

# Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie

# Mitteilungen

**Vorstand:**

Martha Feucht  
(1. Vorsitzende)

Christoph Baumgartner  
(2. Vorsitzender)

Bruno Mamoli  
(3. Vorsitzender)

Eugen Trinka  
(1. Sekretär)

Barbara Plecko  
(2. Sekretärin)

Martin Graf  
(Kassier)

**Sekretariat der Gesellschaft:**

p.A. Univ.-Klinik für Neurologie  
Währinger Gürtel 18–20

A-1090 Wien

Sekretärin:

Frau Ch. Adler

Tel.: 01/40 400–37 28

Fax: 01/40 400–31 41

E-Mail:

oe.sektion-ILAE@meduniwien.ac.at

**Redaktion:**

M. Graf

Abteilung für Neurologie

SMZ-Ost – Donauspital

A-1220 Wien

Langobardenstraße 122

E-Mail: mcgraf@aon.at

E. Trinka

Univ.-Klinik f. Neurologie

A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

**Homepage:**

[www.medicalnet.at/oe.sektion-ILAE](http://www.medicalnet.at/oe.sektion-ILAE)

Verlag:

Krause & Pachernegg GmbH,

A-3003 Gablitz,

Mozartgasse 10

Druck: Floramedia Austria,

Missindorfstraße 21,

A-1140 Wien

Rauscher Ch

**Inovelon (R) (Rufinamid)**

Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga  
gegen Epilepsie 2009; 9 (Sonderheft 1), 7-9

**Homepage:**

**[www.kup.at/ilae](http://www.kup.at/ilae)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

## Inovelon® (Rufinamid)

Ch. Rauscher

Das Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) ist eine seltene, katastrophal verlaufende Form von Epilepsie, die sich in der (frühen) Kindheit manifestiert, vielfach jedoch bis ins Erwachsenenalter persistiert. Schätzungen zufolge leiden derzeit 46.000–92.000 Menschen in der Europäischen Union unter dem LGS. Mögliche Ursachen sind Gehirnblutung, Enzephalitis, Missbildungen des Gehirns sowie Stoffwechselstörungen. Zu den Symptomen des LGS zählen verschiedene Anfallsarten – im Vordergrund Sturzanfälle und atypische Absenzen, nicht-convulsiver Status epilepticus sowie eine meist deutlich ausgeprägte Enzephalopathie, die zu Lernbehinderung und Verhaltensstörungen führt. Das LGS gehört – auch nach Zulassung vieler neuer Antiepileptika (AE) in den vergangenen Jahren – zu den schwer behandelbaren und prognostisch ungünstigen Epilepsieformen. Der Bedarf an neuen Arzneimitteln für diese Erkrankung ist deshalb hoch.

Am 20. Oktober 2004 gewährte die europäische Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) Rufinamid (Inovelon®, Eisai) den Orphan Drug Status. Am 16. Jänner 2007 hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA Rufinamid zur Zusatztherapie bei Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) zugelassen. Somit ist Rufinamid die erste und bislang einzige von der EMA im zentralen Verfahren speziell für die Behandlung dieses Epilepsiesyndroms zugelassene Substanz.

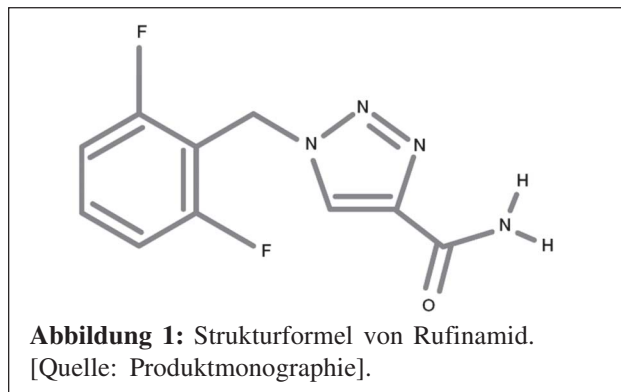
### Eigenschaften

Rufinamid-1-(2,6-Difluorphenyl)methyl-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid ist chemisch verwandt mit Triazol-Antimykotika, die als gemeinsames Merkmal ein Triazol-Ringstruktur aufweisen. Rufinamid ist nicht mit anderen Antiepileptika verwandt (Abb. 1).

### Pharmakodynamik – Wirkmechanismus

In-vitro-Studien konnten zeigen, dass Rufinamid auf Natriumkanäle wirkt: Rufinamid limitiert spannungsabhängig das „Feuern“ Natrium-abhängiger Aktionspotenziale durch Verlängerung des inaktiven Zustandes spannungsabhängiger Natriumkanäle. Dies führt vermutlich zu einer Blockierung der Ausbreitung der Anfallsaktivität vom epileptogenen Fokus.

Es wurde kein Einfluss von Rufinamid auf Benzodiazepine, GABA oder die Adenosinaufnahme festgestellt. Außerdem konnten keine signifikanten Interaktionen mit



Glutamatrezeptoren, abgesehen von mGluR5, nachgewiesen werden.

In einer Vielzahl präklinischer Studien konnte Rufinamid eine breite antikonvulsive Wirksamkeit zeigen. Der protektive Index – der Quotient von medianer effektiver Dosis und medianer toxischer Dosis – war größer als der der Standardantiepileptika Phenytoin, Phenobarbital, Ethosuximid und Valproat. An Ratten und Mäusen konnte keine Toleranzentwicklung nachgewiesen werden.

### Pharmakokinetik

Rufinamid zeigt eine gute Resorption mit mehr als 85 %. Die maximalen Plasmaspiegel werden ca. 6 h nach Gabe des Medikaments erreicht. Rufinamid zeigt eine 34%ige Proteinbindung und wird primär an Albumin gebunden. Somit sind nur geringe Arzneimittelwechselwirkungen über eine Verdrängung von Bindungsstellen durch andere Arzneimittel zu erwarten.

Die Halbwertszeit des Medikaments liegt zwischen 6 und 10 h. Rufinamid wird durch Hydrolyse in den inaktiven Metaboliten CGP 47292 umgewandelt. Es kommt zu einer extensiven Metabolisierung, weniger als 2 % finden sich unverändert im Urin oder Faeces. Es erfolgt eine sehr geringe Metabolisierung über Cytochrom P450 und auch keine bzw. eine kaum nachweisbare Glutathion-Konjugation. Rufinamid und seine Abbauprodukte werden zu 85 % über die Niere ausgeschieden. Es konnte gezeigt werden, dass es zu keiner Autoinduktion kommt.

Keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik des Medikaments haben Alter oder schwere Nierenfunktionsstörungen. Hämodialyse reduziert den Plasmaspiegel um 30 %.

Da keine klinischen Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt wurden, kann eine Anwendung von Rufinamid bei diesen Patienten nicht empfohlen werden.

**Korrespondenzadresse:** Dr. med. Christian Rauscher, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburger Landeskliniken, A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48; E-Mail: c.rauscher@salk.at

### Wechselwirkungen

Im Rahmen eines Modells wurde der Einfluss von Rufinamid auf die Konzentrationen anderer Antiepileptika berechnet. Dabei zeigte sich, dass Rufinamid keinen Einfluss auf die Plasmaspiegel von Topiramaten oder Natriumvalproat hat. Bei einer Konzentration von etwa 15 µg/ml wurde allerdings eine Erhöhung der Clearance von Carbamazepin und Lamotrigin zwischen 7 und 13 % gefunden, mit einer Erniedrigung der Plasmaspiegel, wohingegen die Clearance von Phenobarbital und Phenytoin gesenkt wurde. Beide Interaktionen sind jedoch nicht von klinischer Relevanz. Es ist jedoch zu beachten, dass Phenytoin eine nicht-lineare Pharmakokinetik besitzt und die Plasmakonzentrationen daher stärker als im Modell vorhergesagt steigen können.

Cytochrom P450-Enzyminduktoren wie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Vigabatrin und Primidon können die Plasmakonzentration von Rufinamid um bis zu 46 % senken. Natriumvalproat hingegen führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rufinamid, vor allem bei Patienten mit einem geringeren Körpergewicht. Eine Anpassung der Rufinamiddosis ist zu überlegen.

Rufinamid induziert geringfügig bis mäßig CYP3A4, dadurch ist eine Reduktion der Plasmaspiegel von Substanzen möglich, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, wie z. B. hormonelle Kontrazeptiva. Aus diesem Grund sollte neben einer hormonellen Kontrazeption eine zusätzliche sichere und effektive Methode der Empfängnisverhütung angewendet werden.

Außerdem sollte bei deutlicher Veränderung der Rufinamiddosis eine sorgfältige Überwachung der Patienten erfolgen und eventuell eine Dosisanpassung gleichzeitig angewendeter Arzneimittel, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erfolgen.

In tierexperimentellen Studien konnte keine teratogene Wirkung gezeigt werden, jedoch eine Fetotoxizität bei Toxizität für die Mutter.

### Zulassungsstudie

Die aktuelle Zulassung von Rufinamid in Europa beruht auf der von März 1998 bis September 2000 durchgeführten multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Studie 022: In dieser Studie wurde Rufinamid mit einer Dosis von 45 mg/kg/Tag mit Placebo verglichen. Die Stichprobe umfasste Patienten im Alter zwischen 4 und 30 Jahren, von denen ¾ unter 17 Jahre alt waren. Alle Patienten hatten Lennox-Gastaut-Syndrom, das nicht gemildert werden konnte, obwohl sie mindestens 4 Wochen lang kontinuierlich mit bis zu 3 anderen antiepileptischen Arzneimitteln behandelt worden waren. Insgesamt wurden 138 Patienten in die Studie eingeschlossen, 74 Patienten erhielten Rufinamid, 64 Patienten Placebo. Nach einer prospektiven Ausgangsphase, die 28 Tage dauerte, folgte die Titration über 14 Tage mit einer Startdosis von 10 mg/kg/Tag, gesteigert innerhalb dieser 2 Wochen bis zu einer Maximaldosis von 45 mg/kg/Tag. Während der Erhaltungphase erhielten die Patienten das Medikament

2× täglich in einer stabilen Dosis für insgesamt 70 Tage. Im Anschluss an die doppelblinde Phase war es den Patienten möglich, an einer offenen Verlängerungsphase teilzunehmen (insgesamt 124 Patienten).

Rufinamid erwies sich signifikant wirksamer als Placebo, bei allen mit LGS-assoziierten Anfällen und besonders bei Sturzanfällen, in Bezug auf Anfallsfrequenz pro 28 Tage, als auch auf die Responderrate. Rufinamid reduzierte auch die Frequenz von Absenzen signifikant stärker als Placebo. Auch die globale Bewertung des Anfallsschweregrades durch Eltern bzw. Erziehungsberechtigte zeigte, dass mehr Patienten unter Rufinamid als unter Placebo eine Verbesserung des Anfallsschweregrades hatten.

### Expositionsdaten

Im Rahmen diverser Studien erhielten insgesamt 188 gesunde Freiwillige sowie mehr als 1900 erwachsene und pädiatrische Patienten mit unterschiedlichen Epilepsieformen Rufinamid, davon 138 Kinder und Erwachsene in der Studie 022. Die Gesamt-Rufinamidexposition betrug 2553 Patientenjahre mit einer Expositionsdauer zwischen unter einem Monat und mehr als 4 Jahren.

### Verträglichkeitsprofil

Rufinamid wurde allgemein gut vertragen. Häufigste unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom waren Schläfrigkeit mit 24,3 % sowie Erbrechen mit 21,6 %. Psychiatrische inkl. kognitive unerwünschte Ereignisse traten bei den Studienteilnehmern mit Rufinamid seltener auf als mit Placebo.

8,2 % der mit Rufinamid behandelten Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab – in erster Linie wegen Hautausschlag und Erbrechen (Tab. 1).

**Tabelle 1:** Indikation schwerer Ereignisse. Mod. nach [Glaser TA, Kluger G, Sachdeo R, et al. Efficacy and safety of rufinamide adjunctive therapy in patients with Lennox-Gastaut-Syndrome (LGS): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel trial. 59<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Washington 2005].

	Rufinamid		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Gesamtpatientenzahl	74	64		
Schweres Ereignis	60	(81,1)	52	(81,3)
Schläfrigkeit	18	(24,3)	8	(12,5)
Erbrechen	16	(21,6)	4	(6,3)
Verminderter Appetit	7	(9,5)	3	(4,7)
Nasopharyngitis	7	(9,5)	2	(3,1)
Hautausschlag	5	(6,8)	1	(1,6)
Ataxie	4	(5,4)	0	
Epistaxis	3	(4,1)	0	
Nystagmus	3	(4,1)	0	
Staus epilepticus	3	(4,1)	0	

Patientenjahre bei Aufnahme: 16,04 bei Rufinamid und 14,19 bei Placebo. Anzahl der Patienten mit schweren Ereignissen mit Inzidenz in der Rufinamid- > 3 % und > als in der Placebogruppe.

**Tabelle 2:** A. Titration von Inovelon® bei Patienten, die kein Valproat nehmen. B. Titration von Inovelon® bei Patienten, die Valproat nehmen [Quelle: Aktuelle Produktinformation, Stand: 8.4.2008. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/inovelon/H-660-PI-de.pdf>]

**A: Titration von Inovelon® bei Patienten, die kein Valproat nehmen**

	< 30,0 kg	30,1–50,0 kg	50,1–70,0 kg	> 70,0 kg
Tag 1	200 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Tag 3	400 mg	800 mg	800 mg	800 mg
Tag 5	600 mg	1200 mg	1200 mg	1200 mg
Tag 7	800 mg	1600 mg	1600 mg	1600 mg
Tag 9	1000 mg*	1800 mg*	2000 mg	2000 mg
Tag 11			2400 mg*	2400 mg
Tag 13				2800 mg
Tag 15				3200 mg*

**B: Titration von Inovelon® bei Patienten, die Valproat nehmen**

	< 30,0 kg	30,1–50,0 kg	50,1–70,0 kg	> 70,0 kg
Tag 1	200 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Tag 3	400 mg	800 mg	800 mg	800 mg
Tag 5	600 mg*	1200 mg	1200 mg	1200 mg
Tag 7		1600 mg	1600 mg	1600 mg
Tag 9		1800 mg*	2000 mg	2000 mg
Tag 11			2400 mg*	2400 mg
Tag 13				2800 mg
Tag 15				3200 mg*

\* Maximal empfohlene Dosis (mg/Tag); maximal geprüfte Dosis siehe Fachinformation

Unter der Behandlung mit Rufinamid ist ein schwerwiegendes Überempfindlichkeitssyndrom aufgetreten. Typischerweise zeigten die Patienten Fieber und Hautausschlag mit Beteiligung auch anderer Organe, gekennzeichnet durch Lymphadenopathie, Anomalie bei Leberfunktionstest und Hämaturie. Wird diese Reaktion vermutet, muss Rufinamid abgesetzt werden.

Alle Patienten, die unter Rufinamidbehandlung ein Exanthem entwickeln, müssen daher engmaschig überwacht werden.

### Anwendung und Dosierung

Rufinamid (Inovelon®) ist zugelassen zur medikamentösen Zusatztherapie von Anfällen bei Lennox-Gastaut-Syn-

drom bei Patienten ab dem 4. Lebensjahr. Die Behandlung muss durch einen in der Epilepsiebehandlung erfahrenen Neuropädiater oder Neurologen eingeleitet werden. Inovelon® ist als Tablette mit Bruchrille zu 200 und 400 mg erhältlich. Inovelon® soll vorzugsweise mit der Nahrung 2× täglich mit etwas Wasser aufgenommen werden, ist es dem Patienten nicht möglich, die Tablette zu schlucken, so ist auch ein Zerstoßen und Auflösen der Tabletten in Wasser möglich.

Da Rufinamid nicht an Patienten mit Leberinsuffizienz untersucht worden ist, ist die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen. Die Titration und Enddosis von Rufinamid ist abhängig davon, ob gleichzeitig ein Valproinsäurepräparat verabreicht wird oder nicht.

Die Produktmonographie von Inovelon® sieht für Patienten unter 30 kg, die kein Valproat einnehmen, eine Titrierung in 200-mg-Schritten alle 2 Tage bis zu einer Maximaldosis von 1000 mg vor; für Patienten, die Valproat nehmen, ist die Zieldosis 600 mg. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass eine Titrierung in langsameren Schritten die Nebenwirkungen verringert.

Rufinamid sollte schrittweise abgesetzt werden. In klinischen Studien erfolgt ein Absetzen durch Dosisreduktion alle 2 Tage um ca. 25 %. Im Falle einer oder mehrerer ausgelassener Dosen ist eine individuelle klinische Beurteilung durch den behandelnden Arzt notwendig (Tab. 2).

### Weiterführende Literatur:

1. Arroyo S. Rufinamide. *Neurother* 2007; 4: 155–62.
2. Produktinformation, Stand 08.04.2008. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/inovelon/H-660-PI-de.pdf>.
3. Glauser TA, Kluger G, Sachdeo R, et al. Efficacy and safety of rufinamide adjunctive therapy in patients with Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel trial. 59<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Washington 2005.
4. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the 5<sup>th</sup> Eilat conference (EILAT V). *Epilepsy Res* 2001; 43: 11–58.
5. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the 4<sup>th</sup> Eilat conference (EILAT IV). *Epilepsy Res* 1999; 34: 1–41.
6. Aldenkamp AP, Alpherts WCJ. The effect of the new antiepileptic drug rufinamide on cognitive functions. *Epilepsia* 2006; 47: 1153–9.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)