

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Taloxa 600 mg/5 ml orale Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml Taloxa orale Suspension enthalten 600 mg Felbamat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung pro 5 ml Suspension:

Sorbitol (E420)	1,05 g
Methyl-4-hydroxybenzoat (E218)	6,5 mg
Propyl-4-hydroxybenzoat (E216)	1 mg
Natriumbenzoat	10 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.

Weiß bis gebrochen weiß, opake, viskose Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Felbamat ist nicht indiziert als Mittel der ersten Wahl zur Therapie von Epilepsien.

Felbamat wird nach sorgfältig durchgeführter Nutzen/Risiko-Abschätzung unter besonderer Beachtung einer Bluterkrankung - insbesondere aplastischer Anämie - und schwerer Lebertoxizität zur Anwendung bei der folgenden Indikation empfohlen. Das möglicherweise durch die Anwendung von Felbamat bedingte Risiko sollte gegen Gefahren, die aus dem Fehlen einer alternativen Behandlung resultieren, abgewogen werden.

Zur Kombinationsbehandlung mit anderen Antiepileptika von Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom, die mit allen bisher zur Verfügung stehenden relevanten Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar waren.

Nach 2-3 Behandlungsmonaten sollte eine sorgfältige Bewertung der Wirksamkeit von Felbamat durchgeführt werden. Nur Patienten, die während dieser Zeit eine klinisch bedeutende Herabsetzung der Anfallshäufigkeit oder des Schweregrades der Anfälle erreicht haben, sollten die Behandlung fortführen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Felbamat sollte nur unter Aufsicht eines Neurologen oder eines Kinderarztes mit Fachkenntnis in der Epilepsiebehandlung angewendet werden.

Patienten müssen vor Behandlungsbeginn über das mögliche Risiko bei der Einnahme von Felbamat informiert werden (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Patienten sollten darüber in Kenntnis gesetzt werden, dass bei der Anwendung von Felbamat aplastische Anämie und Leberversagen, beides möglicherweise zum Tode führende Erkrankungen, aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

LENNOX-GASTAUT-SYNDROM

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren

Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika:

Wird Felbamat zusammen mit Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Valproinsäure verabreicht, können deren charakteristische unerwünschte Arzneimittelwirkungen vermehrt auftreten (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Die Felbamat-Anfangsdosis von 600-1.200 mg/Tag wird in 2 oder 3 Einzelgaben verabreicht. Zu Beginn der Felbamat-Behandlung wird die Dosis der Begleitmedikamente Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und/oder Valproinsäure um 20% - 30% reduziert. Die Felbamat-Dosis wird dann in Intervallen von etwa einer Woche in Schritten von 600-1.200 mg/Tag bis auf ein Maximum von 3.600 mg/Tag erhöht. Diese Dosis wird in 3 bis 4 Einzelgaben verabreicht. Bei Erhöhung der Felbamat-Dosis sollte eine Dosisanpassung von Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Valproinsäure in Betracht gezogen werden.

Die Wechselwirkungen sind dosisabhängig und unterliegen individuellen Schwankungen von Patient zu Patient. Daher sollten alle Dosisanpassungen der Begleitantiepileptika nicht nur aufgrund der Steady-state-Serumspiegel, sondern auch aufgrund klinischer Gesichtspunkte erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 4 bis 14 Jahren

Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika:

Felbamat kann in Kombination mit Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Valproinsäure die Häufigkeit der charakteristischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Die Felbamat-Anfangsdosis von 7,5 mg/kg bis 15 mg/kg täglich wird auf 2 oder 3 Einzelgaben verteilt. Zu Beginn der Felbamat-Therapie wird die Dosis der Begleitantiepileptika Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und/oder Valproinsäure um 20% - 30% reduziert. In Intervallen von wenigstens 1 Woche kann die Felbamat-Dosis in Schritten von 7,5 mg/kg bis 15 mg/kg bis auf eine maximale Dosis von 45 mg/kg/Tag erhöht werden (jedoch auf nicht mehr als 3.600 mg/Tag). Diese Dosis wird in 3 bis 4 Einzelgaben verabreicht. Bei Erhöhung der Felbamat-Dosis sollte eine Dosisanpassung von Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Valproinsäure in Betracht gezogen werden.

Die Wechselwirkungen sind dosisabhängig und unterliegen individuellen Schwankungen von Patient zu Patient. Daher sollten alle Dosisanpassungen der Begleitantiepileptika nicht nur aufgrund der Steady-state-Serumspiegel, sondern auch aufgrund klinischer Gesichtspunkte vorgenommen werden.

Kinder unter 4 Jahren

Felbamat wird für die Anwendung bei Kindern unter 4 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Limitierte klinische Daten bei über 65-jährigen Patienten, die mit Felbamat behandelt wurden, lassen Anwendungsbeschränkungen für ältere Patienten nicht erkennen. Im Allgemeinen sollte jedoch bei älteren Patienten die Dosis vorsichtig erhöht werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min sollte die Anfangsdosis halbiert und die Dosis dann schrittweise, vorsichtig erhöht werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Felbamat darf bei Patienten mit bestehender als auch anamnestisch bekannter Leberfunktionsstörung aufgrund des Lebertoxizitätsrisikos nicht angewandt werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Art der Anwendung

Die orale Suspension wird unabhängig von den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Felbamat werden durch Nahrung nicht beeinflusst.

4.3 Gegenanzeigen

Felbamat ist kontraindiziert bei Patienten mit

- einer anamnestisch bekannten Bluterkrankung oder Leberfunktionsstörung,
- einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Information für Patienten: Patienten müssen vor Therapiebeginn darüber informiert werden, dass unter der Anwendung mit Felbamat aplastische Anämie und Leberversagen - beides möglicherweise zum Tode führende Erkrankungen - aufgetreten sind.

Bluterkrankung: Eine Reihe von schwerwiegenden hämatologischen Nebenwirkungen, darunter Thrombopenie, Leukopenie, Panzytopenie, Anämie und aplastische Anämie wurden in Verbindung mit der Anwendung von Felbamat berichtet.

Die schwerwiegendste dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist die aplastische Anämie, die in 30% der Fälle tödlich verlief. Die Häufigkeit wird auf ungefähr 1 von 4.000 behandelten Patienten geschätzt. Dies entspricht einer starken Zunahme (100fach größer) gegenüber der erwarteten Häufigkeit (2 bis 5 von 1 Million Personen pro Jahr). Folglich sollte Felbamat nur bei Patienten mit refraktärem Lennox-Gastaut-Syndrom angewendet werden, wenn keine alternative Behandlung zur Verfügung steht.

Die Fälle von aplastischer Anämie wurden im Zeitraum zwischen 2 und 12 Monaten nach Therapiebeginn mit Felbamat diagnostiziert.

Allerdings kann die Schädigung der Knochenmarkszellen, die letzten Endes für die aplastische Anämie verantwortlich gemacht wird, bereits Wochen bis Monate früher stattfinden. Demnach bleibt nach Absetzen von Felbamat noch mehrere Monate das Risiko bestehen, eine aplastische Anämie zu entwickeln. Es ist nicht bekannt, ob dieses Risiko von der Dauer der Behandlung abhängt.

Demzufolge bleibt trotz unauffälligem Blutbild über einen langen Behandlungszeitraum mit Felbamat noch ein Risiko bestehen.

- Ein Gesamtblutbild muss vor Beginn der Felbamat-Therapie und alle zwei Wochen während der Therapie erstellt werden.
- Falls die Blutbildkontrollen eine Neutropenie (neutrophile Granulozyten $<1.500/\text{mm}^3$) und/oder Thrombopenie (Thrombozyten $<150.000/\text{mm}^3$) zeigen, muss Felbamat abgesetzt und der Patient hinsichtlich des Verdachts auf eine aplastische Anämie untersucht werden.
- Auf die klinischen Symptome wie Ekchymosen, Petechien, Blutungen oder Symptome einer Infektion und/oder Anämie (Müdigkeit, Schwäche etc.) muss sorgfältig geachtet werden. Falls diese Symptome auftreten sollten, muss sofort eine Gesamtblutbild-Kontrolle (inklusive Bestimmung der neutrophilen Granulozyten und der Thrombozyten) durchgeführt werden.

Lebertoxizität: Schwerwiegende Fälle von akutem Leberversagen (in 30% der Fälle mit letalem Ausgang) wurden bei Patienten berichtet, die mit Felbamat behandelt wurden.

- Leberfunktionswerte (AST, ALT, Bilirubin) müssen vor Therapiebeginn mit Felbamat bestimmt werden. Patienten mit Leberfunktionsstörungen dürfen nicht mit Felbamat behandelt werden.
- Während einer Behandlung mit Felbamat müssen die Leberfunktionswerte jede 2. Woche bestimmt werden. Patienten, bei denen sich klinisch signifikante Leberfunktionsstörungen entwickeln, dürfen Felbamat nicht weiter erhalten.
- Bei Patienten, bei denen klinische Symptome wie Gelbsucht, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen und Abdominalschmerzen auftreten, müssen sofort die Leberfunktionswerte bestimmt werden.

Suizidgedanken und -versuche wurden bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Meta-Analyse von randomisierten placebokontrollierten Studien mit Antiepileptika zeigte ein gering erhöhtes Risiko von Suizidgedanken und -versuchen (siehe auch Abschnitt 5.1). Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für Felbamat nicht aus.

Patienten sollen daher auf Anzeichen von Suizidgedanken und -versuchen überwacht werden und eine entsprechende Therapie soll in Betracht gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollen bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat suchen.

Dieses Arzneimittel enthält 1.05 g Sorbitol (E420) pro 5 ml Lösung. Der Sorbitolgehalt oral angewandeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose; Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen oder erhalten.

Sorbitol kann Magen-Darm-Beschwerden hervorrufen und kann eine leicht abführende Wirkung haben.

Taloxa orale Suspension enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (E218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (E216), welche allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5 ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natriumbenzoat pro 5 ml.

Während der Einnahme von Felbamat müssen die Patienten gut hydratisiert sein, um die Wahrscheinlichkeit einer Kristallurie, von deren Auftreten sehr selten berichtet wurde, zu reduzieren.

Überempfindlichkeitsreaktionen

- Felbamat sollte bei Patienten mit einer bekannten allergischen Reaktion gegenüber anderen Carbaminsäurederivaten mit Vorsicht eingesetzt werden.
- Über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock, Stevens-Johnson-Syndrom, Ausschlag mit Blasenbildung und epidermale Nekrolyse wurde in Verbindung mit Felbamat berichtet. Diese traten in der Regel 2-3 Wochen nach Therapiebeginn auf. Symptome sind: Hautausschlag, Fieber, Schleimhautschwellung sowie Anaphylaxie, Leukopenie, Thrombozytopenie, erhöhte Leberfunktionswerte, Gelenk- und Muskelschmerzen, Rachenentzündung. Im Falle einer Überempfindlichkeit gegenüber Felbamat ist dieses Arzneimittel abzusetzen und eine geeignete symptomatische Therapie einzuleiten.

Absetzen von Taloxa

Antiepileptika, einschließlich Felbamat, sollten im Allgemeinen nicht plötzlich abgesetzt werden, da sonst die Gefahr einer zunehmenden Anfallshäufigkeit besteht. Wenn aber der Schweregrad der Nebenwirkungen ein sofortiges Absetzen erfordert, sollte dies unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung erfolgen.

Patienten, bei denen Felbamat aufgrund schwerwiegender mit dieser Wirksubstanz in Zusammenhang stehender Nebenwirkungen abgesetzt wurde, sollten nicht erneut mit Felbamat behandelt werden.

Zunahme der Anfallshäufigkeit

Wie von anderen Antiepileptika ebenfalls berichtet, kann bei einigen Patienten eine Zunahme der Anfallshäufigkeit oder ein neuer Anfallstyp auftreten (siehe 4.8 Nebenwirkungen). Dieses Phänomen kann die Folge einer Überdosierung, einer Verringerung der Serumkonzentration der Begleitantiepileptika oder ein paradoxer Effekt sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Felbamat verändert den Serumspiegel von Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Valproinsäure und/oder deren Metaboliten.

Um die Gefahr potentieller Nebenwirkungen infolge von Arzneimittelwechselwirkungen möglichst gering zu halten, sollte die Dosierung von Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Valproinsäure dem Bedarfsfall entsprechend in Abhängigkeit von klinischen Symptomen und gegebenenfalls den Steady-state-Serumkonzentrationen reduziert werden (siehe 4.2 Dosierung und Art der Anwendung).

Einfluss von Felbamat auf andere Antiepileptika

Carbamazepin:

Felbamat senkt den Steady-state-Serumspiegel von Carbamazepin um etwa 25%, erhöht jedoch den Carbamazepinepoxidspiegel um etwa 50%.

Phenytoin:

Felbamat hemmt die Phenytoin-Ausscheidung in Abhängigkeit von der Dosis und kann damit zu einem Anstieg der Phenytoinkonzentration im Serum von 20% bis 60% führen.

Phenobarbital:

Felbamat erhöht bei einer Dosis von 1.200 mg zweimal täglich den AUC-Wert von Phenobarbital um etwa 25%.

Valproinsäure:

Bei einer Dosierung von 600 mg oder 1.200 mg zweimal täglich wurde ein dosisabhängiger, linearer Anstieg der Steady-state-Serumkonzentration von Valproat beobachtet. Unter der niedrigeren Felbamat-Dosis stieg der mittlere AUC-Wert um 28% und die minimale Serumkonzentration von Valproat um 18% an. Unter der höheren Felbamat-Dosis nahmen diese Werte proportional zu.

Clonazepam, Oxcarbazepin, Vigabatrin und Lamotrigin:

Obwohl Felbamat in Dosierungen von 1.200 mg alle 12 Stunden statistisch signifikante Veränderungen im pharmakokinetischen Verhalten von Clonazepam, Lamotrigin und Vigabatrin verursachte, waren diese Veränderungen minimal und klinisch nicht relevant. Keine Veränderungen wurden in der Pharmakokinetik des aktiven Monohydroxy-Metaboliten von Oxcarbazepin beobachtet. Da eine pharmakodynamische Interaktion von Felbamat mit einer dieser Substanzen nicht ausgeschlossen werden kann, soll die Dosisanpassung immer auf Basis des klinischen Ansprechens und der Verträglichkeit erfolgen.

Einfluss anderer Antiepileptika auf Felbamat

Carbamazepin/Phenytoin/Phenobarbital:

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Felbamat und Carbamazepin bzw. Phenytoin kann der Steady-state-Serumspiegel von Felbamat um bis zu 20% abfallen. Die gleichzeitige Verabreichung von Phenobarbital verursacht eine Reduzierung der Steady-state-Talkonzentration von Felbamat um ungefähr 35%.

Valproinsäure:

Valproinsäure beeinflusst anscheinend die Ausscheidung von Felbamat kaum. Allerdings stellte man bei einer der Studien fest, dass der minimale Felbamat-Serumspiegel um ca. 50% höher lag als unter einer Monotherapie mit Felbamat.

Wechselwirkungen zwischen Felbamat und nicht antiepileptisch wirkenden Mitteln

Orale Kontrazeptiva:

Felbamat reduzierte bei Frauen, die mit einem niedrig dosierten oralen Kombinations-Kontrazeptivum behandelt wurden, die AUC-Werte von Gestoden um 42% und von Ethinylestradiol um 13%. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von oralen Kontrazeptiva könnte verändert sein. Weitere Kombinationen wurden nicht untersucht.

Einfluss von Felbamat auf Cytochrom P-450

Es hat sich gezeigt, dass Felbamat ein Substrat für CYP3A4 und CYP2E1 ist, aber die Hemmung dieser Stoffwechselwege lässt keine Folgen in Bezug auf die Pharmakokinetik erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter:

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu einem Monat nach der Behandlung zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft:

Risiko bei Anwendung von Felbamat:

Die Sicherheit der Anwendung von Felbamat in der Schwangerschaft ist bisher nicht ausreichend belegt. Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen ergaben keinen Hinweis auf Fertilitätsstörungen oder Schädigungen des Feten, die Plazentaschranke wird jedoch von Felbamat passiert (siehe Abschnitt 5.3).

Da sich Reproduktionsstudien am Tiermodell nicht unmittelbar auf den Menschen übertragen lassen und aufgrund einer möglichen fetalen Knochenmarksuppression und Hepatotoxizität, darf Felbamat bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Kontrazeptiva anwenden, sowie während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig medizinisch indiziert.

Allgemeines Risiko bei Epilepsie und Behandlung mit Antiepileptika:

Frauen im gebärfähigen Alter sollen den Rat eines Facharztes einholen. Wenn eine Frau plant schwanger zu werden, soll die Notwendigkeit einer Behandlung mit Antiepileptika erneut geprüft werden. Bei Frauen, die wegen einer Epilepsie behandelt werden, ist ein plötzlicher Abbruch der Therapie jedoch zu vermeiden, da dies zu Durchbruchanfällen führen kann; diese können ernsthafte Folgen für Mutter und das ungeborene Kind haben.

Wenn möglich soll eine Monotherapie mit minimaler Wirkdosis bevorzugt werden, da je nach angewendeten Antiepileptika eine Behandlung mit mehreren Substanzen mit einem höheren Risiko für angeborene Missbildungen verbunden ist als unter Monotherapie.

Stillzeit:

Felbamat geht in die Muttermilch über. Aufgrund des möglichen Risikos einer durch Felbamat induzierten Hepatotoxizität und Knochenmarksuppression bei Säuglingen, die gestillt werden, darf Felbamat stillenden Müttern nicht verabreicht werden.

Fertilität:

Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen ergaben keinen Hinweis auf eine Felbamat-bedingte Fertilitätsstörung.

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

Die Auswirkung von Felbamat auf die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen wurde nicht untersucht. Es können bei Patienten Schwindel oder Benommenheit auftreten, so dass Patienten vor möglicherweise riskanten Tätigkeiten gewarnt werden sollten, sowie bei Ausübung der oben genannten Tätigkeiten Vorsicht geboten ist.

4.8 Nebenwirkungen

Während der Anwendung von Felbamat kommt es vermehrt zu Blutdyskrasie (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), einschließlich aplastische Anämie. Weitere schwerwiegende hämatologische unerwünschte Ereignisse waren seltene Fälle von Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Anämie oder deren Kombination, einschließlich Panzytopenie. Einige davon traten in Zusammenhang mit einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion auf (siehe 4.4). Es wurde von einigen Fällen schwerer Hepatitis, einschließlich akutes Leberversagen mit Todesfolge durch Felbamat berichtet (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Unerwünschte Ereignisse bei erwachsenen Patienten, die während einer Therapie mit Felbamat in klinischen Studien aufgetreten sind und welche als therapiebedingt eingestuft wurden, sind in der folgenden Tabelle nach Systemorganklasse und mit der jeweiligen Häufigkeit verzeichnet.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<p>Tabelle 1. Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</p>	
<p>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Selten:</p>	<p>Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Anämie oder deren Kombination, einschließlich Panzytopenie, Blutdyskrasie, einschließlich aplastische Anämie</p>
<p>Erkrankungen des Immunsystems Selten:</p>	<p>Anaphylaktischer Schock</p>

Sehr selten:	Lupus erythematodes-ähnliches Syndrom
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Häufig: Gelegentlich:	Gewichtsabnahme, Anorexie Hypophosphatämie
Psychiatrische Erkrankungen Gelegentlich:	Sprechstörungen, Depression, Stupor, Angst
Erkrankungen des Nervensystems Häufig: Selten:	Schlaflosigkeit, Somnolenz, Ataxie, Schwindel, Kopfschmerzen Erhöhte Krampfanfallshäufigkeit
Augenerkrankungen Häufig:	Doppeltsehen, Sehstörungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufig: Sehr selten:	Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Diarrhö Obstipation, Darmverschluss
Leber- und Gallenerkrankungen Sehr selten:	Schwere Hepatitis, akutes (manchmal tödliches) Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Gelegentlich: Selten:	Hautausschlag Überempfindlichkeitsreaktionen (inklusive Stevens-Johnson-Syndrom, Ausschlag mit Blasenbildung, toxische epidermale Nekrolyse)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Sehr selten:	Kristallurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Gelegentlich: Häufig:	Gangstörungen Müdigkeit

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern zeigte sich ein ähnliches Nebenwirkungsprofil.

Zusätzlich wurden bei Kindern häufig Infektionen der oberen Atemwege beobachtet. Ein

Zusammenhang mit der Behandlung ist jedoch nicht wahrscheinlich.

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 dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,

Traisengasse 5, 1200 Wien,

ÖSTERREICH

Fax: +43 (0) 50 555 36207

<http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Patienten, die während der klinischen Studien unabsichtlich Felbamat-Überdosen - zwischen 4.000 und 12.000 mg/Tag - im Rahmen einer Kombinationstherapie oder als Monotherapie einnahmen, zeigten unerwünschte Arzneimittelwirkungen geringeren bis mittleren Schweregrades.

Dazu gehörten Schwindel, Verstopfung, Purpura, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsabnahme, Fieber, Mittelohrentzündung, Somnolenz und leichte Tachykardie (100 Schläge/Minute).

Des Weiteren wurde nach Markteinführung von Überdosierungen mit bis zu 40.000 mg Felbamat berichtet. Die meisten Patienten erholten sich ohne Folgen. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen umfassten Ataxie, Nystagmus, Doppeltsehen, ausgeprägte Unruhe, Kristallurie und Koma. Von Todesfällen bei Patienten, die eine Überdosis von verschiedenen Wirksubstanzen einschließlich Felbamat eingenommen hatten, wurde berichtet.

Im Falle einer Überdosierung sollten Allgemeinmaßnahmen ergriffen werden. Es ist nicht bekannt, ob Felbamat dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem, Antiepileptika.
ATC-Code: N03A X10

Felbamat stellt sowohl chemisch als auch pharmakologisch gesehen ein neues Antiepileptikum dar. Es ist ein Dicarbamat, das sich strukturell von bisher bekannten Carbamaten unterscheidet. Der genaue Wirkmechanismus ist bisher nicht bekannt.

Wirkmechanismus

In vitro Untersuchungen zur Rezeptorbindung zeigten, dass Felbamat keine bzw. nur schwache Hemmwirkung auf die GABA- und Benzodiazepin-Rezeptorbindung aufweist. Darüber hinaus zeigte Felbamat keine exzitotoxischen und antagonistischen Wirkungen gegenüber der Neurotoxizität von NMDA, Kainat oder Quisqualat, woraus sich schließen lässt, dass Felbamat kein NMDA-Antagonist ist.

In präklinischen pharmakologischen Untersuchungen wurde die antikonvulsive Wirkung von Felbamat in verschiedenen Epilepsiemodellen gezeigt. Felbamat ist sowohl beim maximalen Elektroschockversuch bei Mäusen als auch beim subkutanen Pentylenetetrazol-Krampfversuch wirksam. Felbamat ist auch effektiv bei Krampfanfällen, die durch Picrotoxin oder Bicucullin ausgelöst wurden. Aus der Wirksamkeit von Felbamat bei chemisch und durch maximalen Elektroschock experimentell ausgelösten Anfällen lässt sich schließen, dass die antiepileptische Wirkung des Arzneimittels über eine Erhöhung der Anfallsschwelle und eine Verhinderung der Krampfausbreitung erfolgt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In fünf kontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit fokalen Anfällen, mit und ohne sekundärer Generalisierung, und in einer Studie zum Lennox-Gastaut-Syndrom erwies sich Felbamat als wirksam. In der letztgenannten Studie wurden Patienten mit atonischen Anfällen, atypischen Absencen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen aufgenommen. In dieser Studie war bei Dosierungen bis zu 45 mg/kg/Tag bzw. maximal 3.600 mg/Tag eine Korrelation zwischen der Serumkonzentration und der Anfallskontrolle nachweisbar.

Eine Meta-Analyse von randomisierten, placebokontrollierten Studien von 11 Antiepileptika (insges. 199 Studien, in denen 27.863 Patienten in der Verumgruppe und 16.029 Patienten in der Placebogruppe eingeschlossen waren) in der Behandlung von Epilepsie, Psychiatrischen Erkrankungen (inklusive bipolaren Störungen, Schizophrenie und Angststörung) oder anderen Erkrankungen (inklusive neuropathische Schmerzen) hat gezeigt, dass Antiepileptika mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse (Suizidgedanken und -versuche) im Vergleich zu Placebo verbunden sind. Die Ergebnisse waren gleichmäßig über alle untersuchten Präparate verteilt und traten zwischen der zweiten und 24. Behandlungswoche auf. Das Risiko für Suizidgedanken und -versuchen bei Patienten mit einer Antiepileptika-Therapie wird auf 0,43% geschätzt, nahezu doppelt so hoch wie

in der Placebogruppe von 0,24%, was einer Zunahme von 2 pro 1.000 Patienten zusätzlich in der Verumgruppe verglichen mit der Placebogruppe entspricht.

Felbamat erwies sich in Einzelgaben von 1.200 mg wie auch bei zweimal täglicher Verabreichung von 200 bis 600 mg über maximal 28 Tage bei gesunden Probanden als gut verträglich. Bei erwachsenen Patienten wurde die zweimal tägliche Verabreichung von 800 mg über maximal 28 Tage oder auch eine Behandlung mit zweimal täglich 1.200 mg über bis zu 6 Wochen ebenfalls gut toleriert. In diesen Studien traten bei den wichtigsten Organsystemen (ZNS, Herz-Kreislauf-System, blutbildendes System, Niere, Leber und Respirationstrakt) keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung von ¹⁴C-Felbamat bei gesunden Männern waren etwa 90% der jeweils verabreichten Dosis im Urin und weniger als 5% im Stuhl wieder auffindbar. Felbamat wird demnach gut resorbiert. Die absolute systemische Bioverfügbarkeit wurde nicht untersucht. Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Felbamat werden durch Nahrung nicht beeinflusst.

Biotransformation und Elimination

Ein Vergleich von AUC-Werten ergab, dass mehr als 85% der Serumradioaktivität mit unverändertem Felbamat assoziiert waren.

Neben unverändertem Felbamat konnten folgende Metaboliten im Urin identifiziert werden: p-Hydroxy-Felbamat, 2-Hydroxy-Felbamat, Monocarbamatderivate von Felbamat und polare Metabolite von Felbamat (u.a. auch Felbamatkonjugate).

In Studien mit Einzel- und Mehrfachgaben von Felbamat an gesunden Probanden oder Patienten variierte die Zeit bis zum Erreichen der Serumhöchstkonzentration (T_{max}) zwischen 2 und 6 Stunden nach Verabreichung. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Felbamat ist dosisabhängig und sie liegt zwischen 15 und 23 Stunden.

Nach Einzel- oder Mehrfachgabe an gesunden männlichen Probanden und Epilepsie-Patienten zeigte Felbamat bis zu einer Tagesdosis von 3.600 mg ein lineares pharmakokinetisches Verhalten mit dosislinearem Anstieg der AUC- und C_{max}-Werte.

Proteinbindung

Felbamat wird zu 22% bis 25% reversibel an humane Serumproteine, insbesondere Albumin, gebunden.

Serumkonzentration

In kontrollierten klinischen Studien entfaltete Felbamat seine Wirksamkeit bei mittleren Serumkonzentrationen zwischen 32 Mikrogramm/ml und 82 Mikrogramm/ml. In einer Lennox-Gastaut-Studie wurde bei mittleren Felbamat-Konzentrationen von 18 Mikrogramm/ml bereits eine Wirkung auf atonische Anfälle beobachtet. Bei manchen Patienten beobachtete man unter einer Behandlung mit Dosen, die innerhalb des empfohlenen Bereichs lagen, Felbamat-Spiegel bis zu 137 Mikrogramm/ml, die gut toleriert wurden.

Verteilung

Felbamat bzw. seine Metaboliten passieren die Blut-Hirn-Schranke.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In einer Pharmakokinetikstudie mit Einzelgabe waren die Clearance und Exkretion von Felbamat erniedrigt und die Halbwertszeit in Abhängigkeit vom Schweregrad der Niereninsuffizienz erhöht. Die Felbamat-Exposition (als AUC-Wert) war bei Patienten mit einer Kreatininclearance von <50 ml/min um etwa 100% erhöht im Vergleich mit der Kontrollgruppe (siehe 4.2 Dosierung und Art der Anwendung).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In vivo- und *In vitro*-Untersuchungen zur Mutagenität verliefen negativ.

In Tierversuchen an Ratten und Kaninchen konnte für Felbamat keine toxische Wirkung auf die Reproduktionsfähigkeit festgestellt werden.

Ebensowenig war eine teratogene Wirkung oder ein Einfluss auf den Geburtsvorgang bzw. die Laktation zu verzeichnen.

In Verträglichkeitsstudien am Tier, die bis zu einem Jahr dauerten, traten bei Ratten Veränderungen in der Leber auf, welche auf eine Enzyminduktion bei der Metabolisierung des Arzneimittels hindeuten.

In 2-Jahres-Studien an Mäusen und Ratten war kein Anstieg der benignen, malignen oder Gesamttumorrate zu verzeichnen. Bei Ratten wurden in der hohen Dosis vermehrt interstitielle Hodentumore beobachtet, nicht jedoch in den Gruppen mit niedriger Dosierung oder in den 1-Jahres-Studien an Ratten oder Hunden bzw. den 2-Jahres-Studien bei Mäusen.

Derartige Tumoren sind bei Ratten nicht ungewöhnlich, beim Menschen jedoch selten. Die Relevanz dieses Befundes für den Menschen ist ungewiss.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (E420), Glycerol (E422), mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Dimeticon-Siliciumdioxid, Saccharin-Natrium, Polysorbat 80, Natriumbenzoat (E211), Propyl-4-hydroxybenzoat (E216), Methyl-4-hydroxybenzoat (E218), Aroma Prosweet „G“ #859 (enthält Glycerol (E422), Vanillin, Ethylmaltol), gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre; 1 Monat nach Öffnen des Behältnisses

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Das Behältnis fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit 230 ml orale Suspension. Vor Gebrauch gut schütteln. Zur Einnahme der oralen Suspension ist ein Messlöffel aus Kunststoff mit CE-Kennzeichnung enthalten. Die 1,25 ml-Linie dient zur Abmessung einer Dosis von 150 mg; die 2,5 ml für 300 mg; und die 5 ml für 600 mg Felbamat.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH

Pestalozzistr. 31
80469 München
Deutschland
E-Mail: dpoc.austria@organon.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-21405

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:	10. April 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:	26. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptpflichtig, apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten