

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Topiramat Glenmark 25 mg Filmtabletten  
Topiramat Glenmark 50 mg Filmtabletten  
Topiramat Glenmark 100 mg Filmtabletten  
Topiramat Glenmark 200 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg Topiramat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
Topiramat Glenmark 25 mg Filmtabletten: Laktose-Monohydrat 28,5 mg/Filmtablette  
Topiramat Glenmark 50 mg Filmtabletten: Laktose-Monohydrat 57,0 mg/Filmtablette und Gelborange-S-Lake 0,05 mg/Filmtablette  
Topiramat Glenmark 100 mg Filmtabletten: Laktose-Monohydrat 114,0 mg/ Filmtablette  
Topiramat Glenmark 200 mg Filmtabletten: Laktose-Monohydrat 228,0 mg/ Filmtablette

Für die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Topiramat Glenmark 25 mg sind runde, weiße Filmtabletten, auf einer Seite ist „G“ und auf der anderen Seite „25“ eingeprägt.

Topiramat Glenmark 50 mg sind runde, gelbe Filmtabletten, auf einer Seite ist „G“ und auf der anderen Seite „50“ eingeprägt.

Topiramat Glenmark 100 mg sind runde, gelbe Filmtabletten, auf einer Seite ist „G“ und auf der anderen Seite „100“ eingeprägt.

Topiramat Glenmark 200 mg sind runde, rosafarbene Filmtabletten, auf einer Seite ist „G“ und auf der anderen Seite „200“ eingeprägt.

## 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, Art und Dauer 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.

Es ist nicht notwendig, die Topiramat-Plasmaspiegel zu überwachen, um die Therapie mit Topiramat Glenmark 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 Topiramat kann eine Anpassung der Dosis von Topiramat 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 Topiramat Dosis erforderlich sein.

#### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre

Die Dosierung und die Titration sollte sich nach dem klinischen Ansprechen richten. Die Titration sollte 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 älterer Patienten bei Nicht-Vorliegen einer zugrundeliegenden Nieren-erkrankung.

*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 Topiramát-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 und Jugendliche ab 12 Jahre

Die Therapie sollte 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 Topiramát 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 und Jugendliche über 16 Jahre

Die empfohlene Gesamttagesdosis von Topiramát 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 Topiramát nicht für die Behandlung oder Prävention von Migräne bei Kindern empfohlen.

Allgemeine Dosierungsempfehlungen für Topiramát bei speziellen Patientengruppen

*Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ( $CL_{CR} \leq 70$  ml/min) sollte Topiramát mit Vorsicht verabreicht werden, da die Plasmaclearance und die renale Clearance von Topiramát reduziert sind. Personen mit bekannter Nierenfunktionsstörung können bei jeder Dosis eine längere Zeit zum Erreichen des Steady State benötigen.

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sollte an Hämodialyse-Tagen eine Supplementärdosis von Topiramát, die ungefähr der Hälfte der Tagesdosis entspricht, verabreicht werden, da Topiramát 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.

*Leberfunktionsstörung*

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

*Ältere Patienten*

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

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen nicht geteilt werden und sollen unzerkaut mit einer ausreichenden Wassermenge eingenommen werden.

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

Die Tablettenzusammensetzung ist nicht für Kinder geeignet, die weniger als 25 mg/Tag benötigen. Eine passende Formulierung sollte verschrieben werden.

Topiramát kann unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der unter Abschnitt 6.1 aufgelisteten sonstigen Bestandteile.

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

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

Allgemein

In Situationen, in denen ein schnelles Absetzen von Topiramaten medizinisch erforderlich ist, wird eine geeignete Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 für weitere Einzelheiten).

Wie bei anderen Antiepileptika kann es bei Behandlung mit Topiramaten 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 Topiramaten ist sehr wichtig. Die Flüssigkeitszufuhr kann das Risiko einer Nephrolithiasis reduzieren (siehe unten). Eine angemessene Flüssigkeitszufuhr vor und während Aktivitäten, wie z.B. körperliche Aktivitäten oder Wärmeexposition können das Risiko von hitzebezogenen Nebenwirkungen reduzieren (siehe Abschnitt 4.8).

Oligohydrosis

Oligohydrosis (verringerte Schweißbildung) wurde in Zusammenhang mit der Anwendung von Topiramaten berichtet. Vermindertes Schwitzen und Hyperthermie (Anstieg der Körpertemperatur) können insbesondere bei kleinen Kindern auftreten, die einer hohen Umgebungstemperatur ausgesetzt sind.

Stimmungsschwankungen/Depression

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

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 Topiramaten-Behandlung prognostizieren. Des Weiteren können Patienten, die andere mit Nephrolithiasis assoziierte Arzneimittel einnehmen, ein erhöhtes Risiko aufweisen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $CL_{CR} \leq 70$  ml/min) sollte Topiramaten mit Vorsicht verabreicht werden, da die Plasmaclearance und die renale Clearance von Topiramaten reduziert sind. Für spezifische Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe Abschnitt 4.2. *Nierenfunktionsstörungen.*

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Suizid/Suizidgedanken

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Topiramaten nicht aus.

In doppelblinden klinischen Studien traten suizidbezogene Ereignisse (Suizidgedanken, Suizidversuche und Suizide) bei mit Topiramaten 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.

Akute Myopie und sekundäres Winkelblockglaukom

Über ein Syndrom bestehend aus akuter Myopie in Verbindung mit sekundärem Engwinkelglaukom wurde bei Patienten, die Topiramaten 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 Topiramaten-Therapie auf.

Im Gegensatz zu dem primären Engwinkelglaukom, das selten in einem Alter unter 40 Jahren auftritt, wurde das sekundäre, mit Topiramaten assoziierte Engwinkelglaukom sowohl bei pädiatrischen Patienten als auch bei Erwachsenen berichtet. Die Behandlung umfasst das nach Ermessen des behandelnden Arztes schnellstmögliche Absetzen von Topiramaten und geeignete Maßnahmen, um den intraokulären Druck zu reduzieren.

Im Allgemeinen resultieren diese Maßnahmen in einem Abfall des intraokulären Druckes.

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

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

#### Gesichtsfeld-Ausfälle

Bei Patienten, die Topiramat erhielten, wurde über Gesichtsfeld-Ausfälle berichtet, die von einem erhöhten intraokulären Druck unabhängig waren. In klinischen Studien waren die meisten dieser Fälle nach Absetzen von Topiramat reversibel. Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung mit Topiramat Gesichtsfeld-Ausfälle auftreten, soll in Erwägung gezogen werden, das Arzneimittel abzusetzen.

#### Metabolische Azidose:

Die hyperchlorämische, metabolische Azidose ohne Anionenlücke (d. h. das Absinken des Serum-Bicarbonats unter den normalen Referenzbereich in Abwesenheit einer respiratorischen Alkalose) wird mit einer Topiramat-Behandlung in Verbindung gebracht. Dieses Absinken des Serum-Bicarbonats beruht auf der inhibitorischen Wirkung von Topiramat auf die renale Carboanhydrase. Im Allgemeinen tritt dieser Abfall des Bicarbonats zu Beginn der Behandlung auf, obwohl er zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten kann. Dieser Abfall ist in der Regel gering bis mäßig (durchschnittliches Absinken von 4 mmol/l bei Dosen von 100 mg/Tag oder darüber bei Erwachsenen bzw. von durchschnittlich 6 mg/kg/Tag bei pädiatrischen Patienten). Selten erlebten Patienten Abfälle auf Werte unter 10 mmol/l. Umstände oder Therapien, die eine Azidose prädisponieren (wie z. B. Nierenerkrankungen, schwere respiratorische Erkrankungen, Status epilepticus, Diarrhoe, chirurgische Eingriffe, ketogene Diät oder bestimmte Arzneimittel) können additiv zu dem Bicarbonat-senkenden Effekt von Topiramat wirken.

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

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

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

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

#### Verminderte kognitive Leistungsfähigkeit

Eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit ist bei Epilepsie multifaktoriell und kann auf die zugrundeliegende Ätiologie, die Epilepsie oder auf die antiepileptische Therapie zurückgeführt werden. Es gibt Berichte in der Literatur über eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen unter Topiramat-Behandlung, die eine

Dosisreduktion oder das Absetzen der Behandlung erforderten. Jedoch sind die Studien in Hinblick auf die Entwicklung der Merkfähigkeit bei Kindern, die mit Topiramat behandelt werden, nicht ausreichend und es ist notwendig seine Wirkung in dieser Hinsicht noch zu untersuchen.

#### Ernährungsergänzung

Manche Patienten können während der Behandlung mit Topiramat einen Gewichtsverlust erleiden. Es wird empfohlen, dass Patienten unter der Behandlung mit Topiramat auf Gewichtsverlust kontrolliert werden sollten. Eine diätetische Ergänzung oder gesteigerte Nahrungsaufnahme können erwogen werden, wenn der Patient unter Topiramat Gewicht verliert.

#### Lactose-Intoleranz

Topiramat Glenmark Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen genetischen Laktoseintoleranz, mit Lapp-Laktasemangel oder mit Glukose-Galaktose-Malabsorption sollen das Arzneimittel nicht einnehmen.

(Nur für Topiramat Glenmark 50 mg Filmtabletten:)

Das Arzneimittel enthält Gelborange-S. Dieser Zusatzstoff kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Die Flaschen enthalten einen Trockensubstanz-Beutel. Dieser darf nicht verschluckt werden.

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

#### **Auswirkungen von Topiramat auf andere Antiepileptika**

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

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

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

#### **Auswirkungen von anderen Antiepileptika auf Topiramat**

Phenytoin und Carbamazepin vermindern die Topiramat-Plasmakonzentration. Durch die zusätzliche Gabe oder das Absetzen von Phenytoin oder Carbamazepin unter Topiramat-Therapie kann eine Dosisanpassung von



Topiramaten notwendig werden. Diese Anpassung sollte per Titration anhand der klinischen Wirkung erfolgen.

Die zusätzliche Gabe oder das Absetzen von Valproinsäure führt zu keinen klinisch signifikanten Änderungen der Topiramaten-Plasmakonzentration und rechtfertigt somit keine Dosisanpassung von Topiramaten.

Die Interaktionen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Zusätzlich gegebenes Antiepileptikum	Konzentration des Antiepileptikums	Topiramaten-Konzentration
<b>Phenytoin</b>	↔**	↓
<b>Carbamazepin (CBZ)</b>	↔	↓
<b>Valproinsäure</b>	↔	↔
<b>Lamotrigin</b>	↔	↔
<b>Phenobarbital</b>	↔	NU
<b>Primidon</b>	↔	NU
↔ =	Keine Wirkung auf die Plasmakonzentration (Änderung ≤ 15 %)	
** =	Plasmakonzentrationen steigen bei einigen Patienten an	
↓ =	Plasmakonzentrationen fallen ab	
NU =	Nicht untersucht	
AED =	Antiepileptikum	

**Andere Arzneimittelwechselwirkungen**

**Digoxin:** In einer Einzeldosisstudie verminderte sich die Fläche des Serum-Digoxins unter der Plasmakonzentrationskurve um 12 % aufgrund der gleichzeitigen Gabe von Topiramaten. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht gesichert. Wenn Topiramaten bei Patienten, die Digoxin einnehmen, zusätzlich gegeben oder abgesetzt wird, muss die routinemäßige Überwachung des Serum-Digoxins äußerst sorgfältig durchgeführt werden.

**ZNS-Sedativa:** Die gleichzeitige Verabreichung von Topiramaten und Alkohol oder anderen ZNS dämpfenden Arzneimitteln wurde nicht in klinischen Studien bewertet. Es wird empfohlen, dass Topiramaten nicht gleichzeitig mit Alkohol oder anderen ZNS dämpfenden Arzneimitteln angewendet wird.

**Johanniskraut (*Hypericum perforatum*):** Bei der gleichzeitige Einnahme von Topiramaten 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:** Im Rahmen einer Studie über die pharmakokinetische Interaktion bei gesunden Freiwilligen mit einem gleichzeitig verabreichten oralen Kontrazeptivum als Kombinationspräparat aus 1 mg Norethindron (NET) und 35 µg Ethinyl-Estradiol (EE) führte Topiramaten in Dosierungen von 50 bis 200 mg/Tag ohne die Gabe anderer Arzneimittel nicht zu statistisch signifikanten Änderungen der mittleren Exposition (AUC) gegenüber den Bestandteilen des oralen Kontrazeptivums.

In einer anderen Studie war die Exposition mit EE bei Dosierungen von 200, 400 und 800 mg/Tag (jeweils 18 %, 21 % und 30 %) statistisch signifikant vermindert, wenn EE als zusätzliche Therapie bei Epilepsiepatientinnen verabreicht wurde, die Valproinsäure einnahmen. In beiden Studien hatte Topiramaten (50 bis 200 mg/Tag bei gesunden Freiwilligen und 200 – 800 mg/Tag bei Epilepsie-Patientinnen) keinen signifikanten Einfluss auf die Exposition mit NET. Bei Dosierungen zwischen 200 bis 800 mg/Tag trat ein dosisabhängiger Abfall während der Exposition mit EE auf; bei Dosierungen von 50 bis 200 mg/Tag wurden dagegen keine signifikanten dosisabhängigen Änderungen in der Exposition mit EE festgestellt. Die klinische Signifikanz der beobachteten Veränderungen ist nicht bekannt.

Bei der gleichzeitigen Einnahme von oralen Kontrazeptiva und Topiramaten ist ein möglicher Rückgang der Wirksamkeit der Kontrazeptiva und das mögliche Auftreten vermehrter Durchbruchblutungen zu bedenken. Patientinnen, die östrogenhaltige Kontrazeptiva einnehmen, sind dazu aufzufordern, jegliche Änderung des Menstruationsrhythmus zu berichten.

**Hydrochlorothiazid (HCTZ):** Eine Arzneimittelwechselwirkungsstudie, die bei Probanden durchgeführt wurde, bewertete die Steady-State-Pharmakokinetik von HCTZ (25 mg alle 24 h) und Topiramaten (96 mg alle 12 h), wenn diese alleine oder gemeinsam verabreicht wurden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Topiramaten C<sub>max</sub> um 27% anstieg und die AUC um 29% anstieg, wenn HCTZ zu Topiramaten gegeben wurde. Die klinische Bedeutung dieser Änderung ist unbekannt. Die Zugabe von HCTZ zur Topiramaten-Therapie kann eine Anpassung der Topiramaten-Dosis erfordern. Die Pharmakokinetik von HCTZ im Steady State wurde durch die gleichzeitige Verabreichung von Topiramaten nicht signifikant beeinflusst. Klinische Laborergebnisse zeigen einen Abfall des Serumkaliums nach Topiramaten oder HCTZ Verabreichung, der höher war, wenn HCTZ und Topiramaten in Kombination verabreicht wurden.

**Lithium:** Bei Probanden wurde eine Reduktion der systemischen Lithium-Exposition (18% der AUC) während der gleichzeitigen Verabreichung von Topiramaten 200 mg/Tag beobachtet. Bei Patienten mit bipolaren Störungen wurde die Pharmakokinetik von Lithium während der Behandlung mit Topiramaten bei Dosen von 200 mg/Tag nicht beeinflusst; jedoch wurde ein Anstieg in der systemischen Exposition (26% der AUC) nach Topiramaten Dosen bis zu 600 mg/Tag beobachtet. Die Lithium-Spiegel sollten bei gleichzeitiger Gabe mit Topiramaten überwacht 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<sub>24</sub> 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.

**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<sub>max</sub> und die mittlere AUC<sub>0-12h</sub> 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<sub>max</sub> von Metformin. Die klinische Bedeutung des Effektes von Topiramat auf die Pharmakokinetik von Metformin ist unklar. Die orale Plasmaclearance von Topiramat scheint reduziert zu sein, wenn es mit Metformin verabreicht wird. Das Ausmaß der Änderung der Clearance ist nicht bekannt. Die klinische Bedeutung des Effektes von Metformin auf die Pharmakokinetik von Topiramat ist unklar.

Wenn Topiramat 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 Studie über die medikamentöse Interaktion wurde an gesunden Freiwilligen durchgeführt, bei der die Steady-State-Pharmakokinetik von Topiramat und Pioglitazon bei Einzelgabe und gleichzeitiger Verabreichung untersucht wurde. Für Pioglitazon wurde eine 15%ige Verminderung des AUC<sub>T,ss</sub> ohne Veränderung von C<sub>max,ss</sub> festgestellt. Dieses Resultat war nicht statistisch signifikant. Zusätzlich wurde eine 13%ige bzw. 16%ige Verminderung von C<sub>max,ss</sub> und AUC<sub>T,ss</sub> des aktiven Hydroxy-Metaboliten beobachtet sowie ein 60%iger Abfall von C<sub>max,ss</sub> und AUC<sub>T,ss</sub> des aktiven Keto-Metabolits.

Die klinische Signifikanz dieser Befunde ist nicht bekannt. Wenn Topiramat zusätzlich zu einer Pioglitazon-Therapie oder Pioglitazon zusätzlich zu einer Topiramat-Therapie verabreicht wird, sollte eine sorgfältige Überwachung der Patienten durchgeführt werden, um eine ausreichende Kontrolle des diabetischen Status zu gewährleisten.

**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%).

#### Weitere Arten von Wechselwirkungen

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

Topiramat kann das Risiko für eine Nephrolithiasis erhöhen, wenn es begleitend mit anderen Substanzen angewendet wird, die eine Nephrolithiasis prädisponieren. Während der Einnahme von Topiramat 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.

Es wurde Hypothermie, die als ungewollter Abfall der Körperkerntemperatur auf unter 35 °C definiert wird, bei gleichzeitiger Anwendung von Topiramat und Valproinsäure (VPA) festgestellt; und zwar sowohl in Verbindung mit als auch unter Abwesenheit von Hyperammonämie. Diese Nebenwirkung kann bei Patienten, bei denen gleichzeitig Topiramat und Valproat verabreicht wird, nach Beginn der Behandlung mit Topiramat oder nach Erhöhung der täglichen Topiramatdosis auftreten.

##### Zusätzliche Studien über pharmakokinetische Medikamenteninteraktion:

Es wurden klinische Studien durchgeführt, in denen die mögliche pharmakokinetische Medikamenteninteraktion von Topiramat und anderen Wirkstoffen beurteilt werden sollte. Die Änderungen von C<sub>max</sub> und AUC als Resultat der

Interaktionen sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst.

Die zweite Spalte (Konzentration des gleichzeitig verabreichten Medikaments) zeigt, welche Wirkung die zusätzliche Gabe von Topiramat auf die Konzentration des gleichzeitig gegebenen Medikaments hat. Die dritte Spalte (Topiramat-Konzentration) zeigt, wie die zusätzliche Gabe des Medikaments in der ersten Spalte die Topiramat-Konzentration beeinflusst.

Zusammenfassung der Resultate von klinischen Studien über die pharmakokinetische Interaktion zusätzlicher Medikamente

Gleichzeitig gegebenes Medikament	Konzentration des gleichzeitig gegebenen Medikaments <sup>a</sup>	Topiramat-Konzentration <sup>a</sup>
Amitriptylin	↔  20%iger Anstieg von C <sub>max</sub> und AUC des Nortriptylin-Metabolits	NU
Dihydroergotamin (oral und subkutan)	↔	↔
Haloperidol	↔  31%iger Anstieg von AUC des reduzierten Metabolits	NU
Propranolol	↔  17%iger Anstieg von C <sub>max</sub> für 4-OH Propranolol (TPM 50 mg in 12 Stunden)	9% und 16%iger Anstieg von C <sub>max</sub> , 17%iger Anstieg von AUC (40mg und 80 mg Propranolol in 12 Stunden)
Sumatriptan (oral und subkutan)	↔	NU
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) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> Die Prozentangaben beschreiben die Änderung der mittleren Behandlungs-C<sub>max</sub> oder AUC im Bezug auf die Monotherapie.

↔ = Keine Wirkung auf C<sub>max</sub> und AUC (Änderung 15 %) der Haupt-Zusammensetzung

NU = Nicht untersucht

\*DEA = Desacetyldiltiazem

\*DEM = N-Demethyl-Diltiazem

<sup>b</sup> Die Flunarizin AUC stieg um 14% bei Personen, die Flunarizin allein einnahmen. Die Erhöhung 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 sollen eine fachkundige Beratung erhalten. Sobald eine Frau eine Schwangerschaft plant, soll die Notwendigkeit einer Behandlung mit Antiepileptika überprüft werden. Bei Frauen, die wegen einer Epilepsie behandelt werden, soll ein plötzliches Absetzen der Antiepileptika-Therapie vermieden werden, da dies zu Durchbruchsanfällen führen und schwerwiegende Folgen für die Mutter und das ungeborene Kind haben kann. Wann immer es möglich ist, soll eine Monotherapie bevorzugt werden, da die Therapie mit verschiedenen Antiepileptika gegenüber einer Monotherapie mit einem höheren Risiko für kongenitale Fehlbildungen in Zusammenhang gebracht werden kann, abhängig von den angewendeten Antiepileptika.

###### Risiko im Zusammenhang mit Topiramat

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

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

- Ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen (vor allem für Lippenpalte/Gaumenspalte, Hypospadien und Anomalien, die verschiedene Körpersysteme einschließen) in Folge der Exposition während des ersten Trimesters besteht. Das Nordamerikanische (North American Antiepileptic Drug) Schwangerschaftsregister zeigte für die Monotherapie mit Topiramat eine ungefähr 3-fach höhere Inzidenz für schwerwiegende kongenitale Fehlbildungen im Vergleich zu einer Referenzgruppe, die keine Antiepileptika eingenommen hat. Des Weiteren weisen die 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 der Referenzgruppe besteht.

- Eine erhöhte Prävalenz für ihr Gestationsalter zu kleine oder zu leichte Neugeborene (SGA, Small for Gestational Age; definiert als Geburtsgewicht unter dem 10. Perzentil nach Berichtigung gemäß des Gestationsalters und stratifiziert nach Geschlecht) besteht. Die Langzeitauswirkungen der SGA-Befunde konnten nicht bestimmt werden.

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

Indikation Epilepsie

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

Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant, wird vorab eine Untersuchung zur Neubewertung der Behandlung und zur Berücksichtigung anderer therapeutischer Optionen empfohlen. Im Falle einer Einnahme während des ersten Trimesters soll eine sorgfältige pränatale Überwachung erfolgen.

Indikation Migräne Prophylaxe

Topiramaten 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 Topiramaten in die Milch gezeigt. Die Exkretion von Topiramaten in die humane Milch wurde in kontrollierten Studien nicht untersucht.

Begrenzte Beobachtungen bei Patientinnen weisen auf eine erhebliche Exkretion von Topiramaten in die Muttermilch hin. Da viele Arzneimittel in die humane Milch ausgeschieden werden, muss unter Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen eingestellt wird oder (auf) die Topiramaten-Therapie abgebrochen/verzichtet wird (siehe Abschnitt 4.4).

**Fertilität**

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität durch Topiramaten (siehe Abschnitt 5.3). Ein Einfluss von Topiramaten auf die humane Fertilität wurde nicht nachgewiesen.

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

Topiramaten 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 Topiramaten wurde aus einer Datenbank mit klinischen Studien evaluiert, die sich aus 4111 Patienten (3182 unter Topiramaten und 929 unter Placebo), die an 20 doppelblinden Studien bzw. 2847 Patienten, die an 34 offenen Studien teilgenommen haben, zusammensetzt, für Topiramaten als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, bei fokalen, epileptischen Anfällen, bei epileptischen Anfällen beim Lennox-Gastaut Syndrom, bei der Monotherapie der neu oder vor kurzem diagnostizierten Epilepsie oder bei der Migräne-Prophylaxe.

Die Mehrheit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) waren in der Schwere leicht bis mäßig. UAWs, die in klinischen Studien und während der Erfahrung nach Markteinführung (gekennzeichnet durch “\*\*”) identifiziert wurden, sind nach ihrer Inzidenz in den klinischen Studien in Tabelle 1 aufgelistet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig  $\geq 1/10$
- Häufig  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$
- Gelegentlich  $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$
- Selten  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1000$
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die häufigsten UAWs (jene mit einer Inzidenz von > 5% und höher, als die unter Placebo beobachteten, bei mindestens 1 Indikation in kontrollierten doppelblinden Studien mit Topiramaten) umfassen: Anorexie, verminderter Appetit, Bradyphrenie, Depression, Beeinträchtigung des sprachlichen Ausdrucksvermögens, Insomnie, anomale Koordination, Aufmerksamkeitsstörung, Schwindel, Dysarthrie, Dysgeusie, Hypästhesie, Lethargie, Gedächtnisstörung, Nystagmus, Parästhesie, Somnolenz, Tremor, Diplopie, Verschwommensehen, Diarrhoe, Übelkeit, Fatigue, Reizbarkeit und Gewichtsabnahme.

Pädiatrische Patienten

UAWs, die häufiger ( $\geq 2$ -fach) bei Kindern als bei Erwachsenen in kontrollierten doppelblinden Studien berichtet wurden, umfassen:

- Verminderten Appetit
- Erhöhten Appetit
- Hyperchlorämische Azidose
- Hypokaliämie
- Anomales Verhalten
- Aggression
- Apathie



- Einschlafstörung
- Suizidgedanken
- Aufmerksamkeitsstörung
- Lethargie
- Störung des zirkadianen Schlafrhythmus
- Schlechte Schlafqualität
- Erhöhter Tränenfluss
- Sinusbradykardie
- Anomales Gefühl
- Gangstörung

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

- Eosinophilie
- Psychomotorische Hyperaktivität
- Vertigo
- Erbrechen
- Hyperthermie
- Pyrexie
- Lernschwierigkeiten

Tabelle 1: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Topiramate

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Nasopharyngitis*				
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Anämie	Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Eosinophilie	Neutropenie*	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Hypersensitivität			Allergisches Ödem*
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Anorexie, verminderter Appetit	Metabolische Azidose, Hypokaliämie, erhöhter Appetit, Polydipsie	Hyperchlorämische Azidose	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Depression	Bradyphrenie, Insomnie, Beeinträchtigung des sprachlichen Ausdrucksvermögens, Angst, Verwirrtheit, Desorientierung, Aggression, veränderte Stimmung, Agitiertheit, Stimmungsschwankungen, depressive Stimmung, Wut, anomales Verhalten	Suizidgedanken, Suizidversuch, Halluzination, psychotische Störung, akustische Halluzination, visuelle Halluzination, Apathie, Verlust der Spontansprache, Schlafstörung, Affektlabilität, verminderte Libido, Ruhelosigkeit, Weinen, Dysphemie, euphorische Stimmung, Paranoia, Perseveration, Panikattacken, Traurigkeit, Lese-schwäche, Einschlafstörung, Affektverflachung, anomales Denken, Verlust der Libido, Teilnahmslosigkeit, Durchschlafstörung, Ablenkbarkeit, frühes morgendliches Erwachen, Panikreaktion, gehobene Stimmung	Manie, Panikstörung, Gefühl von Hoffnungslosigkeit*, Hypomanie	

<p><b>Erkrankungen des Nervensystems</b></p>	<p>Parästhesie, Somnolenz, Schwindel</p>	<p>Aufmerksamkeitsstörung, Gedächtnisstörung, Amnesie, kognitive Störung, Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit, eingeschränkte psychomotorische Fähigkeiten, Konvulsion, anomale Koordination, Tremor, Lethargie, Hypästhesie, Nystagmus, Dysgeusie, Gleichgewichtsstörung, Dysarthrie, Intentionstremor, Sedierung</p>	<p>Bewusstseinseinschränkung, Grand mal Anfall, Gesichtsfeldausfall, komplex fokale Anfälle, Sprachstörung, psychomotorische Hyperaktivität, Synkope, sensorische Störung, Sabbern, Hypersomnie, Aphasie, repetitive Sprache, Hypokinesie, Dyskinesie, Haltungsschwindel, schlechte Schlafqualität, brennendes Gefühl, Verlust des Empfindungsvermögens, verändertes Geruchsempfinden, zerebellares Syndrom, Dysästhesie, Hypogeusie, Stupor, Ungeschicklichkeit, Aura, Ageusie, Schreibstörung, Dysphasie, periphere Neuropathie, Präsynkope, Dystonie, Formicatio</p>	<p>Apraxie, Störung des zirkadianen Schlafrhythmus, Hyperästhesie, verminderter Geruchssinn, Verlust des Geruchsinns, essentieller Tremor, Akinesie, Nichtansprechen auf Reize</p>	
<p><b>Augenerkrankungen</b></p>		<p>Verschwommensehen, Diplopie, Sehstörung</p>	<p>verminderte Sehschärfe, Skotom, Myopie*, Fremdkörpergefühl im Auge*, trockenes Auge, Photophobie, Blepharospasmus, erhöhter Tränenfluss, Photopsie, Mydriasis, Presbyopie</p>	<p>unilaterale Blindheit, transiente Blindheit, Glaukom, Akkommodationsstörung, veränderte visuelle Tiefenwahrnehmung, Flimmerskotom, Augenlidödem*, Nachtblindheit, Amblyopie</p>	<p>Engwinkelglaukom*, Makulopathie*, Störung der Augenbewegung**, konjunktivales Ödem*</p>
<p><b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b></p>		<p>Vertigo, Tinnitus, Ohrenscherzen</p>	<p>Taubheit, unilaterale Taubheit, neurosensorische Taubheit, Ohrenbeschwerden, eingeschränktes Hören</p>		
<p><b>Herzerkrankungen</b></p>			<p>Bradykardie, Sinusbradykardie, Palpitationen</p>		

<b>Gefäßerkrankungen</b>			Hypotension, orthostatische Hypotension, Flush, Hitzewallungen	Raynaud-Phänomen	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Dyspnoe, Epistaxis, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Husten*	Belastungs-dyspnoe, paranasale Sinus-hypersekretion, Dysphonie		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Nausea, Diarrhoe,	Erbrechen, Obstipation, Oberbauchschmerz, Dyspepsie, abdominaler Schmerz, Mundtrockenheit, Magenbeschwerden, orale Parästhesie, Gastritis, abdominale Beschwerden	Pankreatitis, Flatulenz, gastroösophageale Refluxkrankheit, Unterbauchschmerz, orale Hypästhesie, Zahnfleischbluten, geblähter Bauch, epigastrische Beschwerden, schmerzhafte Bauchspannung, vermehrter Speichelfluss, oraler Schmerz, Mundgeruch, Glossodynie		
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				Hepatitis, Leberversagen	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		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*
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Arthralgie, Muskelspasmen, Myalgie, Muskelzittern, Muskelschwäche, muskuloskelettaler Brustschmerz	Gelenkschwellung*, muskuloskelettale Steifheit, Flankenschmerz, Muskelschwäche	Beschwerden in den Extremitäten	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Nephrolithiasis, Pollakisurie, Dysurie	Harnstein, Harninkontinenz, Hämaturie, Inkontinenz, Harndrang, Nierenkolik, Nierenschmerz	Harnleiterstein, renale tubuläre Azidose*	
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Fatigue	Pyrexie, Asthenie, Gereiztheit, Gangstörung, anomales Gefühl, Malaise	Hyperthermie, Durst, Influenza-ähnliche Krankheit*, Trägheit, periphere Kälte, Gefühl der Trunkenheit, nervöses Gefühl	Gesichtsödem, Kalzinose	

<b>Untersuchungen</b>	Gewichtsabnahme	Gewichtszunahme*	Kristalle im Urin präsent, anomaler Zehen-Fersen-Geh-test, verminderte Zahl weißer Blutzellen	verminderte Bicarbonatwerte im Serum	
<b>Soziale Umstände</b>			Lernschwäche		

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

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 zu melden über:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

**4.9 Überdosierung**

Zeichen und Symptome

Es wurde von Überdosierung von Topiramat berichtet. Zu den Symptomen gehören Anfälle, Schläfrigkeit, Sprachstörungen, getrübtetes Sehen, Diplopie, Konzentrationsstörungen, Lethargie, abnormale Koordination, Stupor, Hypotonie, Bauchschmerzen, Agitation, Schwindel, Kopfschmerz und Depression. In den meisten Fällen waren die klinischen Konsequenzen nicht schwerwiegend, es wurde jedoch von Todesfällen nach multipler Medikamentenüberdosierung berichtet, die auch die Verabreichung von Topiramat beinhaltet. Eine Topiramat-Überdosierung kann zu schwerer metabolischer Azidose führen (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung

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

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antiepileptika, Migränemittel  
ATC-Code: N03AX11/ N02CX12

Topiramat ist als sulfamat-substituiertes 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  $\gamma$ -Aminobutyrat (GABA) GABA<sub>A</sub>-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<sub>A</sub>-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<sub>A</sub>-Rezeptors modulieren.

Topiramat antagonisierte die Fähigkeit von Kainat, den Kainat/AMPA ( $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methylisoxazol-4-Propionsäure) Subtyp des exzitatorischen Aminosäure-(Glutamat)-Rezeptors zu aktivieren, 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  $\mu$ M bis 200  $\mu$ M, mit einer minimalen beobachteten Aktivität bei 1  $\mu$ M bis 10  $\mu$ M.

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 maximalem 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<sub>A</sub>-Rezeptorantagonisten Pentylentetrazol.

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 Topiramaten und dessen klinischer Wirksamkeit nachgewiesen. Kein Beleg für Toleranzentwicklung bei Menschen wurde dargestellt.

Absence-Anfälle

Zwei kleine einarmige Studien (CAPSS-326 und TOPAMAT-ABS-001) wurden bei Kindern zwischen 4 und 11 Jahren durchgeführt. Eine Studie schloss 5 Kinder, die andere schloss 12 Kinder ein, bevor sie aufgrund des fehlenden therapeutischen Ansprechens vorzeitig geschlossen wurden. Die Dosierungen in diesen Studien betragen bis zu annähernd 12 mg/kg in Studie TOPAMAT-ABS-001 und maximal 9 mg/kg/Tag oder 400 mg/Tag in Studie CAPSS-326. Diese Studien lieferten keine ausreichende Evidenz für eine Schlussfolgerung hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei pädiatrischen Patienten.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Das pharmakokinetische Profil von Topiramaten zeigt, verglichen mit anderen Antiepileptika, eine lange Plasmahalbwertszeit, eine lineare Pharmakokinetik, eine prädominante renale Clearance, das Fehlen einer signifikanten Proteinbindung und das Fehlen von klinisch relevanten aktiven Metaboliten.

Topiramaten ist kein potenter Induktor arzneimittel-metabolisierender Enzyme und kann unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht werden; eine Routineüberwachung der Topiramaten-Plasmakonzentrationen ist nicht notwendig. In klinischen Studien gab es keine konsistente Beziehung zwischen den Plasmakonzentrationen und der Wirksamkeit oder unerwünschten Ereignissen.

*Resorption*

Topiramaten wird schnell und gut resorbiert. Nach der Einnahme von 100 mg Topiramaten 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  $^{14}C$ -Topiramaten mindestens 81%. Es gab keine klinisch signifikante Auswirkung von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von Topiramaten.

*Verteilung*

Im Allgemeinen sind 13 bis 17% des Topiramats an Plasmaproteine gebunden. In/an Erythrozyten wurde eine Bindungsstelle mit niedriger Kapazität für Topiramaten 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*

Topiramaten wird bei Probanden nicht extensiv metabolisiert (~20%). Es wird bis zu 50% bei Patienten metabolisiert, die gleichzeitig eine antiepileptische Therapie mit bekannten Induktoren Wirkstoff-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 gesamten Radioaktivität, die nach Verabreichung von  $^{14}C$ -Topiramaten ausgeschieden wurde. Zwei Metaboliten, die am meisten von der Struktur von Topiramaten beibehalten hatten, wurden untersucht und zeigten wenig oder keine antikonvulsive Aktivität.

*Elimination*

Bei Menschen ist der Hauptweg der Elimination von unverändertem Topiramaten und seinen Metaboliten die Niere (mindestens 81% der Dosis). Ungefähr 66% einer Dosis von  $^{14}C$ -Topiramaten wurden innerhalb von 4 Tagen unverändert im Urin ausgeschieden. Nach zweimal täglicher Dosierung von 50 mg und 100 mg Topiramaten betrug die mittlere renale Clearance ungefähr 18 ml/min und 17 ml/min. Es gibt Hinweise für eine renale tubuläre Reabsorption von Topiramaten. Dies wird durch Studien an Ratten unterstützt, in denen Topiramaten mit Probenecid verabreicht wurde und ein signifikanter Anstieg der renalen Clearance von Topiramaten beobachtet wurde. Insgesamt beträgt die Plasmaclearance nach Einnahme beim Menschen ungefähr 20 bis 30 ml/min.

*Linearität/ Nicht-Linearität*

Topiramaten besitzt eine geringe interindividuelle Variabilität der Plasmakonzentration und daher eine vorhersagbare Pharmakokinetik. Die Pharmakokinetik von Topiramaten 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 Topiramaten zweimal täglich, betrug die mittlere Eliminationshalbwertszeit im Plasma ungefähr 21 Stunden.

*Anwendung zusammen mit anderen Antiepileptika*

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

*Nierenfunktionsstörung*

Die Plasma- und die renale Clearance von Topiramaten sind bei Patienten mit mäßig und schwer eingeschränkter Nierenfunktion ( $CL_{CR} \leq 70$  ml/min) vermindert. Als ein Ergebnis werden höhere Topiramaten-Steady-state-Plasmakonzentrationen für eine gegebene Dosis bei renal eingeschränkten 20 Patienten erwartet verglichen mit denen mit normaler Nierenfunktion. Darüber hinaus brauchen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in jeder Dosierung einen längeren Zeitraum zum Erreichen des Steady-state. Bei Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Halbierung der üblichen Anfangs- und Erhaltungsdosis empfohlen.

Topiramat wird effektiv durch Hämodialyse aus dem Plasma entfernt. Hämodialyse über einen verlängerten Zeitraum kann das Absinken der Topiramatkonzentration unter die zur Erhaltung des antikonvulsiven Effektes erforderlichen Spiegel verursachen. Um einen rapiden Abfall der Topiramat-Plasmakonzentration während der Hämodialyse zu vermeiden, kann eine zusätzliche Dosis Topiramat erforderlich sein. Bei der jeweiligen Dosisanpassung soll 1) die Dauer der Dialysebehandlung, 2) die Clearance-Rate des verwendeten Dialysesystems und 3) die tatsächliche renale Clearance von Topiramat beim Patienten, der dialysiert wird, berücksichtigt werden.

**Leberfunktionsstörung**

Die Plasmaclearance von Topiramat ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung erniedrigt.

**Ältere Patienten**

Die Plasmaclearance von Topiramat ist bei älteren Personen bei Abwesenheit zugrundeliegender Nierenerkrankungen 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 Eliminationshalbwertszeit. Als Konsequenz können die Plasmakonzentrationen von Topiramat bei derselben 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 100 mg/kg/Tag keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Topiramat teratogene Effekte in den untersuchten Spezies (Mäuse, Ratten und Kaninchen) hat. Bei Mäusen waren die fetalen Gewichte und die 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 weiblichen Ratten, die während der Gestation und Laktation mit 20 oder 100 mg/kg/Tag behandelt wurden. Bei Ratten passiert Topiramat die Plazenta-Schranke.

Bei juvenilen Ratten führte die tägliche orale Gabe von Topiramat in Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag während der Entwicklungsphase entsprechend dem Säuglingsalter, der Kindheit und dem Jugendalter zu Toxizitäten ähnlich zu denen bei erwachsenen Tieren (verminderte 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**

Tablettenkern:

- Laktose-Monohydrat
- Mikrokristalline Cellulose
- Maisquellstärke
- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
- Magnesium-Stearat

Tablettenhülle:

- Hypromellose
- Macrogol 400
- Polysorbat 80
- Titanium-Dioxid (E171)
- Gelborange-S-Lake (E110) (nur für 50 mg)
- Gelbes Eisenoxid (E172) (nur für 50 mg, 100 mg, 200 mg)
- Rotes Eisenoxid (E172) (nur für 100 mg, 200 mg)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Plastikflaschen

- Nicht über 25 °C lagern.
- Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**Blisterpackungen**

- Nicht über 25 °C lagern.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Das Arzneimittel ist in HDPE-Kunststoffflaschen mit entnahmegesicherten LDPE Klapp-Verschlusskappen erhältlich, die 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 und 200 Filmtabletten enthalten, und zusätzlich einen Trockenbeutel mit Trockenmittel.

Das Arzneimittel ist auch in Aluminium-Blisterpackungen zu 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120 und 200 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Glenmark Pharmaceuticals Europe Ltd  
2B Draycott Avenue, Kenton, Harrow  
Middlesex, HA3 0BU  
Vereinigtes Königreich

Mitvertrieb:  
Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31  
82194 Gröbenzell

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Topiramat Glenmark 25 mg Filmtabletten*  
68190.00.00

*Topiramat Glenmark 50 mg Filmtabletten*  
68191.00.00

*Topiramat Glenmark 100 mg Filmtabletten*  
68192.00.00

*Topiramat Glenmark 200 mg Filmtabletten*  
68193.00.00

**9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

20. November 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

März 2016

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig