

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



## Trobalt® (Retigabin)

### Indikation

Trobalt® ist angezeigt als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.

### Bewertung

**Retigabin kann als Zusatztherapie (add-on) die Häufigkeit fokaler Krampfanfälle reduzieren. Seine Wirksamkeit ist in höherer Dosierung (900–1200 mg) mit anderen Antikonvulsiva (AED) in dieser Indikation vergleichbar. In dieser Dosierung ist die Verträglichkeit eingeschränkt. Das Risikoprofil ist im Vergleich zu anderen AED noch unzureichend bewertbar. Daher sollte Retigabin derzeit nicht in der First-line-Zusatztherapie eingesetzt werden.**

### Pharmakologie und klinische Studien

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass die Wirkung von Retigabin vorwiegend auf der Öffnung von neuronalen Kaliumkanälen beruht, auf diesem Weg zu einer Stabilisierung des Ruhemembranpotentials führt und inhibitorisch wirkt.

Für die Zulassung wurden drei doppelblinde RCT an insgesamt 1239 Patienten vorgelegt, die unter Therapie mit AED weiterhin fokale Anfälle (einfach- und/oder komplex-fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung) aufwiesen. Die Epilepsie bestand bei ihnen im Mittel seit 22 Jahren. Sie erhielten Retigabin oder Placebo als Zusatztherapie.

In zwei Phase-III-Studien wurde Retigabin 600/900 mg/d (Studie 302) bzw. 1200 mg/d (Studie 301) mit Placebo als Zusatztherapie bei Patienten verglichen, die bereits  $\geq 2$  AED ohne klinischen Nutzen erhalten hatten, 1-3 AED in stabiler Dosis einnahmen und weiterhin Anfälle hatten. Primärer Endpunkt für die EU-Zulassung war die Responderrate (prozentualer Anteil Patienten mit  $\geq 50$  % Reduktion der Häufigkeit monatlicher (= 28 Tage) fokaler Anfälle zwischen Baseline und Erhaltungstherapie). In den Studien zeigte sich gegenüber Placebo eine signifikant höhere Responderrate ( $p < 0,001$ ). Die Responderrate in Studie 301 (Intention-to-treat(ITT)-Population) lag unter Placebo bei 22,6 %, unter 1200 mg Retigabin ( $n = 119$ ) bei 55,5 %; in Studie 302 lag sie unter Placebo ( $n = 164$ ) bei 18,9 %, unter 600 mg Retigabin ( $n = 158$ ) bei 38,6 % und unter 900 mg Retigabin ( $n = 149$ ) bei 47,0 %.

In einer Phase-IIb-Studie wurde Retigabin 600/900/1200 mg/d mit Placebo als Zusatztherapie bei Patienten verglichen, die 1-2 AED in stabiler Dosis einnahmen und weiterhin Anfälle hatten. Primärer Endpunkt war die prozentuale Abnahme der Häufigkeit monatlicher fokaler Anfälle zwischen Baseline und doppelblinder (Titrations- und Erhaltungs-) Phase. Die Anfallshäufigkeit (ITT-Population  $n = 396$ ) nahm unter Placebo ( $n = 96$ ) im Median um 13,1 % (Standardabweichung [SD] 75,0; MW  $-3,3$  %) unter 600 mg Retigabin ( $n = 99$ ) um 23,4 % (SD 190,9; MW 8,6 %), unter 900 mg Retigabin ( $n = 95$ ) um 29,3 % (SD 70,4; MW  $-14,2$  %) und unter 1200 mg ( $n = 106$ ) um 35,2 % (SD 64,9; MW  $-23,6$  %) ab. Nur Dosierungen von 900 mg ( $p = 0,043$ ) und 1200 mg ( $p < 0,001$ ), nicht aber von 600 mg Retigabin ( $p = 0,199$ ) waren Placebo signifikant überlegen. Die zusätzliche Auswertung von Responderraten (zwischen Baseline und Erhaltungstherapie; ITT-Population) zeigte unter Placebo ( $n = 78$ ) eine Rate von 25,6 %, unter Retigabin 600 mg ( $n = 83$ ) von 27,7 %, unter 900 mg ( $n = 74$ ) von 40,5 % und unter 1200 mg ( $n = 68$ ) von 41,2 %. Nur Dosierungen von 1200 mg Retigabin waren einer Placebobehandlung signifikant überlegen ( $p = 0,010$ ).

Abbruchraten wegen UAWs lagen in den gepoolten Daten der Zulassungsstudien bei 10,5 % unter Placebo und dosisabhängig bei 17,4 %, 25,3 % bzw. 31,3 % unter Retigabin 600 mg, 900 mg, bzw. 1200 mg/d. Es wurden sehr wenige Patienten  $\geq 65$  Jahre eingeschlossen und erhielten Retigabin ( $n = 8$ ). Damit fehlen belastbare Daten für ein wichtiges Patientenkollektiv mit vermutlich geringerer Verträglichkeit.

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Sehr Häufig** ( $\geq 1/10$ ): Schwindel, Müdigkeit, Erschöpfung. **Häufig** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Gewichtszunahme, Appetitzunahme, Verwirrheitszustände, psychotische Störungen, Halluzinationen, Desorientierung, Angst, Amnesie, Aphasie, Koordinationsstörungen, Drehschwindel, Parästhesien, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Wortfindungs- u. Verständnisstörungen, Dysarthrie, Aufmerksamkeitsstörungen, Gangstörungen, Myoklonien, Diplopie, Verschwommensehen, Übelkeit, Obstipation, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Leberwerterhöhung, Dysurie, Harnentleerungsverzögerung, Hämaturie, Chromaturie, Asthenie, Unwohlsein, periphere Ödeme. **Gelegentlich** ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Hypokinese, Schluckstörungen, Hautausschlag, Hyperhidrosis, Harnverhalt, Nierensteine.

## Kontraindikationen, Warnhinweise

**Kontraindikation:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Warnhinweise:** Vorsicht bei Risiko für Harnverhalt, QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln, verlängertem QT-Intervall, dekompensierter Herzinsuffizienz, ventrikulärer Hypertrophie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Patienten  $\geq 65$  Jahre, Anzeichen für Suizidgedanken. Im Ärzteleitfaden zur Verordnung wird auf die Notwendigkeit hingewiesen, Patienten u. a. zu informieren über: Symptom Harnverhalt, Nebenwirkung eines verlängerten QT-Intervalls, Einhaltung der Aufdosierung, um Risiko von Halluzinationen und psychotischen Störungen zu reduzieren.

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Trobalt® (Retigabin)	
<b>Ältere Patienten</b>	Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis. Gesamttagesdosis bei Therapiebeginn: 150 mg/Tag. Aufdosierung: max. um 150 mg/Woche bis max. 900 mg/Tag.
<b>Kinder und Jugendliche</b>	Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen.
<b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b>	Mittelschwere oder schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance $< 50$ ml/min): Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis um 50 %; Gesamttagesdosis bei Therapiebeginn 150 mg, Aufdosierung um 50 mg/Woche bis max. 600 mg/Tag.
<b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>	Mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score $\geq 7$ ): Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis um 50 % (siehe eingeschränkte Nierenfunktion).
<b>Anwendung bei Schwangeren</b>	Anwendung wird nicht empfohlen; es liegen keine ausreichenden Daten vor
<b>Anwendung bei Stillenden</b>	Es ist nicht bekannt, ob Retigabin in die Muttermilch übergeht

## Dosierung und Kosten

Trobalt® (Retigabin)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1,2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3,4</sup>
Filmtabletten	600 mg: 3 x 200 mg <sup>3</sup>	2002,42
	1200 mg: 3 x 400 mg <sup>4</sup>	3279,66

Stand Lauertaxe: 15.05.2011

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>2</sup>Anfangsdosis 300 mg/Tag, Steigerung der Gesamtdosis um max. 150 mg/Woche je nach individuellem Ansprechen des Patienten bis zu einer wirksamen Erhaltungsdosis von 600–1200 mg/Tag; <sup>3</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>Kosten für Erhaltungsdosis, ohne Aufdosierung.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Trobalt®](#) vom 05.04.2011