

# TOPIRAMAT BASICS 100 mg Filmtabletten



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TOPIRAMAT BASICS 100 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 100 mg Topiramate.

Sonstige Bestandteile:  
Jede 100 mg Filmtablette enthält 20,0 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, runde Filmtabletten bedruckt mit „TP3“ auf einer Seite und unbedruckt auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Epilepsie:

Als Monotherapie bei Patienten ab 7 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie oder zur Umstellung auf eine Monotherapie bei Epilepsie-Patienten über 7 Jahren.

Als Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern (ab 2 Jahren) mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen epileptischen Anfällen und bei epileptischen Anfällen mit Lennox-Gastaut-Syndrom bei Patienten ab 7 Jahren.

#### Migräne:

Erwachsene: als Second-Line-Therapie zur Migräneprophylaxe. Topiramate ist nicht zur Behandlung eines einzelnen Migräneanfalls bestimmt. Die Therapie mit Topiramate sollte von einem Facharzt eingeleitet werden, und die Behandlung sollte unter Aufsicht eines Facharztes oder medizinischem Fachpersonal vorgenommen werden.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Allgemein:

Die Therapie sollte mit einer niedrigen Dosis begonnen werden. Anschließend sollte eine Titration bis zur optimal wirksamen Dosis vorgenommen werden.

Die Einnahme von TOPIRAMAT BASICS kann mit den Mahlzeiten oder unabhängig davon erfolgen.

#### Zusatztherapie bei Epilepsie

##### Erwachsene:

Die Anfangsdosis beträgt 25-50 mg, die 1-2 Wochen lang abends einzunehmen sind. Anschließend wird die Dosis in Abständen von 1 bis 2 Wochen um 25-50 mg pro Tag, verteilt auf 2 Einzelgaben, erhöht. Es wurde über die Gabe niedrigerer Anfangs- und Steigerungs Dosen (25 mg pro Tag) berichtet. Die Aufdosierung sollte am klinischen Erfolg ausgerichtet werden.

Die minimale wirksame Dosis beträgt 200 mg pro Tag. Die normale Dosis beträgt 200-400 mg pro Tag, verteilt auf zwei Einzelgaben. Bei einigen Patienten kann eine befriedigende antikonvulsive Einstellung auch durch eine tägliche Einmalgabe erzielt werden. Einige Patienten haben Dosen von 1.600 mg pro Tag erhalten.

Die oben genannten Dosisempfehlungen gelten für Erwachsene, einschließlich älterer Patienten, sofern keine Nierenerkrankung vorliegt (siehe Abschnitt 4.4).

##### Kinder ab 2 Jahren:

Die empfohlene Dosis beträgt ca. 5-9 mg/kg pro Tag, verteilt auf zwei Einzelgaben. Die Eindosierung sollte in der ersten Woche mit der abendlichen Einnahme von 25 mg oder weniger (1-3 mg/kg pro Tag) beginnen. Anschließend sollte die Dosis in Abständen von 1 oder 2 Wochen um 1-3 mg/kg pro Tag, verteilt auf zwei Einzelgaben, erhöht werden, bis ein optimales klinisches Ansprechen erreicht ist. Die Aufdosierung sollte am klinischen Erfolg ausgerichtet werden.

Es wurden Dosen von bis zu 30 mg/kg pro Tag untersucht und im Allgemeinen gut vertragen.

### Monotherapie der Epilepsie

#### Allgemein:

Wenn begleitende Antiepileptika abgesetzt werden, um auf eine Monotherapie mit Topiramate umzustellen, sollten die möglichen Auswirkungen auf die Anfallskontrolle berücksichtigt werden. Sofern ein plötzliches Absetzen des begleitenden Antiepileptikums nicht erforderlich ist, wird ein schrittweises Ausschleichen empfohlen. Die Dosis des begleitenden Antiepileptikums sollte alle 2 Wochen um etwa ein Drittel reduziert werden. Wenn enzyminduzierende Arzneimittel abgesetzt werden, steigen die Topiramate-Spiegel an, und eine Senkung der Topiramate-Dosis kann erforderlich werden.

#### Erwachsene:

Die Anfangsdosis beträgt 25 mg pro Tag, die eine Woche lang abends einzunehmen sind. Anschließend wird die Dosis in Abständen von 1 bis 2 Wochen um 25 mg oder 50 mg pro Tag, verteilt auf 2 Einzelgaben, erhöht. Wenn der Patient dieses Titrationsschema nicht verträgt, kann die Dosis in kleineren Schritten erhöht oder die Abstände zwischen den Dosiserhöhungen verlängert werden. Die Dosierungsanpassung sollte am klinischen Erfolg ausgerichtet werden.

Die empfohlene anfängliche Erhaltungsdosis beträgt bei Monotherapie 100 mg pro Tag, und die empfohlene maximale Tagesdosis 500 mg. Bestimmte Patienten mit schwer behandelbaren Epilepsieformen haben Dosen von bis zu 1.000 mg pro Tag vertragen. Diese Dosisempfehlungen gelten für Erwachsene, einschließlich älterer Patienten, sofern keine Nierenerkrankung vorliegt.

#### Kinder ab 7 Jahren:

Die Anfangsdosis beträgt 0,5-1 mg/kg pro Tag, die eine Woche lang abends einzunehmen sind. Anschließend sollte die Dosis in Abständen von 1 oder 2 Wochen um 0,5-1 mg/kg pro Tag, verteilt auf zwei Einzelgaben, erhöht werden. Wenn das Kind dieses Titrationsschema nicht verträgt, kann die Dosis in kleineren Schritten erhöht oder die Abstände zwischen den Dosiserhöhungen verlängert werden. Die Dosierungsanpassung sollte am klinischen Erfolg ausgerichtet werden.

# TOPIRAMAT BASICS 100 mg Filmtabletten



Die empfohlene anfängliche Erhaltungsdosis beträgt bei Monotherapie 3-6 mg/kg pro Tag. Kinder mit neu diagnostizierten fokalen epileptischen Anfällen erhielten Dosen von bis zu 500 mg pro Tag.

#### Dialysepatienten:

Da Topiramat durch Hämodialyse aus dem Plasma entfernt wird, sollte an Dialysetagen eine zusätzliche Topiramat-Dosis von ca. 50 % der üblichen Tagesdosis gegeben werden. Die zusätzliche Dosis sollte verteilt auf zwei Einzelgaben zu Beginn und nach Beendigung der Dialysesitzung gegeben werden. Die zusätzlich benötigte Dosis kann je nach angewendetem Dialysegerät differieren.

#### Therapieüberwachung:

Eine Überwachung der Plasmaspiegel von Topiramat ist nicht erforderlich. Wenn Topiramat als Zusatztherapie zu Phenytoin angewendet wird, kann eine Anpassung der Phenytoin-Dosis erforderlich sein. Die zusätzliche Gabe oder das Absetzen von Phenytoin oder Carbamazepin während der Behandlung mit Topiramat kann eine Anpassung der Topiramat-Dosis erforderlich machen.

#### Migräne

Die Anfangsdosis beträgt 25 mg pro Tag, die eine Woche lang vor dem Schlafengehen einzunehmen sind. Anschließend sollte die Dosis in Abständen von 1 Woche um 25 mg pro Tag erhöht werden. Wenn der Patient dieses Dosisanpassungsschema nicht verträgt, können die Abstände zwischen den Dosiserhöhungen verlängert werden.

Die empfohlene Dosis beträgt bei Migräneprophylaxe 100 mg pro Tag, verteilt auf zwei Einzelgaben. Die Dosisanpassung sollte am klinischen Erfolg ausgerichtet werden.

Bei einigen Patienten kann ein ausreichender therapeutischer Effekt schon bei Tagesdosen von 50 mg eintreten. Einige Patienten erhielten Dosen von bis zu 200 mg pro Tag.

#### Leber- und Niereninsuffizienz

Siehe Abschnitt 4.4.

#### Absetzen der Therapie

Siehe Abschnitt 4.4.

Für Dosierungen, die mit dieser Stärke nicht erreicht werden können oder nicht praktikabel sind, stehen anderen Stärken des Arzneimittels zur Verfügung.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Topiramat ist zur Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, wenn keine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet wird, kontraindiziert.

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

##### Absetzen der Therapie:

Antiepileptika, einschließlich Topiramat, sollten schrittweise abgesetzt werden, um das Risiko epileptischer Anfälle oder eines Anstiegs der Anfallsfrequenz zu minimieren. Bei Erwachsenen mit Epilepsie sollten die Dosen in wöchentlichen Abständen um 50-100 mg pro Tag reduziert werden. Zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen sollte die Dosis von Topiramat in wöchentlichen Abständen um 25-50 mg pro Tag reduziert werden. Bei Kindern sollte Topiramat schrittweise über eine Dauer von 2-8 Wochen abgesetzt werden. Wenn ein beschleunigtes Absetzen erforderlich ist, wird eine adäquate klinische Überwachung empfohlen.

##### Flüssigkeitshaushalt:

Eine adäquate Flüssigkeitszufuhr ist wichtig. Sie kann das Risiko einer Nephrolithiasis verringern. Eine adäquate Flüssigkeitszufuhr vor und während Aktivitäten wie etwa Sport oder bei Wärmeexposition kann das Risiko hitzebedingter unerwünschter Ereignisse reduzieren (siehe Abschnitt 4.8).

##### Stimmungsschwankungen/Depressionen:

Unter Behandlung mit Topiramat wurde eine erhöhte Inzidenz von Stimmungsschwankungen und Depressionen beobachtet.

##### Suizidversuche:

In den doppelblinden klinischen Studien zu Topiramat traten Suizidversuche unter Topiramat mit einer Häufigkeit von 0,003 (13 Ereignis-

se/3.999 Patiententage) gegenüber 0 (0 Ereignisse/1.430 Patiententage) unter Placebo auf. In einer Studie zu bipolaren Störungen wurde der Selbstmord eines Patienten unter Topiramat berichtet.

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 TOPIRAMAT BASICS nicht aus.

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

##### Eingeschränkte Nierenfunktion:

Topiramat und seine Metaboliten werden in erster Linie über die Nieren ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz kann es 10-15 Tage dauern, bis sich gleichmäßige Plasmakonzentrationen einstellen, im Vergleich zu 4-8 Tagen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Aufdosierung sollte sich am klinischen Ansprechen orientieren (d. h. Anfallskontrolle, Vermeiden von Nebenwirkungen). Dabei ist zu beachten, dass es bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion länger dauern kann, bis sich ein Steady state einstellt.

##### Nephrolithiasis:

Es besteht ein erhöhtes Risiko für eine Nierensteinbildung mit den dazugehörigen Symptomen wie Nierenkoliken, Nierenschmerzen oder Flankenschmerzen. Es wird eine angemessene Flüssigkeitszufuhr empfohlen, um dieses Risiko zu verringern.

Risikofaktoren für eine Nephrolithiasis sind eine frühere Nierensteinbildung und eine Nephrolithiasis und Hyperkalzurie in der Famili-

lienanamnese. Keiner dieser Risikofaktoren kann allerdings eine Nierensteinbildung unter einer Topiramat-Therapie zuverlässig vorher-sagen. Darüber hinaus können Pa-tienten, die andere mit einer Neph-rolithiasis assoziierte Arzneimittel einnehmen, ein erhöhtes Risiko aufweisen.

**Eingeschränkte Leberfunktion:**

Topiramat sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden, da die Clearance von Topiramat vermindert sein kann.

**Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom:**

Bei mit Topiramat behandelten Pa-tienten wurde eine akute Myopie mit sekundärem Engwinkelglaukom beschrieben. Symptome umfassen die akute Abnahme der Sehschärfe und/oder Augenschmerzen. Oph-thalmologische Befunde beinhalten eine Myopie, eine Einengung der vorderen Augenkammer, eine Hy-perämie der Augen (Rötung) und einen erhöhten Augeninnendruck. Mydriasis kann auftreten, aber nicht in allen Fällen. Dieses Syndrom kann mit einem supraziliären Ödem mit Vorverlagerung von Linse und Iris assoziiert sein, was wiederum ein sekundäres Engwinkelglaukom verursachen kann. Die Symptome treten typischerweise innerhalb ei-nes Monats nach Beginn der Topi-ramat-Therapie auf. Im Gegensatz zum primären Engwinkelglaukom, das üblicherweise nicht bei Perso-nen unter 40 Jahren auftritt, wurde das sekundäre Engwinkelglaukom sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen beobachtet. Die Be-handlung besteht darin, Topiramat so schnell wie klinisch möglich ab-zusetzen und geeignete Maßnah-men zur Senkung des Augeninnen-drucks vorzunehmen. Diese Maß-nahmen bewirken in der Regel eine Abnahme des Augeninnendrucks. Wenn der Verdacht auf einen er-höhten Augeninnendruck besteht, ist unverzüglich ein Facharzt zu konsultieren.

**Metabolische Azidose:**

Die Topiramat-Therapie ist mit ei-ner hyperchlorämischen metaboli-schen Azidose (Absinken der Bi-carbonat-Serumkonzentration ohne Vorliegen einer respiratorischen Azidose) assoziiert. Diese Abnah-me der Bicarbonat- Serumkonzent-ration beruht auf der hemmenden Wirkung von Topiramat auf die re-nale Carboanhydrase. Die Redukti-

on des Bicarbonats tritt in der Regel zu Behandlungsbeginn auf und ist leicht bis mäßig stark ausgeprägt (durchschnittliche Abnahme um 4 mmol/l bei einer Dosis von 100 mg pro Tag oder darüber bei Erwachsenen bzw. von etwa 6 mg/kg pro Tag bei Kindern). Wer-te unter 10 mmol/l sind selten. Er-krankungen oder Therapien, die die Ausbildung einer Azidose begünsti-gen (wie etwa Nierenerkrankungen, schwere Atemwegserkrankungen, Status epilepticus, Durchfall, chi-rurgische Eingriffe, eine ketogene Diät oder bestimmte Arzneimittel) können die bicarbonatsenkende Wirkung von Topiramat verstärken.

Abhängig von der Grunderkrankung wird eine angemessene Überwa-chung der Bicarbonat- Serumspie-gel empfohlen. Sollte sich eine me-tabolische Azidose entwickeln und fortbestehen, sind eine Dosisreduk-tion oder ein Absetzen von Topira-mat (Ausschleichen) in Erwägung zu ziehen.

Die Auswirkungen von Topiramat auf Wachstum bzw. Folgeerschei-nungen an den Knochen wurden nicht systematisch untersucht.

**Kinder:**

Eine chronische metabolische Azi-dose kann bei Kindern die Wach-stumsraten verringern. Bei Kindern sollten während der Therapie re-gelmäßig das Gewicht bestimmt und Gewichtsänderungen mit den normalen Kurven verglichen wer-den.

**Sonstige Bestandteile:**

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditä-ren Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arz-neimittel nicht einnehmen.

Bei Patienten, die an Gewicht ver-lieren, oder bei denen unter einer Behandlung mit diesem Arzneimit-tel keine adäquate Gewichtszu-nahme erzielt wird, sind Nahrungs-ergänzungsmittel oder eine ver-mehrte Nahrungszufuhr in Erwä-gung zu ziehen.

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

**Auswirkungen von Topiramat auf andere Antiepileptika:**

Topiramat hat keine Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen von Carbamazepin, Phenobarbital, Pri-midon oder Valproat.

In seltenen Fällen kann Topiramat zu einem Anstieg der Phenytoin-Plasmakonzentrationen führen. Dies kann auf die Hemmung von CYP2C19 zurückzuführen sein. Daher sollten bei Patienten mit Symptomen einer Phenytoin- Toxi-zität die Phenytoin- Plasmakon-zentrationen kontrolliert werden.

Topiramat hat in Dosierungen von 100 bis 400 mg pro Tag keine Auswirkungen auf die Plasmakon-zentrationen von Lamotrigin, und Lamotrigin (mittlere Dosis von 327 mg pro Tag) hat keine Auswir-kungen auf die Plasmakonzentra-tionen von Topiramat.

**Auswirkungen anderer Antiepi-leptika auf Topiramat:**

Phenytoin and Carbamazepin ver-mindern die Plasmakonzentration von Topiramat. Die zusätzliche Verabreichung oder das Absetzen von Phenytoin oder Carbamazepin während der Behandlung mit Topi-ramat kann eine Anpassung der Topiramat-Dosis erforderlich ma-chen. Dies sollte über eine Dosi-sanpassung bis zum Erreichen kli-nischer Effekte erfolgen.

Die zusätzliche Verabreichung oder das Absetzen von Valproinsäure verursachen keine klinisch relevan-ten Änderungen der Plasmakon-zentrationen von Topiramat und rechtfertigen daher keine Dosisan-passung von TOPIRAMAT BA-SICS.

# TOPIRAMAT BASICS 100 mg Filmtabletten



Ein Unternehmen der RANBAXY-Gruppe

Die Auswirkungen dieser Wechselwirkungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Begleitendes AED	AED-Konzentration	Topiramat-Konzentration
Phenytoin	↔**	↓
Carbamazepin (CBZ)	↔	↓
Valproinsäure	↔	↔
Lamotrigin	↔	↔
Phenobarbital	↔	<u>n. u.</u>
Primidon	↔	<u>n. u.</u>

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

\*\* = Bei einigen Patienten kommt es zu einem Anstieg der Plasmakonzentration

↓ = Die Plasmakonzentrationen sinken

n. u. = Nicht untersucht

AED = Antiepileptikum

## Andere Arzneimittelwechselwirkungen:

### Digoxin:

In einer Einzeldosis-Studie nahm die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) durch die gleichzeitige Gabe von Topiramat um 12 % ab. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist bisher nicht geklärt. Wird Topiramat bei mit Digoxin behandelten Patienten in die Therapie neu aufgenommen oder abgesetzt, ist auf eine routinemäßige Kontrolle der Digoxin-Serumspiegel zu achten.

### ZNS-dämpfenden Substanzen:

Die gleichzeitige Anwendung von Topiramat und Alkohol oder anderen ZNS-dämpfenden Substanzen wurde nicht in klinischen Studien

untersucht. Topiramat sollte daher nicht zusammen mit Alkohol oder anderen ZNS-dämpfenden Substanzen angewendet werden.

### Orale Kontrazeptiva:

In einer pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden, die gleichzeitig ein orales Kontrazeptivum (Kombinationspräparat) mit 1 mg Norethisteron plus 35 µg Ethinylestradiol und Topiramat in Dosen von 50-200 mg pro Tag einnahmen, wurden für Norethisteron bzw. Ethinylestradiol keine statistisch signifikanten Änderungen der AUC beobachtet. In einer weiteren Studie war die Wirkung auf die AUC für Ethinylestradiol bei Topiramat-Dosierungen von 200, 400 und 800 mg pro Tag statistisch signifikant reduziert [sic] (18 %, 21 % bzw. 30 %), wenn Topiramat bei mit Valproat behandelten Patienten als Zusatztherapie verabreicht wurde. In keiner der Studien hatte Topiramat eine signifikante Wirkung auf die AUC von Norethisteron oder bei Dosen von 50-200 mg pro Tag auf die AUC von Ethinylestradiol. Die klinische Relevanz der beobachteten Änderung ist unbekannt. Es ist zu beachten, dass die kontrazeptive Wirksamkeit herabgesetzt sein kann, und dass es vermehrt zu Durchbruchblutungen kommen kann. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass die kontrazeptive Wirksamkeit auch bei Abwesenheit von Durchbruchblutungen vermindert sein kann.

Während der Behandlung sowie einen Monat nach Beendigung der Behandlung sollte eine alternative Verhütungsmethode angewendet werden.

### Lithium:

Bei gesunden Probanden wurde bei gleichzeitiger Anwendung von 200 mg Topiramat pro Tag eine Reduktion (um 18 %) der AUC von Lithium beobachtet. Bei Patienten mit bipolaren Störungen wurden während der gleichzeitigen Behandlung mit 200 mg Topiramat pro Tag keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Lithium festgestellt.

Jedoch wurde nach Topiramat-Dosen von über 600 mg pro Tag ein Anstieg der AUC (um 26 %) beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe von Topiramat sollten die Lithium-Serumspiegel überwacht werden.

### Risperidon:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Topiramat in erhöhten Dosen von 100, 250 oder 400 mg pro Tag und Risperidon (1-6 mg pro Tag) wurde bei Dosen von 250 mg bzw. 400 mg pro Tag eine Reduktion der Steady-state-AUC von Risperidon um 16 % bzw. 33 % festgestellt. Es wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen in Bezug auf die Reduktion der Risperidon-Exposition festgestellt. Die Wechselwirkungen haben offenbar keine klinische Signifikanz.

### Hydrochlorothiazid:

Die Steady-state-Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid (25 mg pro Tag) und Topiramat (96 mg zweimal pro Tag) bei alleiniger oder gleichzeitiger Verabreichung wurde bei gesunden Probanden untersucht. Die C<sub>max</sub> von Topiramat erhöhte sich um 27 % und die AUC um 29 %, wenn Hydrochlorothiazid zusätzlich zu Topiramat verabreicht wurde. Die klinische Signifikanz dieser Veränderung ist nicht bekannt. Die zusätzliche Gabe von Hydrochlorothiazid zu Topiramat kann eine Anpassung der Topiramat-Dosis erforderlich machen. Die Steady-state-Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid wurde durch die gleichzeitige Gabe von Topiramat nicht signifikant beeinflusst. Klinische Laborergebnisse weisen darauf hin, dass die Kalium-Serumkonzentration nach Verabreichung von Topiramat oder Hydrochlorothiazid abnehmen kann. Dieser Effekt war stärker ausgeprägt, wenn Hydrochlorothiazid und Topiramat in Kombination angewendet wurden.

### Metformin:

Bei gesunden Probanden wurde die Steady-state-Pharmakokinetik von Metformin und Topiramat im Plasma bei alleiniger Anwendung von Metformin und bei gleichzeitiger Anwendung von Metformin und Topiramat untersucht. Die durchschnittliche C<sub>max</sub> und die durchschnittlich AUC<sub>0-12h</sub> von Metformin erhöhten sich bei gleichzeitiger Verabreichung von Topiramat um 18 % bzw. 25 %, während die CL/F um 20 % sank. Topiramat hatte keinen Einfluss auf die t<sub>max</sub> von Metformin. Die klinische Relevanz der Auswirkungen von Topiramat auf die Pharmakokinetik von Metformin ist unbekannt. Die Clearance von Topiramat scheint bei gleichzeitiger Anwendung mit Metformin verringert zu sein. Die klinische Relevanz

# TOPIRAMAT BASICS 100 mg Filmtabletten



der Auswirkungen von Metformin auf die Pharmakokinetik von Topiramamat ist unbekannt. Wird Topiramamat bei mit Metformin behandelten Patienten in die Therapie neu aufgenommen oder abgesetzt, ist auf eine sorgfältige Kontrolle der bei Diabetes mellitus üblichen Parameter zu achten.

### Pioglitazon:

Bei gesunden Probanden wurde die Steady-state-Pharmakokinetik von Topiramamat und Pioglitazon bei alleiniger und gleichzeitiger Verabreichung untersucht. Eine Abnahme der  $AUC_{T,ss}$  von Pioglitazon um 15 % wurde beobachtet, während sich die  $C_{max,ss}$  nicht änderte. Diese Befunde waren statistisch nicht signifikant. Darüber hinaus wurden eine Abnahme der  $C_{max,ss}$  des aktiven Hydroxid-Metaboliten um 13 % bzw. der  $AUC_{T,ss}$  um 16 % sowie eine Abnahme der  $C_{max,ss}$  und  $AUC_{T,ss}$  des aktiven Keto-Metaboliten um 60 % beobachtet. Die klinische Signifikanz dieser Befunde ist nicht bekannt. Wird Topiramamat bei mit Pioglitazon behandelten Patienten in die Therapie neu aufgenommen oder abgesetzt, ist auf eine sorgfältige Kontrolle der bei Diabetes mellitus üblichen Parameter zu achten.

### Glibenclamid:

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurde die Pharmakokinetik von Glibenclamid (5 mg pro Tag) bei alleiniger und gleichzeitiger Verabreichung mit Topiramamat (150 mg pro Tag) untersucht. Es wurde eine Reduktion um 25 % der  $AUC_{24}$  von Glibenclamid festgestellt. Die Steady-state-Pharmakokinetik von Topiramamat wurde nicht beeinflusst. Wenn Topiramamat zu einer laufenden Glibenclamid-Therapie oder Glibenclamid zu einer laufenden Topiramamat-Therapie hinzugefügt wird, ist auf eine sorgfältige Kontrolle der bei Diabetes mellitus üblichen Parameter zu achten.

### Sonstige Wechselwirkungen:

#### Arzneimittel, die die Bildung von Nierensteinen begünstigen (Acetazolamid, Vitamin C > 2 g pro Tag):

Topiramamat kann bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Substanzen, die eine Nierensteinbildung begünstigen, das Risiko für eine Nephrolithiasis erhöhen. Diese Arzneimittel sollten vermieden werden.

### Valproat:

Die gleichzeitige Anwendung von Topiramamat und Valproat wurde mit Hyperammonämie mit oder ohne Enzephalopathie assoziiert. In den meisten Fällen verschwanden die Symptome nach Absetzen einer der Substanzen. Diese Nebenwirkungen sind nicht auf eine pharmakokinetische Wechselwirkung zurückzuführen. Es wurde kein Zusammenhang zwischen Hyperammonämie und der Therapie mit Topiramamat als alleiniges Arzneimittel oder in Kombination mit anderen Antiepileptika festgestellt.

#### Weitere pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungsstudien:

Es wurden klinische Studien durchgeführt, die die potentiellen pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Topiramamat und anderen Substanzen untersuchten. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Änderungen der  $C_{max}$  bzw. AUC. Die zweite Spalte (Konzentration der Begleitmedikation) gibt an, wie sich die Konzentration der in der ersten Spalte aufgeführten Begleitmedikation ändert, wenn Topiramamat hinzugefügt wird. Die dritte Spalte (Topiramamat-Konzentration) gibt an, welchen Einfluss die gleichzeitige Verabreichung eines in der ersten Spalte genannten Arzneimittels auf die Topiramamat-Konzentration hat.

[Begleit-] Medikation	Konzentration der [Begleit-] Medikation	Topiramamat-Konzentration
Amitriptylin	↔ Zunahme der $C_{max}$ und AUC des Nortriptylin-Metaboliten um 20 %	Nicht untersucht
Dihydroergotamin (oral und subkutan)	↔	↔
Haloperidol	↔ Zunahme der AUC des reduzierten Metaboliten um 31 %	Nicht untersucht
Propranolol	↔ Zunahme der $C_{max}$ von 4-OH-Propranolol um 17 % (Topiramamat 50 mg alle 12 Stunden)	Zunahme der $C_{max}$ um 16 % und der AUC um 17 % (80 mg Propranolol alle 12 Stunden)
Sumatriptan (oral und subkutan)	↔	Nicht untersucht

Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	Reduktion der AUC von Diltiazem um 25 %, Reduktion DEA um 18 % und ↔ für DEMa	Zunahme der AUC um 20 %
Venlafaxin	↔	↔
Flunarizin	Zunahme der AUC um 16 % (TPM 50 mg alle 12 Stunden) <sup>b</sup>	↔

- a DEA = Des-acetyl-diltiazem, DEM = N-demethyl-diltiazem
- ↔ = keine Wirkung auf  $C_{max}$  und AUC (Änderung um  $\leq 15$  %)
- b Die AUC von Flunarizin stieg bei Patienten, die Flunarizin als alleiniges Arzneimittel einnahmen, um 14 % an. Die Anstiege bei der Exposition beruhen möglicherweise auf der Akkumulation während der Erreichung des Steady-state.

Laboruntersuchungen: Daten aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass Topiramamat mit einer durchschnittlichen Abnahme des Bicarbonat-Serumspiegels um 4 mmol/l verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

### Kontrazeption:

Die Wechselwirkung zwischen Topiramamat und gleichzeitig angewendeten oralen Kontrazeptiva vermindert die Zuverlässigkeit der Wirkung des Kontrazeptivums. Daher sollten während der Behandlung mit Topiramamat und einen Monat nach Absetzen der Therapie andere zuverlässige Verhütungsmethoden angewendet werden.

### Schwangerschaft:

Es liegen Daten begrenzten Umfangs über die Anwendung von Topiramamat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). TOPIRAMAT BASICS sollte bei Schwangeren nur angewendet werden, wenn der klinische Nutzen das potentielle Risiko überwiegt. TOPIRAMAT BASICS ist in der Indikation Migräneprophylaxe kontraindiziert.

Nach Markteinführung wurde über Fälle von Hypospadie bei Jungen berichtet, die in utero Topiramamat

# TOPIRAMAT BASICS 100 mg Filmtabletten



(als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antiepileptika) ausgesetzt waren. Ein kausaler Zusammenhang mit Topiramate konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

#### Stillzeit:

Topiramate tritt in die Muttermilch über. Beobachtungen begrenzten Umfangs an Patientinnen weisen auf ein Plasma/Muttermilch Verhältnis von 1:1 hin. Da ein potentielles Risiko für das Kind nicht ausgeschlossen werden kann, sollte TOPIRAMAT BASICS bei stillenden Frauen nicht angewendet werden. Wenn eine Topiramate-Therapie während der Stillzeit erforderlich ist, muss die Mutter abstillen.

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

TOPIRAMAT BASICS kann die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen insbesondere zu Behandlungsbeginn und nach Dosiserhöhungen beeinträchtigen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Mehrzahl der am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind dosisabhängig und leicht bis mittelschwer. Die Nebenwirkungen treten typischerweise während der Aufdosierungsphase auf, und sie bleiben oft bis zur Erhaltungsphase bestehen.

Da TOPIRAMAT BASICS zumeist gemeinsam mit anderen Antiepileptika angewendet wurde, ist es schwierig zu bestimmen, auf welche Arzneimittel die Nebenwirkungen zurückzuführen sind.

Die Arten von Nebenwirkungen, die im Zuge von Monotherapien zur Behandlung der Epilepsie beobachtet wurden, waren im Vergleich zu denen, die in Kombinationstherapien beobachtet wurden, qualitativ gleich. Eine Ausnahme bilden Parästhesien und Müdigkeit, die in Monotherapie lediglich in vergleichbaren oder niedrigeren Inzidenzraten beobachtet wurden.

Im Falle von Migräne traten Hypästhesie, Mundtrockenheit, Gewichtszunahme, Insomnie und Ruhelosigkeit häufiger auf als im Falle von Epilepsie. Verwirrtheit und Nystagmus traten seltener auf.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Topiramate und anderen Antiepileptika beobachtet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ),  
häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ),  
gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ),  
selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ),  
sehr selten ( $< 1/10.000$ ),  
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### Untersuchungen

Häufig:  
Gewichtsverlust (Epilepsie). Gewichtszunahme (Migräne).

Gelegentlich:  
Hypokaliämie (Serumkalium  $< 3,5$  mmol/l).

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig:  
Anämie. Epistaxis.

Gelegentlich:  
Leukopenie.

Nicht bekannt\*:  
Neutropenie. Thrombozytopenie.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:  
Ataxie. Parästhesie. Sprachstörungen. Gedächtnisprobleme. Kopfschmerzen. Schwindel. Somnolenz.

Häufig:  
Aphasie. Psychomotorische Hemmung. Hyperkinesie. Tremor. Koordinationsstörungen. Gangstörungen. Nystagmus. Hypästhesie. Geschmackveränderungen.

Gelegentlich:  
Hypokinesie.

Nicht bekannt\*:  
Krampfanfälle. Krampfanfälle nach Absetzen der Therapie. Amnesie.

#### Augenerkrankungen

Sehr häufig:  
Sehstörungen. Diplopie.

Nicht bekannt\*:  
Erblindung. Myopie und Engwinkelglaukom (siehe Abschnitt 4.4). Augenschmerzen. Verschwommensehen.

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt\*:  
Hörbeeinträchtigung.

#### Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums

Gelegentlich:  
Dyspnoe.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:  
Übelkeit. Verstopfung. Bauchschmerzen. Übermäßige Speichelbildung. Dyspepsie.

Gelegentlich:  
Durchfall. Erbrechen. Mundtrockenheit.

Nicht bekannt\*:  
Akute Pankreatitis.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig:  
Harninkontinenz.

Gelegentlich:  
Nierensteine.

Nicht bekannt\*:  
Renal-tubuläre Azidose.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:  
Dermatitis und Erythem. Purpura.

Gelegentlich:  
Pruritus.

Sehr selten:  
Es liegen einzelne Berichte über bullöse Haut- und Schleimhautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, Pemphigus, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse) vor, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnahmen, die ebenfalls mit bullösen Haut- und Schleimhautreaktionen verbunden sind.

# TOPIRAMAT BASICS 100 mg Filmtabletten



Nicht bekannt\*:  
Alopezie. Hypohidrose.

## Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig:  
Knochenschmerzen.

## Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Sehr häufig:  
Anorexie.

Nicht bekannt\*:  
Metabolische Azidose (siehe Abschnitt 4.4). Hyperammonämie (siehe Abschnitt 4.5).

## Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich:  
Follikulitis.

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig:  
Müdigkeit.

Häufig:  
Asthenie.

Nicht bekannt\*:  
Pyrexie.

## Erkrankungen des Immunsystems

Häufig:  
Allergische Reaktionen.

## Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt\*:  
Erhöhung der Aminotransferase.

Es wurden Einzelfälle von Hepatitis und Leberinsuffizienz bei Patienten, die verschiedene andere Arzneimittel einnahmen, beobachtet.

## Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig:  
Menstruationsstörungen. Impotenz.

## Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig:  
Verwirrtheit, Konzentrationsschwierigkeiten und beeinträchtigte Aufmerksamkeit. Nervosität.

Häufig:  
Apathie, Depressionen, Euphorie, aggressive Reaktionen, emotionale Labilität. Agitiertheit, Ruhelosigkeit, Angstzustände. Kognitive Probleme. Abnahme der Libido. Insomnie.

Gelegentlich: Suizidgedanken/-versuche. Psychosen/psychotische Symptome, Halluzinationen, Persönlichkeitsstörungen.

Nicht bekannt\*:  
Selbstmord.

\* Nebenwirkungen, über die nach Markteinführung berichtet wurde. Häufigkeit kann nicht genau ermittelt werden.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome:

Krampfanfälle, Benommenheit, Sprachstörungen, Verschwommensehen, Diplopie, Denkstörungen, Lethargie, Koordinationsstörungen, Stupor, Hypotonie, Bauchschmerzen, Agitiertheit, Schwindel und Depressionen. In den meisten Fällen kam es nicht zu schwerwiegenden Folgeerscheinungen, allerdings wurden nach gleichzeitigen Überdosierungen mit vielen verschiedenen Arzneimitteln, einschließlich Topiramaten, Todesfälle beschrieben. Eine Topiramaten-Überdosierung kann zu einer schweren metabolischen Azidose führen (siehe Abschnitt 4.4).

Ein Patient, der eine auf 96 bis 110 g Topiramaten berechnete Dosis einnahm, wurde mit einem Koma, das 20-24 Stunden andauerte, in ein Krankenhaus eingeliefert. Er erholte sich danach innerhalb von 3 bis 4 Tagen vollständig.

### Behandlung:

Symptomatische Behandlung. Falls angezeigt, sollte eine Magenspülung durchgeführt werden oder Aktivkohle verabreicht werden. Topiramaten kann durch Hämodialyse effektiv aus dem Körper entfernt werden. Die Patienten sollten ausreichend mit Flüssigkeit versorgt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Topiramaten wird als Sulfamat-substituiertes Monosaccharid klassifiziert. In elektrophysiologischen und biochemischen Studien zu Neuronenkulturen wurden drei pharmakologische Eigenschaften von Topiramaten identifiziert, die mutmaßlich zu seiner antikonvulsiven Wirkung beitragen.

Topiramaten reduziert die Häufigkeit, mit der Neuronen unter anhaltender Depolarisation Aktionspotentiale generieren; dies deutet auf eine zustandsabhängige Blockierung spannungssensitiver Natriumkanäle hin. Topiramaten steigerte die Aktivität von  $\gamma$ -Aminobutyrat (GABA) an bestimmten GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren und erhöhte die Fähigkeit von GABA, einen Chloridionenfluss in Neuronen zu induzieren. Dies weist darauf hin, dass Topiramaten die Aktivität dieser hemmenden Neurotransmitter erhöht.

Diese Wirkung wurde durch Flumazenil (ein Benzodiazepin-Antagonist) nicht gehemmt. Darüber hinaus erhöhte Topiramaten nicht die Dauer der Kanalöffnung, eine Tatsache, die Topiramaten von Barbituraten unterscheidet, die die aktivierten GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren regulieren.

Da sich das antiepileptische Profil von Topiramaten deutlich von dem von Benzodiazepinen unterscheidet, kann es eventuell einen Subtypen von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, die gegenüber Benzodiazepinen unempfindlich sind, regulieren. Topiramaten bewirkt eine schwache Antagonisierung der erregenden Aktivität am Kainat-/AMPA( $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure)-Subtyp exzitatorischer Aminosäure (Glutamat). Es zeigt allerdings keinen erkennbaren Einfluss auf N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) beim NMDA-Rezeptor-Subtypen. Die Wirkung von Topiramaten war konzentrationsabhängig und schwankte zwischen 1 und 200  $\mu$ M, wobei eine Minimalaktivität von 1 bis 10  $\mu$ M festgestellt wurde.

Zusätzlich hemmt Topiramaten einige Isoenzyme der Carboanhydrase. Diese pharmakologische Wirkung

# TOPIRAMAT BASICS 100 mg Filmtabletten



Ein Unternehmen der RANBAXY-Gruppe

ist deutlich schwächer ausgeprägt als die von Acetazolamid, einem bekannten Carboanhydrasehemmer, und wird nicht als wichtiger Bestandteil der antiepileptischen Wirksamkeit von Topiramaten betrachtet.

In Tierstudien zeigte Topiramaten bei Ratten und Mäusen in Studien mit maximalem Elektroschock (MES) eine antikonvulsive Wirkung und ist in Testmodellen bei Nagetieren wirksam, einschließlich tonische und absence-ähnliche Krampfanfälle bei spontan-epileptischen Ratten (SER) und tonischen und klonischen Krampfanfällen, die bei Ratten durch Amygdala-Kindling induziert wurden, oder bei diffuser Ischämie. Topiramaten hemmt klonische Krampfanfälle, die durch den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Antagonisten Pentylentetrazol induziert werden, nur geringfügig.

In Studien an Mäusen, denen gleichzeitig Topiramaten und Carbamazepin oder Phenobarbital verabreicht wurde, wurde eine synergistische antikonvulsive Wirkung beobachtet, wobei die Kombination mit Phenytoin eine zusätzliche antikonvulsive Wirkung zeigte. In gut kontrollierten Add-on-Studien wurde kein Zusammenhang zwischen niedrigen Plasmakonzentrationen von Topiramaten und seiner klinischen Wirkung nachgewiesen. Es wurden beim Menschen keine Anzeichen von Toleranz beobachtet.

Die Wirksamkeit von Topiramaten im Rahmen der Migräne-Prophylaxe wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit Parallelgruppendesign untersucht. Die Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien, die Topiramaten-Dosen von 50 (n = 233), 100 (n = 244) und 200 mg pro Tag (n = 228) untersuchten, ergaben eine mediane prozentuale Reduktion des primären Endpunkts, d. h. der durchschnittlichen monatlichen Rate von Migränephasen, um 35 %, 51 % bzw. 49 % im Vergleich zu 21 % in der Placebogruppe (n = 229). Topiramaten-Dosen von 100 und 200 mg pro Tag waren Placebo statistisch überlegen, wohingegen die Differenz für eine Dosis von 50 mg pro Tag und Placebo nicht statistisch signifikant war. Bei 27 % der Patienten, die 100 mg Topiramaten pro Tag erhalten hatten, konnte eine Reduktion der Häufigkeit von Migräneanfällen um 75 % (Placebo 11 %) erzielt werden, und bei 52 % eine Reduktion um mindestens 50 % (Placebo 23 %).

In einer dritten multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppen-Studie wurde gezeigt, dass die monatliche Migränehäufigkeit (der primäre Endpunkt) gegenüber dem Referenzzeitraum unter Placebo um 0,8 Episoden/Monat abnahm. Unter 100 mg Topiramaten pro Tag betrug die Reduktion 1,6 Episoden/Monat, unter 200 mg pro Tag betrug sie 1,1 Episoden/Monat. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

In einer weiteren zusätzlichen Studie ergab sich aus der primären Wirksamkeitsanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Topiramaten-Zieldosis von 200 mg und Placebo (Änderung der monatlichen Rate von Migräne-Episoden gegenüber den Ausgangswerten).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ein Vergleich des pharmakokinetischen Profils von Topiramaten mit dem pharmakokinetischen Profil anderer Antiepileptika zeigt eine lange Plasmahalbwertszeit, eine lineare Pharmakokinetik, eine hauptsächlich renale Clearance, geringe Proteinbindung und ein Fehlen an klinisch relevanten aktiven Metaboliten.

Topiramaten ist kein stark enzyminduzierendes Arzneimittel. Es kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Eine routinemäßige Überwachung der Plasmakonzentrationen ist nicht erforderlich. In klinischen Studien wurde kein konsistenter Zusammenhang zwischen den Plasmakonzentrationen und den Wirkungen oder Nebenwirkungen festgestellt.

Topiramaten wird schnell und gut resorbiert. Nach Einnahme von 100 mg Topiramaten wurde bei gesunden Probanden eine maximale Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) von 1,5 µg/ml nach 2-3 Stunden (T<sub>max</sub>) erreicht. Gemäß Radioaktivitätsnachweis im Urin wurden von einer 100-mg-Dosis von <sup>14</sup>C-Topiramaten durchschnittlich mindestens 81 % resorbiert. Nahrung hat keine klinisch signifikante Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Topiramaten. Im Allgemeinen wird Topiramaten zu 13-17 % an Plasmaproteine gebunden.

Eine Bindungsstelle mit niedriger Kapazität wurde bei/ an Erythrozyten beobachtet, die bei Plasmakonzentrationen von mehr als 4 µg/l gesättigt ist. Das Verteilungsvolumen

variiert umgekehrt proportional zur Dosis. Das durchschnittliche scheinbare Verteilungsvolumen wurde bei Dosen zwischen 100 und 1.200 mg mit 0,55-0,8 l/kg bestimmt. Das Verteilungsvolumen wird durch das Geschlecht beeinflusst. Daher beträgt das Verteilungsvolumen von Frauen etwa 50 % des Verteilungsvolumens bei Männern. Dies wird auf den höheren Körperfettanteil der weiblichen Patienten zurückgeführt und hat keine klinische Signifikanz.

Topiramaten wird bei gesunden Probanden in mäßigem Umfang (zu ca. 20 %) metabolisiert. Nach gleichzeitiger Anwendung von Antiepileptika mit bekannter enzyminduzierender Wirkung kann die Metabolisierungsrate von Topiramaten auf bis zu 50 % ansteigen. Es wurden beim Menschen sechs Metaboliten, die durch Hydroxylierung, Hydrolyse und Glukuronidierung gebildet werden, in Plasma, Urin und Fäzes isoliert, charakterisiert und identifiziert. Nach Verabreichung von <sup>14</sup>C-Topiramaten entfallen auf alle Metaboliten weniger als 3 % der gesamten ausgeschiedenen Radioaktivität. Zwei Metaboliten, die die Topiramaten-Struktur im Wesentlichen beibehalten, wurden untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass sie keine oder eine geringe antikonvulsive Wirkung haben.

Beim Menschen wird der größte Teil an unverändertem Topiramaten und seinen Metaboliten über die Nieren ausgeschieden (mindestens 81 % der Dosis). Etwa 66 % der Dosis von <sup>14</sup>C-Topiramaten wurde unverändert innerhalb von 4 Tagen über den Urin ausgeschieden. Nach wiederholter Gabe von zweimal täglich 50 bzw. 100 mg Topiramaten betrug die mittlere renale Clearance 18 ml/min bzw. 17 ml/min. Es gibt Hinweise auf eine renal-tubuläre Resorption von Topiramaten. Dies wurde durch Studien an Ratten untermauert, denen Topiramaten zusammen mit Probenecid verabreicht wurde. Es wurde ein signifikanter Anstieg bei der renalen Clearance von Topiramaten beobachtet. Insgesamt beträgt die Plasmakonzentration nach Einnahme beim Menschen etwa 20 bis 30 ml/min.

Topiramaten zeigt eine niedrige interindividuelle Variabilität bei den Plasmakonzentrationen und hat somit eine vorhersagbare Pharmakokinetik. Topiramaten zeigt eine lineare Pharmakokinetik mit einer konstant bleibenden Plasmakonzentration und einer Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve, die

# TOPIRAMAT BASICS 100 mg Filmtabletten



Ein Unternehmen der RANBAXY-Gruppe

bei oralen Einzeldosen zwischen 100 und 400 mg bei gesunden Probanden dosisproportional anstieg. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion kann es 4 bis 8 Tage dauern, bis sich Steady-state-Plasmakonzentrationen einstellen. Die durchschnittliche  $C_{max}$  betrug bei gesunden Probanden nach wiederholten oralen Dosen von 100 mg zweimal täglich 6,76 µg/ml. Nach Verabreichung von 50 mg und 100 mg Topiramat zweimal täglich betrug die durchschnittliche Plasmaeliminationshalbwertszeit ca. 21 Stunden.

Die gleichzeitige Anwendung von 100-400 mg Topiramat zweimal täglich zusammen mit Phenytoin oder Carbamazepin führte zu dosisproportionalen Anstiegen bei den Plasmakonzentrationen von Topiramat.

Die Plasma- und die renale Clearance von Topiramat sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $CLCR \leq 60$  ml/min) herabgesetzt. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz besteht eine Reduktion der Plasma-Clearance.

Daher sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion höhere Steady-state-Plasmakonzentrationen zu erwarten. Topiramat kann durch Hämodialyse effektiv aus dem Plasma entfernt werden. Die Plasma-Clearance von Topiramat ist bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion herabgesetzt. Die Plasma-Clearance von Topiramat ist bei älteren Patienten ohne Nierenerkrankung unverändert.

### Pharmakokinetik bei Kindern ab 12 Jahren:

Bei Kindern wie auch bei Erwachsenen, die eine Add-on-Therapie erhalten, ist die Clearance von Topiramat dosisunabhängig und weist einen linear proportionalen Zusammenhang zwischen der Dosis und dem Steady-state auf. Bei Kindern ist die Clearance allerdings höher und die Eliminationshalbwertszeit kürzer. Daher können die Plasmakonzentrationen von Topiramat bei einer gleichen mg/kg-Dosierung bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen niedriger sein. Wie bei Erwachsenen senken hepatische enzyminduzierende Antiepileptika die Steady-state-Plasmakonzentrationen von Topiramat.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In allgemeinen Toxizitätsstudien wurde eine durch Topiramat induzierte Toxizität nachgewiesen; als Zielorgane wurden Magen, Niere, Harnblase und Blut (Anämie) identifiziert. Toxische Effekte in Tieren wurden bei systemischen Expositionen beobachtet, die unter der bei Patienten im Rahmen einer empfohlenen Therapie zu erwartenden Exposition lagen. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt, kann aber nicht ausgeschlossen werden.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten, dass Topiramat in den untersuchten Spezies (Mäuse, Ratten und Kaninchen) bei systemischen Expositionen, die unter der bei Patienten im Rahmen einer empfohlenen Therapie zu erwartenden Exposition lagen, teratogen war. Das Risiko für den Menschen ist nicht bekannt, kann aber nicht ausgeschlossen werden.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

##### Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

##### Filmüberzug:

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 400  
Polysorbat 80  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche.

HDPE-Flasche bestehend aus weißer Flasche aus undurchsichtigem Polyethylen hoher Dichte mit Flaschenhals und CRC-SAF-Verschlusskappe mit Siegfelfolie.

Packungsgröße:  
50 (N1), 60 (N1), 100 (N2) und 200 (N3) Filmtabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Basics GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
D-51377 Leverkusen  
Telefon: (0214) 403 99-0  
Telefax: (0214) 403 99-199  
E-Mail: info@ranbaxy.de

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

76754.00.00

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

06.08.2009

### 10. STAND DER INFORMATION

September 2009

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig