

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Taloxa Saft**

600 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml TALOXa Saft enthalten 600 mg Felbamat

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Sorbitol (E 420) 1,05 g pro 5 ml TALOXa Saft.

Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) 6,5 mg pro 5 ml TALOXa Saft.

Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216) 1 mg pro 5 ml TALOXa Saft.

Natriumbenzoat (E 211) 10 mg pro 5 ml TALOXa Saft.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Weiße bis beige, opake, viskose Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Felbamat ist kein 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 abgewogen werden gegen Gefahren, die aus dem Fehlen einer alternativen Behandlung resultieren.

– 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 die 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).

Patienten müssen vor Behandlungsbeginn über das mögliche Risiko bei der Einnahme von Felbamat informiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten sollten darüber in Kenntnis gesetzt werden, dass die Anwendung von Felbamat in Verbindung gebracht wird mit aplastischer Anämie und Leberversagen, beides möglicherweise zum Tode führende Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung**LENNOX-GASTAUT-SYNDROM****Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen 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).

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, verabreicht in 3 bis 4 Einzelgaben. 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***Dosierung bei Kindern: Kinder von 4 bis 11 Jahren und Jugendliche von 12 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).

Die Felbamat-Anfangsdosis von 7,5 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 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), verabreicht in 3 bis 4 Einzelgaben. 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.

TALOXa Saft sollte in Millilitern verordnet werden (siehe Tabelle 1 zur Umrechnung der Dosen von Milligramm in Milliliter).

Die in der Tabelle genannten Dosen gelten nur für Patienten im Alter von 4 Jahren und älter. Diese Gesamttagesdosen sollten in Teildosen über den Tag verabreicht werden.

Tabelle 1: Gesamttagesdosis in ml für unterschiedliche Dosierungen und nach Gewicht des Kindes. Die Tagesdosis sollte in zwei, drei oder vier getrennten Dosen über den Tag verteilt verabreicht werden (siehe vorangegangener Absatz).

Tabelle 1. Gesamttagesdosis in ml, die über den Tag verteilt verabreicht werden soll						
Körpergewicht in kg	7,5 mg/kg	15 mg/kg	22,5 mg/kg	30 mg/kg	37,5 mg/kg	45 mg/kg
12	0,8	1,5	2,3	3,0	3,8	4,5
14	0,9	1,8	2,6	3,5	4,4	5,3
16	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0
18	1,1	2,3	3,4	4,5	5,6	6,8
20	1,3	2,5	3,8	5,0	6,3	7,5
22	1,4	2,8	4,1	5,5	6,9	8,3
24	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
26	1,6	3,3	4,9	6,5	8,1	9,8
28	1,8	3,5	5,3	7,0	8,8	10,5
30	1,9	3,8	5,6	7,5	9,4	11,3
32	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0
34	2,1	4,3	6,4	8,5	10,6	12,8
36	2,3	4,5	6,8	9,0	11,3	13,5
38	2,4	4,8	7,1	9,5	11,9	14,3
40	2,5	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0

Anwendung bei Kindern: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Felbamat bei Kindern unter 4 Jahren ist nicht erwiesen.

Ältere Patienten

Anwendung bei älteren Patienten

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer Kreatininclearance < 50 ml/min sollte die Anfangsdosis halbiert und die folgende Dosistitration vorsichtig erfolgen.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

Felbamat sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörung bzw. Leberfunktionsstörung in der Krankheitsgeschichte aufgrund des Risikos von Lebertoxizität nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Felbamat werden durch die Nahrung nicht beeinflusst.

Art der Anwendung

Vor Gebrauch die Flasche gut schütteln.

Bei TALOXa Saft liegt für die orale Verabreichung eine 5,0-ml-Dosierspritze mit CE-Kennzeichnung bei, die in 0,1-ml-Schritten graduert ist. Die 0,1-ml-Linie dient zur Abmessung einer Dosis von 12 mg, die 0,5-ml-Linie von 60 mg, und die 5-ml-Linie von 600 mg Felbamat.

4.3 Gegenanzeigen

Felbamat ist kontraindiziert bei Patienten mit

- einer aus der Vorgeschichte 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 die Anwendung von Felbamat in Verbindung gebracht wird mit aplastischer Anämie und Leberversagen – beides möglicherweise zum Tode führende Erkrankungen.

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

Die schwerwiegendste dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist aplastische Anämie, die in 30 % der Fälle tödlich verlief. Die Häufigkeit wird auf ungefähr 1 Fall je 4.000 behandelte Patienten geschätzt. Dies entspricht einer starken Zunahme (100fach größer) gegenüber der erwarteten Häufigkeit (2 bis 5 Fälle je 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 Behandlung erstellt werden.
- Falls die Blutbildkontrollen eine Neutropenie (neutrophile Granulozyten < 1.500/mm³) und/oder Thrombopenie (Thrombozyten < 150.000/mm³) 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 Felbamat eingenommen hatten.

- 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.

Dieses Arzneimittel enthält 1,05 g Sorbitol (E 420) pro 5 ml Suspension zum Einnehmen. Der Sorbitolgehalt oral angewendeter 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/erhalten. Sorbitol kann Magen-Darm-Beschwerden hervorrufen und kann eine leicht laxierende Wirkung haben.

TALOXa Saft enthält Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216) und Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), die Überempfindlichkeitsreaktionen, 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 zu reduzieren, von deren Auftreten sehr selten berichtet wurde.

Überempfindlichkeitsreaktionen

- Felbamat sollte bei Patienten mit einer bekannten allergischen Reaktion gegenüber anderen Carbaminsäurederivaten mit Vorsicht eingesetzt werden.
 - Über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischen Schocks, Stevens-Johnson-Syndrom, Ausschlag mit Blasenbildung und epidermaler 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 das Arzneimittel abzusetzen und eine geeignete symptomatische Therapie einzuleiten.

Absetzen von Felbamat

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 bei sorgfältiger ärztlicher Überwachung erfolgen.

Patienten, bei denen Felbamat aufgrund schwerwiegender mit Felbamat 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 Abschnitt 4.8). Dieses Phänomen kann die Folge einer Überdosierung, einer Verringerung der Serumkonzentration der Begleitantiepileptika oder ein paradoxer Effekt sein.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

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 Felbamat 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.

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 potenzieller 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 Abschnitt 4.2).

Einfluss von Felbamat auf andere Antiepileptika

Carbamazepin:

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

Phenytoin:

Felbamat hemmt die Phenytoin-Ausscheidung in Abhängigkeit von der Dosis. Die Phenytoin-Konzentration im Serum kann um 20 bis 60 % steigen.

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 der 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-Konzentration 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 P450

Es hat sich gezeigt, dass Felbamat ein Substrat für CYP3A4 und CYP2E1 ist, aber die Hemmung dieser untergeordneten 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

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 Durchbruchsankfällen 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.

Risiko bei Anwendung von Felbamat:

Die Sicherheit der Anwendung von Felbamat in der Schwangerschaft ist nicht ausreichend belegt. Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen ergaben keinen Hinweis auf Fertilitätsstörungen oder Schädigungen des Fetus, 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.

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

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es können bei Patienten Schwindel oder Benommenheit auftreten, so dass Patienten vor der Ausführung möglicherweise gefährlicher Aktivitäten gewarnt werden sollten.

4.8 Nebenwirkungen

Während der Anwendung von Felbamat kommt es vermehrt zu Blutdyskrasie (siehe Abschnitt 4.4), einschließlich aplastischer 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 Abschnitt 4.4). Es wurde von einigen Fällen schwerer Hepatitis, einschließlich akuten Leberversagens mit Todesfolge, durch Felbamat berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Unerwünschte Ereignisse bei erwachsenen Patienten, die während einer Therapie mit Felbamat in klinischen Studien aufgetreten sind und welche als therapieabhängig eingestuft wurden, sind in Tabelle 2 auf Seite 5, pro Organkategorie und mit der jeweiligen Häufigkeit, verzeichnet.

Tabelle 2. 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 Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) (CIOMS III)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten: Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Anämie oder deren Kombination, einschließlich Panzytopenie, Blutdyskrasie (siehe Abschnitt 4.4), einschließlich aplastischer Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten: Anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig: Gewichtsabnahme, Anorexie Gelegentlich: Hypophosphatämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich: Sprechstörungen, Depression, Stupor, Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Schlaflosigkeit, Somnolenz, Ataxie, Schwindel, Kopfschmerzen Selten: Erhöhte Krampfanfallshäufigkeit (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	Häufig: Doppeltsehen, Sehstörungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Diarrhö Sehr selten: Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten: Schwere Hepatitis, akutes (manchmal tödliches) Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich: Hautausschlag Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, Ausschlag mit Blasenbildung, toxische epidermale Nekrolyse) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten: Kristallurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig: Müdigkeit Gelegentlich: Gangstörungen

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, 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 Mitteln 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 Felbamät in verschiedenen Epilepsiemodellen gezeigt. Felbamät ist sowohl beim maximalen Elektroschockversuch bei Mäusen als auch beim subkutanen Pentylentetrazol-Krampfversuch wirksam. Felbamät ist auch effektiv bei Krampfanfällen, die durch Picrotoxin oder Bicucullin ausgelöst wurden. Aus der Wirksamkeit von Felbamät 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 sekundäre Generalisierung, und in einer Studie zum Lennox-Gastaut-Syndrom erwies sich Felbamät 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.

Felbamät 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 ^{14}C -Felbamät bei gesunden Männern waren etwa 90 % der jeweils verabreichten Dosis im Urin und weniger als 5 % im Stuhl wiederauffindbar. Die absolute systemische Bioverfügbarkeit wurde nicht untersucht. Felbamät wird demnach gut resorbiert. Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Felbamät werden durch Nahrung nicht beeinflusst.

Biotransformation und Elimination

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

Neben unverändertem Felbamät konnten folgende Metaboliten im Urin identifiziert werden:

p-Hydroxyphenyl-Felbamät, 2-Hydroxy-Felbamät, Monocarbamätsderivate von Felbamät und polare Metaboliten von Felbamät (u. a. auch Felbamät-konjugate).

In Studien mit Einzel- und Mehrfachgaben von Felbamät 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 Felbamät liegt zwischen 15 und 23 Stunden.

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

Proteinbindung:

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

Serumkonzentration:

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

Verteilung

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung:

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

Untersuchungen zur akuten Toxizität wurden an Mäusen (p.o.; i.p.), Ratten (p.o.; i.p.) und Hunden (p.o.) durchgeführt. Die orale LD_{50} lag bei Mäusen und Ratten über 5 g/kg und beim Hund über 2 g/kg.

Das Vergiftungsbild war vor allem gekennzeichnet durch: Ptosis, Ataxie, Tremor, reduzierte Aktivität und reduzierten Muskeltonus.

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 Gesamttumorraten zu verzeichnen. Bei Ratten wurden in der hohen Dosis vermehrt interstitielle Hodentumoren 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 (E 420), Glycerol, Mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium, Dimeticon, Saccharin-Natrium, Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Polysorbit 80, Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216), Natriumbenzoat (E 211), Prosweet „G“ #859 (Glycerol (E 422), Vanillin, Ethylmaltol), gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

1 Monat nach dem ersten Öffnen der Flasche

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

230 ml in einer Kunststoff- bzw. Glasflasche.

Eine 5,0-ml-Dosierspritze mit CE-Kennzeichnung für die orale Anwendung liegt der Packung bei (siehe Abschnitt 6.6).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor Gebrauch gut schütteln.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH

Im Holzhau 8

66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMERN

95996.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.08.2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08.03.2023

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig