

**Datum:** 11. August 2010  
**Kontakt:** Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger  
**Abteilung:** Institut Pharmakovigilanz  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207  
**E-Mail:** ulrike.rehberger@ages.at  
**Unser Zeichen:** 16c-100810-20039-A-PHV  
**Ihr Zeichen:**

**Betreff:**  
**Topiramat hältige Arzneyspezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund der Anpassung an die Entscheidung der Europäischen Kommission im Rahmen von Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG**

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der **Commission Decision C 2009 7662** werden alle Zulassungsinhaber aufgefordert, europaweit folgende Ergänzungen in die **Fach- und Gebrauchsinformationen** aller **Topiramat** - hältigen Arzneyspezialitäten aufzunehmen.

Alle weiteren Änderungen, insbesondere die **Abschnitte 4.1, 4.2 und 5** der Fach- und Gebrauchsinformation betreffend, sind mit **dem Institut LCM** abzusprechen.

## **Fachinformation**

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

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

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

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

Eine adäquate Flüssigkeitszufuhr während der Anwendung von Topiramate ist sehr wichtig. Die Flüssigkeitszufuhr kann das Risiko einer Nephrolithiasis reduzieren (siehe unten).

Eine angemessene Flüssigkeitszufuhr vor und während Aktivitäten wie z. B. körperlichen Aktivitäten oder Wärmeexposition kann das Risiko von hitzebezogenen Nebenwirkungen reduzieren (siehe Abschnitt 4.8).

#### Stimmungsschwankungen/Depression

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

#### Suizid/Suizidgedanken

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

In doppelblinden klinischen Studien traten suizidbezogene Ereignisse (Suizidgedanken, Suizidversuche und Suizide) bei mit Topiramate behandelten Patienten mit einer Häufigkeit von 0,5 % (46 von 8652 behandelten Patienten) und einer nahezu 3-mal höheren Inzidenz als bei den mit Placebo behandelten Patienten (0,2 %; 8 von 4045 behandelten Patienten) auf.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

#### Nephrolithiasis

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

Risikofaktoren für eine Nephrolithiasis schließen vorherige Nierensteine sowie Nephrolithiasis und Hyperkalziurie in der Familienanamnese ein. Keiner dieser Risikofaktoren kann verlässlich Nierensteine während der Topiramate-Behandlung prognostizieren. Des Weiteren können Patienten, die andere mit Nephrolithiasis assoziierte Arzneimittel einnehmen, ein erhöhtes Risiko aufweisen.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

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

#### Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Über ein Syndrom bestehend aus akuter Myopie assoziiert mit sekundärem Engwinkelglaukom wurde bei Patienten, die Topiramate erhielten, berichtet. Die Symptome beinhalten das akute Auftreten einer verminderten Sehschärfe und/oder Augenschmerzen. Ophthalmologische Befunde können Myopie, eine Einengung der vorderen Augenkammer, okuläre Hyperämie (Rötung) und einen erhöhten intraokulären Druck einschließen. Mydriasis kann oder kann nicht vorliegen. Dieses Syndrom kann mit einem supraziliären Erguss assoziiert sein, der in einer Vorverlagerung der Linse und der Iris mit einem

sekundären Engwinkelglaukom resultiert. Die Symptome treten üblicherweise im ersten Monat nach Beginn der Topiramat-Therapie auf. Im Gegensatz zu dem primären Engwinkelglaukom, das selten in einem Alter unter 40 Jahren auftritt, wurde das sekundäre, mit Topiramat assoziierte Engwinkelglaukom sowohl bei pädiatrischen Patienten als auch bei Erwachsenen berichtet. Die Behandlung umfasst das nach Ermessen des behandelnden Arztes schnellstmögliche Absetzen von Topiramat und geeignete Maßnahmen, um den intraokulären Druck zu reduzieren. Im Allgemeinen resultieren diese Maßnahmen in einem Abfall des intraokulären Druckes.

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

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

#### Metabolische Azidose

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

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

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

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

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

#### Ernährungsergänzung

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

#### Lactose-Intoleranz\*\*

<Produkt> enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten <Produkt> nicht einnehmen.

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

### Auswirkungen von <Produkt> auf andere Antiepileptika

Der Zusatz von <Produkt> 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 <Produkt> zu Phenytoin in einem Anstieg der Plasmakonzentration von Phenytoin resultieren kann. Dies ist möglicherweise auf die Inhibition eines spezifischen polymorphen Isoenzym zurückzuführen (CYP2C19). Als Konsequenz sollen die Phenytoin-Spiegel bei jedem Patienten unter Phenytoin, der klinische Zeichen oder Symptome von Toxizität aufweist, überwacht werden.

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

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

### Auswirkungen anderer Antiepileptika auf <Produkt>

Phenytoin und Carbamazepin reduzieren die Plasmakonzentration von Topiramat. Die Zugabe oder das Absetzen von Phenytoin oder Carbamazepin zur <Produkt> Therapie kann eine Anpassung der Dosierung der Letzteren erfordern. Dies sollte durch Titration bis zur klinischen Wirksamkeit erfolgen. Die Zugabe oder das Absetzen von Valproinsäure bewirkt keine signifikanten klinischen Änderungen in den Plasmakonzentrationen von <Produkt> und rechtfertigt daher keine Anpassung der Dosierung von <Produkt>. Die Ergebnisse dieser Wechselwirkungen sind nachfolgend zusammengefasst:

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

↔ = Keine Auswirkung auf die Plasmakonzentration (≤ 15% Änderung)

\*\* = Plasmakonzentrationen erhöht bei einzelnen Patienten

↓ = Abnahme der Plasmakonzentrationen

NS = nicht untersucht

AED = Antiepileptikum

### Andere Arzneimittelwechselwirkungen

#### *Digoxin*

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

#### *ZNS Sedativa*

Die gleichzeitige Verabreichung von <Produkt> und Alkohol oder anderen ZNS dämpfenden Arzneimitteln wurde nicht in klinischen Studien bewertet. Es wird empfohlen, dass <Produkt> nicht gleichzeitig mit Alkohol oder anderen ZNS dämpfenden Arzneimitteln angewendet wird.

#### *Johanniskraut (Hypericum perforatum)*

Bei der gleichzeitige Einnahme von Topiramat und Johanniskraut besteht die Gefahr von reduzierten Plasmaspiegeln und folglich einer verringerten Wirksamkeit. Diese mögliche Wechselwirkung wurde bisher in keiner klinischen Studie untersucht.

#### *Orale Kontrazeptiva*

In einer pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudie an Probanden bei gleichzeitiger Gabe eines oralen kontrazeptiven Kombinationspräparates, das 1 mg Norethisteron (NET) und 35 µg Ethinylestradiol (EE) enthielt, wurde <Produkt>, in einer Dosierung von 50 bis 200 mg/Tag, und keiner Verabreichung anderer Arzneimittel, nicht in Zusammenhang mit einer statistisch signifikanten Änderung der mittleren Exposition (AUC) für beide Inhaltsstoffe des oralen Kontrazeptivums gebracht. In einer anderen Studie, war die Exposition von EE bei Dosen von 200, 400, und 800 mg/Tag statistisch signifikant vermindert (18%, 21% bzw. 30%), wenn Topiramat als Zusatztherapie bei Patienten, die Valproinsäure einnehmen, gegeben wurde. In beiden Studien beeinflusste <Produkt> (50-200 mg/Tag bei Probanden und 200-800 mg/Tag bei Epilepsiepatienten) die Exposition von NET nicht signifikant. Obwohl eine dosisabhängige Verminderung der EE Exposition bei Dosen zwischen 200-800 mg/Tag (bei Epilepsiepatienten) auftrat, gab es keine dosisabhängige signifikante Änderung in der EE Exposition bei Dosen von 50-200 mg/Tag. Die klinische Signifikanz dieser beobachteten Änderungen ist nicht bekannt. Die Möglichkeit einer verminderten kontrazeptiven Wirksamkeit und vermehrter Durchbruchblutungen sollte bei Patientinnen, die orale kontrazeptive Kombinationsprodukte mit <Produkt> einnehmen, berücksichtigt werden. Patientinnen, die estrogenhaltige Kontrazeptiva einnehmen, sollten aufgefordert werden, jede Änderung ihrer Menstruationsblutung zu berichten. Die kontrazeptive Wirksamkeit kann auch bei Abwesenheit von Durchbruchblutungen vermindert sein.

#### *Lithium*

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

#### *Risperidon*

Arzneimittelwechselwirkungsstudien, die unter Einzeldosisbedingungen bei Probanden und unter Mehrfachdosisbedingungen bei Patienten mit bipolaren Störungen durchgeführt wurden, führten zu ähnlichen Ergebnissen. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Topiramat bei ansteigenden Dosen von 100, 250 und 400 mg/Tag, ergab sich eine Reduktion der systemischen Exposition (16% und 33% der Steady-State-AUC bei Dosen von jeweils 250 und 400 mg/Tag) von Risperidon (verabreicht bei Dosen im Bereich von 1 bis 6 mg/Tag). Die Unterschiede in der AUC der aktiven Gesamtfraktion zwischen der Behandlung mit Risperidon allein und der Kombinationsbehandlung mit Topiramat waren jedoch statistisch nicht signifikant. Minimale Änderungen wurden in der Pharmakokinetik der gesamten aktiven Fraktion (Risperidon plus 9-Hydroxyrisperidon) und keine Änderungen für 9-Hydroxyrisperidon beobachtet. Es gab keine signifikanten Änderungen in der systemischen Exposition der gesamten aktiven Fraktion von Risperidon oder von Topiramat. Wenn zu einer bestehenden Behandlung mit Risperidon (1-6 mg/Tag) zusätzlich Topiramat gegeben wurde, wurde häufiger über unerwünschte Ereignisse berichtet als vor der Topiramat-Einleitung (250-400 mg/Tag) (entsprechend 90% und 54%). Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse nach Topiramat-Einleitung, wenn es zusätzlich zu einer Risperidon-Behandlung gegeben wurde, waren: Somnolenz (27% und 12%), Parästhesie (22% und 0%) und Übelkeit (18% und 9%).

#### *Hydrochlorothiazid (HCTZ)*

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

#### *Metformin*

Eine Arzneimittelwechselwirkungsstudie, die bei Probanden durchgeführt wurde, bewertete die Steady-State-Pharmakokinetik von Metformin und Topiramat im Plasma, wenn Metformin allein gegeben wurde und wenn Metformin und Topiramat gleichzeitig gegeben wurden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die mittlere C<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 <Produkt> bei Patienten unter einer Metformin-Therapie hinzugegeben oder abgesetzt wird, sollte besonderes Augenmerk auf die Routineüberwachung für eine adäquate Kontrolle von deren diabetischer Erkrankung gelegt werden.

#### *Pioglitazon*

Eine Arzneimittelwechselwirkungsstudie, die bei Probanden durchgeführt wurde, bewertete die Steady-State-Pharmakokinetik von Topiramat und Pioglitazon, wenn diese alleine oder gemeinsam verabreicht wurden. Eine 15% Verminderung der AUC<sub>τ,ss</sub> von Pioglitazon mit keiner Änderung der C<sub>max,ss</sub> wurde beobachtet. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant. Des Weiteren wurde eine 13% und 16% Verminderung der C<sub>max,ss</sub> bzw. der AUC<sub>τ,ss</sub> sowohl des aktiven Hydroxy-Metaboliten als auch eine 60% Verminderung der C<sub>max,ss</sub> und der AUC<sub>τ,ss</sub> des aktiven Keto-Metaboliten beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Wenn <Produkt> zur Pioglitazon-Therapie hinzugegeben oder Pioglitazon zur <Produkt>-Therapie hinzugegeben wird, sollte besonderes Augenmerk auf die Routineüberwachung von Patienten zur adäquaten Kontrolle ihrer diabetischen Erkrankung gelegt werden.

#### *Glibenclamid*

Eine Arzneimittelwechselwirkungsstudie, die bei Patienten mit Typ 2 Diabetes durchgeführt wurde, bewertete die Steady-State-Pharmakokinetik von Glibenclamid (5 mg/Tag) allein und gemeinsam mit Topiramat (150 mg/Tag). Es ergab sich eine 25% Reduktion der Glibenclamid AUC<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.

#### Weitere Arten von Wechselwirkungen

*Arzneimittel, die für eine Nephrolithiasis prädisponieren*

<Produkt>, kann das Risiko für eine Nephrolithiasis erhöhen, wenn es begleitend mit anderen Substanzen angewendet wird, die eine Nephrolithiasis prädisponieren. Während der Einnahme von <Produkt>, sollten solche Substanzen vermieden werden, da sie eine physiologische Umgebung erzeugen können, die das Risiko der Bildung von Nierensteinen erhöht.

*Valproinsäure*

Die gleichzeitige Anwendung von Topiramat und Valproinsäure wurde mit einer Hyperammonämie mit oder ohne Enzephalopathie bei Patienten, die eines der beiden Arzneimittel alleine toleriert haben, in Verbindung gebracht. In den meisten Fällen klingen die Symptome und Anzeichen mit dem Absetzen eines der beiden Arzneimittel ab. Diese Nebenwirkung beruht nicht auf einer pharmakokinetischen Interaktion. Eine Assoziation der Hyperammonämie mit einer Topiramat-Monotherapie oder gleichzeitiger Behandlung mit anderen Antiepileptika wurde nicht ermittelt.

Weitere pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungsstudien

Es wurden klinische Studien durchgeführt, um das Potential pharmakokinetischer Wechselwirkungen zwischen Topiramat und anderen Substanzen abzuschätzen. Die Änderungen der C<sub>max</sub> oder AUC sind als ein Ergebnis dieser Wechselwirkungen nachfolgend zusammengefasst. Die zweite Spalte (Konzentration der Begleitmedikation) beschreibt, was mit der Konzentration der Begleitmedikation, die in der ersten Spalte aufgelistet ist, passiert, wenn Topiramat hinzugegeben wird. Die dritte Spalte (Topiramat-Konzentration) beschreibt, wie die gleichzeitige Verabreichung des Wirkstoffes, der in der ersten Spalte aufgelistet ist, die Konzentration von Topiramat verändert.

Zusammenfassung der Ergebnisse zusätzlicher klinischer pharmakokinetischer Wechselwirkungsstudien		
Begleitmedikation	Konzentration der Begleitmedikation	der Topiramat-Konzentration <sup>a</sup>
Amitriptylin	↔ 20% Erhöhung der C <sub>max</sub> und der AUC des Nortriptylin Metaboliten	NS
Dihydroergotamin (Oral und subkutan)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31% Erhöhung der AUC des reduzierten Metaboliten	NS
Propranolol	↔ 17% Erhöhung der C <sub>max</sub> von 4-OH Propranolol (TPM 50 mg alle 12h)	9% und 16% Erhöhung der C <sub>max'</sub> 9% und 17% Erhöhung der AUC (40 und 80 mg Propranolol entsprechend alle 12h)
Sumatriptan (Oral und subkutan)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25% Verminderung der AUC von Diltiazem und 18% Verminderung von DEA, und ↔ von DEM*	20% Erhöhung der AUC
Venlafaxin	↔	↔
Flunarizin	16% Erhöhung der AUC <sub>b</sub> (TPM 50 mg alle 12h)	↔

<sup>a</sup> % Die Werte sind die Änderungen in der mittleren C<sub>max</sub> oder AUC unter der Behandlung in Bezug auf Monotherapie

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

NS = Nicht untersucht

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

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

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

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

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

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

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

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

#### **Indikation Epilepsie**

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

#### **Indikation Migräne Prophylaxe**

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

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

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Sicherheit von Topiramat wurde aus einer Datenbank mit klinischen Studien evaluiert, die sich aus 4111 Patienten (3182 unter Topiramat und 929 unter Placebo), die an 20 doppelblinden Studien bzw.

2847 Patienten, die an 34 offenen Studien teilgenommen haben, zusammensetzt, für Topiramate 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. Die festgesetzten Häufigkeiten sind wie folgt:

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

Die häufigsten UAWs (jene mit einer Inzidenz von >5% und höher, als die unter Placebo beobachteten, bei mindestens 1 Indikation in kontrollierten doppelblinden Studien mit Topiramate) 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 (≥2-fach) bei Kindern als bei Erwachsenen in kontrollierten doppelblinden Studien berichtet wurden, umfassen: verminderter Appetit, erhöhter Appetit, hyperchlorämische Azidose, Hypokaliämie, anomales Verhalten, Aggression, Apathie, Einschlafstörung, Suizidgedanken, Aufmerksamkeitsstörung, Lethargie, Störung des zirkadianen Schlafrhythmus, schlechte Schlafqualität, erhöhter Tränenfluss, Sinusbradykardie, anomales Gefühl und Gangstörung.

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



Table 1: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Topiramat					
Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Untersuchungen	Gewichtsabnahme	Gewichtszunahme*	Kristalle im Urin präsent, anomaler Zehen-Fersen-Gehtest, verminderte Zahl weisser Blutzellen	verminderte Bicarbonatwerte im Serum	
Herzerkrankungen			Bradykardie, Sinusbradykardie, Palpitationen		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Eosinophilie	Neutropenie*	
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, Gleichgewichtsstörung, Dysarthrie, Intentionstremor, Sedierung	Bewusstseins-einschränkung, Grand mal Anfall, Gesichtsfeldausfall, komplex fokale Anfälle, Sprachstörung, psychomotorische Hyperaktivität, Synkope, sensorische Störung, Sabbern, Hypersomnie, Aphasie, repetitive Sprache, Hypokinesie, Dyskinesie, Haltungsschwindel, schlechte Schlafqualität, brennendes Gefühl, Verlust des Empfindungsvermögens, verändertes Geruchsempfinden, zerebellares Syndrom, Dysästhesie, Hypogeusie, Stupor, Ungeschicklichkeit, Aura, Ageusie, Schreibstörung, Dysphasie, periphere Neuropathie, Präsynkope, Dystonie, Formicatio	Apraxie, Störung des zirkadianen Schlafrhythmus, Hyperästhesie, verminderter Geruchssinn, Verlust des Geruchssinns, essentieller Tremor, Akinesie, Nichtansprechen auf Reize	
Augenerkrankungen		Verschwommensehen, Diplopie,	verminderte Sehschärfe, Skotom,	unilaterale Blindheit, transiente Blindheit,	Engwinkelglaukom*,



		Sehstörung	Myopie*, Fremdkörpergefühl im Auge*, trockenes Auge, Photophobie, Blepharospasmus, erhöhter Tränenfluss, Photopsie, Mydriasis, Presbyopie	Glaukom, Akkommodations- störung, veränderte visuelle Tiefenwahrnehmung, Flimmerskotom, Augenlidödem*, Nachtblindheit, Amblyopie,	Makulopathie* Störung der Augenbewegung*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen	Taubheit, unilaterale Taubheit, neurosensorische Taubheit, Ohrenbeschwerden, eingeschränktes Hören		
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, 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		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nephrolithiasis, Pollakisurie, Dysurie	Harnstein, Harninkontinenz, Hämaturie, Inkontinenz, Harndrang, Nierenkolik, Nierenschmerz	Harnleiterstein, renale tubuläre Azidose*	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie, Hautausschlag, Pruritus	Anhidrose, faziale Hypästhesie, Urtikaria, Erythem, generalisierter Pruritus, makulärer Hautausschlag, Hautverfärbung, allergische Dermatitis, Gesichtsschwellung	Stevens-Johnson- Syndrom*, Erythema multiforme*, anomaler Hautgeruch, periorbitales Ödem*, lokalisierte Urtikaria	toxische epidermale Nekrolyse*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Muskelspasmen, Myalgie,	Gelenkschwellung*, muskuloskelettale Steifheit,	Beschwerden in den Extremitäten	



		Muskelzittern, Muskelschwäche, muskuloskelettaler Brustschmerz	Flankenschmerz, Muskelschwäche		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie, verminderter Appetit	metabolische Azidose, Hypokaliämie, erhöhter Appetit, Polydipsie	hyperchlorämische Azidose	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis*				
Gefäßerkrankungen			Hypotension, orthostatische Hypotension, Flush, Hitzewallungen	Raynaud-Phänomen	
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	
Soziale Umstände			Lernschwäche		
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität			allergisches Ödem*, konjunktivales Ödem*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion		
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Bradyphrenie, Insomnie, Beeinträchtigung des sprachlichen Ausdrucksvermögens, Angst, Verwirrtheit, Desorientierung, Aggression, veränderte Stimmung, Agitiertheit, Stimmung- schwankungen, depressive Stimmung, Wut, anomales Verhalten	Suizidgedanken, Suizidversuch, Halluzination, psychotische Störung, akustische Halluzination, visuelle Halluzination, Apathie, Verlust der Spontansprache, Schlafstörung, Affektlabilität, verminderte Libido, Ruhelosigkeit, Weinen, Dysphemie, euphorische Stimmung, Paranoia, Perseveration, Panikattacken, Traurigkeit, Leseschwäche, Einschlafstörung,	Manie, Anorgasmie, Panikstörung, Beeinträchtigung des sexuellen Empfindens, Gefühl von Hoffnungslosigkeit*, anomaler Orgasmus, Hypomanie, vermindertes Orgasmusempfinden	

Affektverflachung,  
anomales Denken,  
Verlust der Libido  
Teilnahmslosigkeit, ,  
Durchschlafstörung,  
Ablenkbarkeit,  
frühes  
morgendliches  
Erwachen,  
Panikreaktion,  
gehobene Stimmung

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

#### **4.9 Überdosierung**

##### Anzeichen und Symptome

Überdosierungen von Topiramaten wurden berichtet. Anzeichen und Symptome umfassen Krämpfe, Benommenheit, Sprachstörungen, Verschwommensehen, Diplopie, Störung der geistigen Aktivität, Lethargie, anomale Koordination, Stupor, Hypotension, abdominaler Schmerz, Agitiertheit, Schwindel und Depression. Die klinischen Konsequenzen waren in den meisten Fällen nicht schwerwiegend, allerdings wurden Todesfälle nach Überdosierung mit mehreren Arzneimitteln, einschließlich Topiramaten berichtet.

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

##### Behandlung

Bei einer akuten Topiramaten-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 Topiramaten. Es sollte eine adäquate supportive Behandlung erfolgen und der Patient sollte gut hydratisiert werden. Hämodialyse stellt ein effektives Mittel dar, um Topiramaten aus dem Körper zu entfernen.

\*\* nur anführen wenn zutreffend