Topilex 25 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 25 mg Topiramat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Topilex 25 mg-Filmtabletten

Weiße, 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. Topiramat 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 Topiramat-Plasmaspiegel ist zur Optimierung der Therapie mit Topilex nicht erforderlich. In seltenen Fällen kann der Zusatz von Topiramat 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 Topiramat 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 Topiramat in Dosen bis zu 100 mg/Tag zur Migräne-Prophylaxe erhielten, reduziert. In klinischen Studien mit Kindern wurde Topiramat schrittweise über eine Dauer von 2 – 8 Wochen abgesetzt.

Monotherapie Epilepsie

Allgemein

Wenn andere gleichzeitig verabreichte Antiepileptika abgesetzt werden, um auf eine Monotherapie mit Topiramat 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 2 Wochen um jeweils ca. 1/3 verringert werden sollte.

Bei Absetzen von Enzym-induzierenden Arzneimitteln steigen die Topiramat-Spiegel. Falls klinisch indiziert, kann eine Verringerung der Topilex-(Topiramat-)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 2 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 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 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 Topiramat-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 – 50 mg Topiramat 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 – 50 mg/Tag erhöht und auf 2 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 2 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 (Topiramat) 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 Topiramat 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

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

Allgemeine Dosierungsempfehlungen für Topilex bei speziellen Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

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 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 Topiramat in zwei Teilen jeweils vor und nach der Dialyse verabreicht werden, da Topiramat durch Hämodialyse aus dem Plasma entfernt wird. Die benötigte zusätzliche Dosis kann je nach verwendeter Dialyseart und -apparatur verschieden sein (siehe

Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion soll die Anwendung von Topiramat mit Vorsicht erfolgen, da die Topiramat-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.

Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, falls diese keine verlässliche Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

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).

Im 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.

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. Keiner dieser Risikofaktoren ist jedoch geeignet, eine verlässliche Prognose abzugeben, ob es unter Topiramat-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} ≤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, Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von Topiramat mit Vorsicht erfolgen, da die Topiramat-Clearance vermindert sein kann.
Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom
Bei Patienten, die Topiramat 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 Myopie, eine Abflachung der vorderen Augenkammer, okuläre Hyperämie (Rötung) und erhöhten intraokulären Druck einschließen. Mydriasis kann (muss aber nicht) vorliegen. Dieses Syndrom kann mit einem supraziliaren Erguss assoziiert sein, der in einer Vorverlagerung der Linse und der Iris mit einem sekundären Engwinkelglaukom resultiert. Die Symptome treten üblicherweise im ersten Monat nach Beginn der Topiramat- Therapie auf. Im Gegensatz zum primären Engwinkelglaukom, das selten bei unter 40-Jährigen auftritt, wurde das mit Topiramat assoziierte sekundäre Engwinkelglaukom sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen berichtet.
Als Therapie ist Topiramat 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 Folgeerscheinungen einschließlich dauerhaftem Verlust des Sehvermögens führen, wenn er nicht behandelt wird.
Es ist sorgfältig zu überlegen, ob Patienten mit Augenerkrankungen in der Anamnese mit Topiramat behandelt werden sollen.
Metabolische Azidose
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 metabolische Azidose vergrößert das Risiko einer Nierensteinbildung und kann möglicherweise zu Osteopenie führen.
Bei Kindern und Jugendlichen kann chronische metabolische Azidose zu verringertem Wachstum führen. Die Auswirkungen von Topiramat auf Knochen-bezogene Folgeerscheinungen sind bei pädiatrischen oder erwachsenen Patienten nicht systematisch untersucht worden.
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.
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, mit Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

Gelborange S (E110)

Topilex 100 mg-Filmtabletten enthalten Gelborange S (E110). Dieses kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von Topiramat 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 vereinzelten Patienten, bei welchen der Zusatz von Topiramat zu Phenytoin in einer Erhöhung der Phenytoin-Plasmakonzentrationen resultieren kann. Dies ist möglicherweise auf die Hemmung eines spezifischen polymorphen Isoenzyms 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 Topiramat zu Lamotrigin bei einer Topiramat-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 Topiramat während oder nach Absetzen der Lamotrigin Behandlung (mittlere Dosis von 327 mg/Tag).

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

Auswirkungen anderer Antiepileptika auf Topiramat

Phenytoin und Carbamazepin senken die Plasmakonzentrationen von Topiramat. Zusatz oder Absetzen von Phenytoin oder Carbamazepin während einer Topiramat-Therapie kann eine Dosisanpassung von Topiramat 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 Topiramat; eine Anpassung der Topiramat-Dosis ist daher nicht erforderlich.

Die Ergebnisse dieser Wechselwirkungen sind nachfolgend zusammengefasst:

Begleitend verabreichtes AED	***AED-Konzentration***	***Topiramat-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 verringerte sich bei gleichzeitiger Verabreichung von Topiramat die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) des Serumdigoxins um 12%. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung wurde nicht festgestellt. Wenn Topiramat 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 Topiramat und Alkohol oder anderen Mitteln mit dämpfender Wirkung auf das ZNS wurde nicht in klinischen Studien untersucht. Es wird empfohlen, Topiramat nicht gleichzeitig mit Alkohol oder anderen zentral dämpfend wirkenden Mitteln anzuwenden.

Johanniskraut (Hypericum perforatum)

Bei der gleichzeitigen Einnahme von Topiramat und Johanniskraut besteht die Gefahr von reduzierten Plasmaspiegeln und einer daraus folgenden verringerten Wirksamkeit. Diese potentielle

Wechselwirkung wurde bisher nicht in klinischen Studien untersucht.

Orale 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 Topiramat 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 Topiramat in Dosierungen von 200, 400 bzw. 800 mg/Tag zusätzlich zu Valproinsäure erhielten, signifikant verringert (18%, 21% bzw. 30%). In beiden Studien beeinflusste Topiramat (50 – 200 mg/Tag bei gesunden Probanden und 200 – 800 mg/Tag bei Epilepsiepatienten) die Verfügbarkeit von NET nicht signifikant. Obwohl eine dosisabhängige Verminderung der Verfügbarkeit von EE bei Dosen zwischen 200 – 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 Bedeutung der beobachteten Änderungen ist nicht bekannt. Bei Patientinnen, die Östrogen-haltige Kontrazeptiva gemeinsam mit Topiramat einnehmen, sollte die Möglichkeit einer verminderten kontrazeptiven Wirksamkeit und von vermehrten Zwischenblutungen berücksichtigt werden. Patientinnen, die orale Östrogen-haltige Kontrazeptiva einnehmen, sollten aufgefordert werden, ihrem Arzt über etwaige Änderungen ihrer Menstruationsblutung zu berichten. Die kontrazeptive Wirksamkeit kann auch vermindert sein, wenn es nicht zu Zwischenblutungen kommt.

Lithium

Bei gesunden Probanden wurde während der gleichzeitigen Verabreichung von Topiramat 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 Topiramat bei Dosen von 200mg/Tag nicht beeinflusst, jedoch wurde ein Anstieg in der systemischen Exposition (26% der AUC) nach Topiramat-Dosen bis zu 600 mg/Tag beobachtet. Die Lithiumspiegel sollten bei gleichzeitiger Gabe von Topiramat 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 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 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 Topiramat 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 Topiramat. Wenn zu einer bestehenden Behandlung mit Risperidon (1 – 6 mg/Tag) zusätzlich Topiramat gegeben wurde, wurde häufiger über unerwünschte Ereignisse berichtet als vor dem Zusatz von Topiramat (250 – 400 mg/Tag) (entsprechend 90% bzw. 54%). Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse, die nach Zusatz von Topiramat 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 Topiramat (96 mg alle 12 Stunden) bei alleiniger oder gemeinsamer Verabreichung untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Topiramat-C_{max} um 27% und die AUC um 29% anstieg, wenn HCT zusätzlich zu Topiramat gegeben wurde. Die klinische Relevanz dieser Veränderung ist nicht bekannt. Die zusätzliche Verabreichung von HCT während einer Topiramat-Therapie kann eine Anpassung der Topiramat-Dosierung erforderlich machen. Die Pharmakokinetik von HCT wird durch die gleichzeitige Verabreichung von Topiramat nicht signifikant beeinflusst. Klinische Laborergebnisse zeigen einen Rückgang des Serum-Kaliums nach Verabreichung von Topiramat oder HCT, der bei kombinierter Verabreichung von HCT und Topiramat noch ausgeprägter war.

Metformin

Eine Arzneimittel-Interaktionsstudie mit gesunden Probanden untersuchte die Steady-State-Pharmakokinetik von Metformin und Topiramat im Plasma bei alleiniger Gabe von Metformin und bei gleichzeitiger Gabe von Metformin und Topiramat. 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 Topiramat verabreicht wurde. Die t_{max} von Metformin wurde durch Topiramat nicht beeinflusst. Die klinische Bedeutung der Wirkung von Topiramat auf die Pharmakokinetik von Metformin ist unklar. Die Plasma-Clearance von oralem Topiramat 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 Topiramat 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 Topiramat 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 Topiramat (150 mg/Tag). Während der Topiramat-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 Topiramat im Steady State wurde durch die gleichzeitige Verabreichung von Glibenclamid nicht beeinflusst.
Wenn Topiramat zu einer Glibenclamid-Therapie oder Glibenclamid zu einer Topiramat-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 Topiramat 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. Diese Nebenwirkung beruht nicht auf einer pharmakokinetischen Interaktion. Ein Zusammenhang der Hyperammonämie mit einer Topiramat-Monotherapie oder einer gleichzeitigen Behandlung mit anderen Antiepileptika wurde nicht festgestellt.
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 Arzneimittel-Interaktionsstudien:

Klinische Studien zur Einschätzung potentieller pharmakokinetischer Wechselwirkungen zwischen Topiramat und weiteren Substanzen wurden durchgeführt. Etwaige Änderungen der C_{max} 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 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 Begleit-medikation***	***Topiramat-Konzentration[a]***

Amitriptylin	↔ 20%ige Erhöhung der C_{max} 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_{max} von 4-OH Propranolol (TPM 50 mg alle 12 h)	9%ige bzw. 16%ige Erhöhung der C_{max}, 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)[b]	↔

[a] Die %-Angaben beziehen sich auf die Änderungen der mittleren C_{max} oder AUC unter der Behandlung in Bezug auf die Monotherapie
↔ = Kein Effekt auf die C_{max} und AUC (≤15% Änderung) der Ausgangsverbindung
NS = Nicht untersucht
* DEA = Desacetyldiltiazem, DEM = N-Demethyl-Diltiazem
[b] 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

Topiramat erwies sich bei Mäusen, Ratten und Kaninchen als teratogen. Bei Ratten ist Topiramat plazentagängig.

Daten aus dem U.K. Schwangerschaftsregister und dem „North American Antiepileptic Drug“ (NAAED)-Schwangerschaftsregister weisen darauf hin, dass Säuglinge, die im ersten Trimenon einer Topiramat-Monotherapie ausgesetzt waren, ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen (z.B. kraniofaziale Defekte, wie z.B. Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Hypospadie und Anomalien verschiedener Körpersysteme) aufweisen. Die Daten aus dem NAAED-Schwangerschaftsregister zeigten bei einer Topiramat-Monotherapie eine ungefähr dreimal erhöhte Häufigkeit für schwere kongenitale Fehlbildungen im Vergleich zu einer Referenzgruppe ohne Antiepileptika-Einnahme. Außerdem gab es während der Behandlung mit Topiramat eine höhere Prävalenz für ein niedriges Geburtsgewicht (<2500 g) als in der Vergleichsgruppe.

Darüber hinaus weisen die Daten aus den Registern und andere Studien darauf hin, dass im Vergleich zur Monotherapie die Anwendung von Antiepileptika in einer Kombinationstherapie mit einem erhöhten Risiko für teratogene Effekte verbunden ist.

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

Indikation Epilepsie

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

Indikation Migräneprophylaxe

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

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Topiramat in die Milch übertritt. Beim Menschen wurde die Exkretion von Topiramat in die Milch nicht in kontrollierten Studien untersucht. Begrenzte Beobachtungen bei Patientinnen weisen auf eine erhebliche Exkretion von Topiramat in die Muttermilch hin. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch ausgeschieden werden, muss unter

Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen eingestellt oder ob die Topiramat-Therapie abgebrochen bzw. darauf verzichtet werden soll (siehe Abschnitt 4.4).

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

Topiramat hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrsfähigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Topiramat 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 Topiramat wurde anhand einer Datenbank mit klinischen Studien evaluiert, die 4111 Patienten umfasst (3182 unter Topiramat und 929 unter Placebo), die an 20 doppeltblinden Studien teilgenommen haben, sowie 2847 Patienten, die an 34 offenen Studien teilgenommen haben; dabei wurde Topiramat 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 unerwünschten Arzneimittelwirkungen war vom Schweregrad her leicht bis mäßig. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, 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:

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

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (jene, die bei mindestens eine Indikation in kontrollierten doppeltblinden Studien mit Topiramat 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, Koordination anomal, Aufmerksamkeitsstörung, Schwindel, Dysarthrie, Dysgeusie, Hypästhesie, Lethargie, Gedächtnisstörung, Nystagmus, Parästhesie, Somnolenz, Tremor, Diplopie, verschwommenes Sehen, Diarrhö, Übelkeit, Erschöpfung, Reizbarkeit, Gewichtsabnahme.

Systemorganklasse	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Häufigkeit nicht bekannt***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis*				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	Leukopenie, Thrombozyto-penie, Lymph-adenopathie, Eosinophilie	Neutropenie*	
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität			allergisches Ödem*, konjunktivales Ödem*
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Anorexie, verminderter Appetit	metabolische Azidose, Hypo-kaliämie, erhöhter Appetit, Polydipsie	hyperchlorämische Azidose	
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Bradyphrenie, Insomnie, Beeinträchtigung des sprachlichen Ausdrucksvermögens, Angst	Suizidgedanken, Suizidversuch, Halluzination, psychotische Störung, akustische	Manie, Panikstörung, Gefühl von Hoffnungslosigkeit*, Hypo-manie	

		Verwirrtheit, Desorientierung, Aggression, veränderte Stimmung, Agitiertheit, Stimmungsschwankungen, depressive Stimmung, Wut, anomales Verhalten	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, Durchschlaf-störung, Ablenkbarkeit, frühes morgendliches Erwachen, Panikreaktion, gehobene Stimmung		
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesie, Somnolenz, Schwindel	Aufmerksamkeitsstörung, Gedächtnisstörung, Amnesie, kognitive Störung, Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit, eingeschränkte psychomotorische Fähigkeiten, Konvulsion, anomale Koordination, Tremor, Lethargie, Hypästhesie, Nystagmus, Dysgeusie, Gleich-gewichtsstörung, Dysarthrie, Inten-tionstremor, Sedierung	Bewusstseinseinschränkung, Grand mal Anfall, Gesichtsfeldausfall, komplex fokale Anfälle, Sprach-störung, psychomotorische Hyperaktivität, Synkope, sensorische Störung, Sabbern, Hypersomnie, Aphasie, repetitive Sprache, Hypokinesie, Dyskinesie, Haltungsschwindel, schlechte Schlafqualität, brennendes Gefühl, Verlust des Empfindungsver	Apraxie, Störung des zirkadianen Schlafrhythmus, Hyperästhesie, verminderter Geruchssinn, Verlust des Geruchssinns, essentieller Tremor, Akinesie, Nichtansprechen auf Reize	

			mögens, verändertes Geruchsempfinden, zerebellares Syndrom, Dysästhesie, Hypogeusie, Stupor, Ungeschicklichkeit, Aura, Ageusie, Schreibstörung, Dysphasie, periphere Neuropathie, Präsynkope, Dystonie, Formicatio		
Augenerkrankungen		Verschwommensehen, Diplopie, Sehstörung	verminderte Sehschärfe, Skotom, Myopie*, Fremdkörpergefühl im Auge*, trockenes Auge, Photophobie, Blepharospasmus, erhöhter Tränenfluss, Photopsie, Mydriasis, Presbyopie	unilaterale Blindheit, transiente Blindheit, Glaukom, Akkommodationsstörung, veränderte visuelle Tiefenwahrnehmung, Flimmerskotom, Augenlidödem*, Nachtblindheit, Amblyopie	Engwinkelglaukom*, Makulopathie*, Störung der Augenbewegung*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen	Taubheit, unilaterale Taubheit, neurosensorische Taubheit, Ohrenbeschwerden, eingeschränktes Hören		
Herzerkrankungen			Bradykardie, Sinusbradykardie, Palpitationen		
Gefäßerkrankungen			Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Flush, Hitzewallungen	Raynaud-Phänomen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Epistaxis, verstopfte Nase, Rhinorrhoe	Belastungsdyspnoe, paranasale Sinushypersekretion, Dysphonie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea, Diarrhoe	Erbrechen, Obstipation, Oberbauchschmerz, Dyspepsie, abdominaler Schmerz, Mundtrockenheit, Magenbeschwerd	Pankreatitis, Flatulenz, gastroösophageale Refluxkrankheit, Unterbauchschmerz, orale Hypästhesie,		

		en, orale Parästhesie, Gastritis, abdominale Beschwerden	Zahnfleischbluten, geblähter Bauch, epigastrische Beschwerden, schmerzhafte Bauchspannung, vermehrter Speichelfluss, oraler Schmerz, Mundgeruch, Glossodynie		
Leber- und Gallen-erkrankungen				Hepatitis, Leberversagen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		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 Knochen-erkrankungen		Arthralgie, Muskelspasmen, Myalgie, Muskel-zittern, Muskelschwäche, muskuloskelettaler Brustschmerz	Gelenkschwellung*, muskulo-skelettale Steifheit, Flankenschmerz, Muskelschwäche	Beschwerden in den Extremitäten	
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege		Nephrolithiasis, Pollakisurie, Dys-urie	Harnstein, Harn-inkontinenz, Hämaturie, Inkontinenz, Harndrang, Nierenkolik, Nierenschmerz	Harnleiterstein, renale tubuläre Azidose*	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunk-tion, 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	Gewichts-abnahme	Gewichts-zunahme*	Kristalle im Urin präsent, anormaler Zehen-Fersen-Gehtest, verminderte Zahl weißer Blutzellen, Anstieg der	verminderte Bicarbonatwerte im Serum	

			Leberenzyme		
Soziale Umstände			Lernschwäche		

Kinder und Jugendliche

Unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in kontrollierten doppeltblinden Studien häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen (≥2-mal so oft) berichtet wurden, umfassen: verminderten Appetit, erhöhten Appetit, hyperchlorämische Azidose, Hypokaliämie, Verhaltensstörungen, Aggression, Apathie, Einschlafstörung, Suizidgedanken, Aufmerksamkeitsstörung, Lethargie, Störung des zirkadianen Schlafrhythmus, schlechte Schlafqualität, erhöhter Tränenfluss, Sinusbradykardie, veränderte Gefühlslage, Gangstörung.

Unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in kontrollierten doppeltblinden Studien bei Kindern, nicht aber bei Erwachsenen 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
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
AT-1200 WIEN
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 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 Topiramat von Todesfällen berichtet.

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

Behandlung

Bei akuter Überdosierung mit Topiramat 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 Topiramat. Die Behandlung soll in geeigneten unterstützenden Maßnahmen bestehen und es ist auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Zur Entfernung von Topiramat 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

Topiramat wird als Sulfamat-substituiertes Monosaccharid eingestuft. Der genaue Mechanismus, durch den Topiramat 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 Topiramat 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 γ-Aminobutyrat (GABA) $GABA_A$-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 $GABA_A$-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 (α-

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 µM bis 200 µM, mit einer minimalen beobachteten Aktivität von 1 µM bis 10 µM.
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 $GABA_A$- 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das pharmakokinetische Profil von Topiramat zeigt im Vergleich zu anderen Antiepileptika eine lange Plasmahalbwertzeit, 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 arzneimittelmetabolisierender 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}C-Topiramat ausgeschieden wurde. Zwei Metaboliten, die am meisten von der Struktur von Topiramat beibehalten hatten, wurden untersucht und zeigten wenig oder keine antikonvulsive Aktivität.

Elimination

Bei Menschen ist der Hauptweg der Elimination von unverändertem Topiramat und seinen Metaboliten die Niere (mindestens 81% der Dosis). Ungefähr 66% einer Dosis von ^{14}C-Topiramat

wurden innerhalb von 4 Tagen unverändert im Urin ausgeschieden. Nach 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 µg/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 (Cl_{Cr} ≤60 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 Topiramat 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 Topiramat die Plazenta-Schranke.
Bei juvenilen Ratten führte die tägliche orale Gabe von Topiramat in Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag während der Entwicklungsphase entsprechend dem Säuglingsalter, der Kindheit und dem Jugendalter zu Toxizitäten ähnlich jenen bei erwachsenen Tieren (verminderte Futteraufnahme 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 Topiramat kein gentoxisches Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Tablettenfilm der Topilex 25 mg-Filmtabletten:
Hypromellose (E464)
Lactose-Monohydrate
Macrogol 4000
Titandioxid (E171)

Tablettenfilm der Topilex 50 mg-Filmtabletten:
Hypromellose (E464)
Lactose-Monohydrate
Macrogol 4000
Talkum
Propylenglycol
Titandioxid (E171)
Chinolingelb (E104)

Tablettenfilm der Topilex 100 mg-Filmtabletten:
Hypromellose (E464)
Propylenglycol
Titandioxid (E171)
Gelborange S (E110)
Talkum

Tablettenfilm der Topilex 200 mg-Filmtabletten:
Hypromellose (E464)
Lactose-Monohydrate
Macrogol 4000
Titandioxid (E171)
Eisenoxid rot (E172)
Eisenoxid gelb (E172)

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. Zulassungsnummer

1–27684

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28. August 2008 / 2. November 2012

10. Stand der Information

September 2013

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.