören		
Herzerkrankungen			Bradykardie, Sinusbradykardie, Palpitationen		
Gefäßerkrankungen			Hypotension, orthostatische Hypotension, Flush, Hitzewallungen	Raynaud-Phänomen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Epistaxis, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Husten	Belastungsdyspnoe, paranasale Sinushypersekretion, Dysphonie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea Diarrhoe	Erbrechen, Obstipation, Oberbauchschmerz, Dyspepsie, abdominaler Schmerz, Mundtrockenheit, Magenbeschwerden, orale Parästhesie,	Pankreatitis, Flatulenz, gastroösophageale Refluxkrankheit, Unterbauchschmerz, orale Hypästhesie, Zahnfleischbluten, geblähter Bauch, epigastrische Be-		

		Gastritis, abdominale Beschwerden	schwerden, schmerzhafte Bauchspannung, vermehrter Speichelfluss, oraler Schmerz, Mundgeruch, Glossodynie		
Leber- und Gallenerkrankungen				Hepatitis, Leberversagen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie, Hautausschlag, Pruritus	Anhidrose, faziale Hypästhesie, Urtikaria, Erythem, generalisierter Pruritus, makulärer Hautausschlag, Hautverfärbung, allergische Dermatitis, Gesichtsschwellung	Stevens-Johnson-Syndrom*, Erythema multiforme*, anomaler Hautgeruch, periorbitales Ödem*, lokalisierte Urtikaria	Toxische epidermale Nekrolyse*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Muskelspasmen, Myalgie, Muskelzittern, Muskelschwäche, muskuloskelettaler Brustschmerz	Gelenkschwellung*, muskuloskelettale Steifheit, Flankenschmerz, Muskelschwäche	Beschwerden in den Extremitäten	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nephrolithiasis, Pollakisurie, Dysurie	Harnstein, Harninkontinenz, Hämaturie, Inkontinenz, Harndrang, Nierenkolik, Nierenschmerz	Harnleiterstein, renale tubuläre Azidose*	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	Pyrexie, Asthenie, Gereiztheit, Gangstörung, anomales Gefühl, Malaise	Hyperthermie, Durst Influenza-ähnliche Krankheit*, Trägheit, periphere Kälte, Gefühl der Trunkenheit, nervöses Gefühl	Gesichtsödem, Kalzinose	
Untersuchungen	Gewichtsabnahme	Gewichtszunahme*	Kristalle im Urin präsent, anomaler Zehen-Fersen-Gehtest, verminderte Zahl weisser Blutzellen, Anstieg der Leberenzyme	verminderte Bicarbonatwerte im Serum	
Soziale Umstände			Lernschwäche		

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

Pädiatrische Patienten

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

– verminderter Appetit
– erhöhter Appetit
– hyperchlorämische Azidose
– Hypokaliämie
– anomales Verhalten
– Aggression
– Apathie
– Einschlafstörung

– Suizidgedanken
– Aufmerksamkeitsstörung
– Lethargie
– Störung des zirkadianen Schlafrhythmus
– schlechte Schlafqualität
– erhöhter Tränenfluss
– Sinusbradykardie
– anomales Gefühl
– Gangstörung

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43(0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Überdosierungen von Topiramat wurden berichtet. Anzeichen und Symptome umfassen Krämpfe, Benommenheit, Sprachstörungen, Verschwommensehen, Diplopie, Störung der geistigen Aktivität, Lethargie, anomale Koordination, Stupor, Hypotension, abdominaler Schmerz, Agitiertheit, Schwindel und Depression. Die klinischen Konsequenzen waren in den meisten Fällen nicht schwerwiegend, allerdings wurden Todesfälle nach Überdosierung mit mehreren Arzneimitteln, einschließlich Topiramat berichtet.
Eine Topiramat-Überdosierung kann in einer schweren metabolischen Azidose resultieren (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung

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: Antiepileptika, Andere Antiepileptika, Migränemittel,
ATC-Code: N03AX11
Topiramat ist als sulfamat-substitutiertes Monosaccharid klassifiziert. Der genaue Mechanismus, durch den Topiramat seine antiepileptischen und Migräne prophylaktischen Eigenschaften ausübt, ist unbekannt. Elektrophysiologische und biochemische Studien an kultivierten Neuronen haben drei Eigenschaften identifiziert, die möglicherweise zur antiepileptischen Wirksamkeit von Topiramat beitragen.
Aktionspotentiale, die durch anhaltende Depolarisation der Neuronen ausgelöst wurden, wurden durch Topiramat in einer zeitabhängigen Art geblockt, was auf eine zustandsabhängige Blockade des Natriumkanals hinweist. Topiramat erhöhte die Häufigkeit, mit der γ-Aminobutyrat (GABA) $GABA_A$-Rezeptoren aktivierte, und erhöhte die Fähigkeit von GABA, den Fluss von Chloridionen in die Neuronen zu induzieren, was darauf hinweist, dass Topiramat die Aktivität dieses inhibitorischen Neurotransmitters erhöht.
Dieser Effekt wurde nicht durch Flumazenil, einem Benzodiazepin-Antagonisten, blockiert, noch erhöhte Topiramat die Dauer der Kanal-Öffnungszeit, was Topiramat von Barbituraten, die ebenfalls $GABA_A$-Rezeptoren modulieren, differenziert.
Da sich das antiepileptische Profil von Topiramat deutlich von dem der Benzodiazepine unterscheidet, kann es einen für Benzodiazepine nicht sensitiven Subtyp des $GABA_A$- Rezeptors modulieren. Topiramat antago-

nisierte die Fähigkeit von Kainat, den Kainat/AMPA (α -Amino-3-Hydroxy-5-Methylisoxazol-4-Propionsäure) Subtyp des exzitatorischen Aminosäure-(Glutamat)-Rezeptor zu aktivieren, aber hatte keinen ersichtlichen Effekt auf die Aktivität des N-Methyl-D-Aspartats (NMDA) am NMDA Rezeptor Subtyp. Diese Effekte von Topiramat waren konzentrationsabhängig über einen Bereich von 1 µM bis 200 µM, mit einer minimalen beobachteten Aktivität bei 1 µM bis 10 µM.
Des Weiteren inhibiert Topiramat einige Isoenzyme der Carboanhydrase. Dieser pharmakologische Effekt ist deutlich schwächer als der von Acetazolamid, einem bekannten Carboanhydrase-Inhibitor und wird nicht als Hauptkomponente der antiepileptischen Aktivität von Topiramat angesehen.
Topiramat zeigt in tierexperimentellen Studien eine antikonvulsive Aktivität an Ratten und Mäusen im Test mit maximalen Elektroschock (MES) und ist effektiv im Epilepsie-Model bei Nagern, das tonische und Absencen-ähnliche Anfälle in der spontan epileptischen Ratte (SER) umfasst sowie tonische und klonische Anfälle, die bei Ratten durch Erregung der Amygdala oder durch globale Ischämie induziert werden. Topiramat ist nur schwach effektiv in der Blockade klonischer Anfälle, induziert durch den $GABA_A$-Rezeptorantagonisten Pentylenetetrazol.
Studien an Mäusen, die gleichzeitig Topiramat und Carbamazepin oder Phenobarbital erhielten, zeigten eine synergistische antikonvulsive Aktivität, während die Kombination mit Phenytoin eine additive antikonvulsive Aktivität zeigte. In gut kontrollierten Add-on Studien, wurde keine Korrelation zwischen Talplasmakonzentrationen von Topiramat und dessen klinischer Wirksamkeit nachgewiesen. Kein Beleg für Toleranzentwicklung bei Menschen wurde dargestellt.

Absenzen

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 paediatrischen Patienten Schlüsse ziehen zu können

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Formulierungen Filmtabletten und Hartkapseln sind bioäquivalent.
Das pharmakokinetische Profil von Topiramat zeigt, verglichen mit anderen Antiepileptika, eine lange Plasmahalbwertzeit, eine lineare Pharmakokinetik, eine prädominante renale Clearance, das Fehlen einer signifikanten Proteinbindung und das Fehlen von klinisch relevanten aktiven Metaboliten.
Topiramat ist kein potenter Induktor arzneimittelmetabolisierender Enzyme und kann unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht werden; eine Routineüberwachung der Topiramat-Plasmakonzentrationen ist nicht notwendig. In klinischen Studien gab es keine konsistente Beziehung zwischen den Plasmakonzentrationen und der Wirksamkeit oder unerwünschten Ereignissen.

Resorption

Topiramat wird schnell und gut resorbiert. Nach der Einnahme von 100 mg Topiramat an Probanden wurde eine mittlere Peakplasmakonzentration (C_{max}) von 1,5 µg/ml innerhalb von 2 bis 3 Stunden (T_{max}) erreicht.
Auf Basis des Radioaktivitätsnachweises im Urin war das mittlere Ausmaß der Resorption einer oralen 100 mg Dosis von ^{14}C-Topiramat mindestens 81%. Es gab keine klinisch signifikante Auswirkung von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von Topiramat.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Bei Menschen ist der Hauptweg der Elimination von unveränderten Topiramat und seiner Metaboliten die Niere (mindestens 81% der Dosis). Ungefähr 66% einer Dosis von ^{14}C-Topiramat wurden innerhalb von 4 Tagen unverändert im Urin ausgeschieden. Nach zweimal täglicher Dosierung von 50 mg und 100 mg Topi-

ramat betrug die mittlere renale Clearance ungefähr 18 ml/min und 17 ml/min. Es gibt Hinweise für eine renale tubuläre Reabsorption von Topiramat. Dies wird durch Studien an Ratten unterstützt, in denen Topiramat mit Probenecid verabreicht wurde und ein signifikanter Anstieg der renalen Clearance von Topiramat beobachtet wurde. Insgesamt beträgt die Plasmaclearance nach Einnahme beim Menschen ungefähr 20 bis 30 ml/min.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Verabreichung mit anderen Antiepileptika

Die gleichzeitige Verabreichung multipler Dosen von Topiramat, 100 bis 400 mg zweimal täglich, mit Phenytoin oder Carbamazepin zeigt dosis-proportionale Anstiege in der Plasmakonzentration von Topiramat.

Nierenfunktionsstörung

Die Plasma- und die renale Clearance von Topiramat sind bei Patienten mit mäßig und schwer eingeschränkter Nierenfunktion (CL_{CR} ≤70 ml/min) vermindert. Als ein Ergebnis werden höhere Topiramat-Steady-State-Plasmakonzentrationen für eine gegebene Dosis bei renal eingeschränkten Patienten erwartet verglichen mit denen mit normaler Nierenfunktion. Darüber hinaus brauchen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in jeder Dosierung länger zur Herbeiführung des Steady state . Bei Patienten mit mäßiger und schwerer eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Halbierung der üblichen Anfangsdosis und Erhaltungsdosis empfohlen Topiramat wird effektiv durch Hämodialyse aus dem Plasma entfernt. Hämodialyse über einen längeren Zeitraum kann das Absinken der Topiramatkonzentration unter der zur Erhaltung des antikonvulsiven Effektes erforderlichen Spiegel verursachen. Um das rapide Sinken der Topiramat- Plasmakonzentration während der Hämodialyse zu vermeiden, kann eine zusätzliche Dosis Topiramat erforderlich sein. Bei der tatsächlichen Dosisanpassung sollte 1) die Dauer der Dialysebehandlung, 2) die Clearance-Rate des verwendeten Dialysesystems und 3) die tatsächliche renale Clearancefunktion bezogen auf Topiramat beim Patienten, der dialysiert wird, berücksichtigt werden.

Leberfunktionsstörung

Die Plasmaclearance von Topiramat ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung um durchschnittlich 26% erniedrigt. Daher sollte Topiramat bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Ältere Patienten

Die Plasmaclearance von Topiramat ist bei älteren Personen bei Abwesenheit zugrundeliegender Niereneerkrankungen unverändert.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

Die beobachteten teratogenen Effekte bei Ratten und Kaninchen waren ähnlich zu den Effekten, die mit Carboanhydrase-Inhibitoren beobachtet wurden, die nicht mit Fehlbildungen beim Menschen assoziiert waren. Auswirkungen auf das Wachstum zeigten sich ebenso durch geringere Gewichte bei der Geburt und während der Laktation bei Jungtieren von weibliche Ratten, die während der Gestation und Laktation mit 20

oder 100 mg/kg/Tag behandelt wurden. Bei Ratten passiert Topiramat die Plazenta-Schranke.
Bei juvenilen Ratten führte eine tägliche orale Gabe von Topiramat in Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag während der Entwicklungsphase entsprechend dem Säuglingsalter, der Kindheit und dem Jugendalter zu Toxizitäten ähnlich zu denen bei erwachsenen Tieren (verminderte Futteraufnahme mit verminderter Zunahme des Körpergewichtes, zentrolobuläre hepatozelluläre Hypertrophie). Es gab keine relevanten Effekte auf das Wachstum der Röhrenknochen (Tibia) oder die Knochenmineral- Dichte (Femur), auf die Phase vor der Entwöhnung und die Reproduktionsentwicklung, auf die neurologische Entwicklung (einschließlich Beurteilung des Gedächtnisses und des Lernvermögens), auf Paarung und Fertilität oder Hysterotomie-Parameter.
In einer Serie von in vitro und in vivo Mutagenitätsuntersuchungen zeigte Topiramat kein genotoxisches Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose, Maisstärke)
Povidon
Celluloseacetat
Kapsel:
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Drucktinte:
schwarze Druckinte (schwarzes Eisenoxid (E 172)
Schellack und
Propylenglycol)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lichtundurchlässige Kunststoffflasche (HDPE) mit einem Originalitätsverschluss, das 20, 28, 60 oder 100 Kapseln mit Granulat enthält.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Janssen-Cilag Pharma GmbH
A-1020 Wien

8. Zulassungsnummer

1–23234

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

4. Oktober 1999 / 30. Juni 2010

10. Stand der Information

Oktober 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig