

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cannabidiol (Epidyolex[®])

GW Pharmaceuticals plc

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.10.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	17
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	18
2.4 Referenzliste für Modul 2	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet	7
Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zugelassenen Wirkstoffe.....	12
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	18

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AED	Antikonvulsivum (<i>Antiepileptic Drug</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
CBD	Cannabidiol
CB-Rezeptor	Cannabinoid-Rezeptor
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DS	Dravet-Syndrom
ECS	Endocannabinoid-System
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
GABA	<i>Gamma-Aminobutyric Acid</i> (γ -Aminobuttersäure)
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
MEA	Multi-Elektroden-Arrays
MHD	10-OH-Oxcarbazepin
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
nmol	Nanomol
PEMA	Phenylethylmalonamid
PZN	Pharmazentralnummer
SMEI	Schwere Infantile Myoklonusepilepsie (Dravet-Syndrom)
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
THC	Delta (9)-Tetrahydrocannabinol
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cannabidiol
Handelsname:	Epidyolex [®]
ATC-Code:	N03AX24

Hinweis: Im Dossier wird durchgängig der Handelsname Epidyolex[®] verwendet: Die hoch gereinigte pharmazeutische Formulierung enthält als aktiven Inhaltsstoff >98 % Cannabidiol, 1,5 % andere Cannabinoide und weniger als 0,1 % Delta-9-Tetrahydrocannabinol.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15609907	EU/1/19/1389/001	100 mg/ml	100 ml orale Lösung

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wie bei vielen antiepileptischen Medikamenten ist der genaue Wirkungsmechanismus von Epidyolex mit dem Wirkstoff Cannabidiol (CBD) bislang ungeklärt. In präklinische Studien zeigt Epidyolex einen neuartigen multimodalen Wirkmechanismus der auf eine Reihe von synaptischen Rezeptoren und Ionenkanäle wirken könnte, ohne die für andere Antiepileptika typischen Wirkungen auf Natriumkanäle zu zeigen.[1, 2]

Bei Labormodellen reduziert Epidyolex die neuronale Erregbarkeit sowie Entzündungsprozesse durch die Modulation intrazellulären Kalziums über den GPR55 Rezeptor, Aktivierung und rasche Desensibilisierung von TRPV1 Ionenkanälen und Modulierung des Adenosin-Signalwegs durch die Inhibition des ENT-1 Transporters.[3-5]

Der antikonvulsive Effekt von Epidyolex könnte auch durch die Inhibition der Adenosin-Wiederaufnahme und Modulierung der intrazellulären Kalziumkonzentration bewirkt werden.[6, 7] Obwohl Epidyolex zu der molekularen Klasse der Cannabinoide gehört, hat es in klinisch relevanten Konzentrationen keine aktivierende oder inhibierende Wirkung auf die CB1- und CB2-Rezeptoren.[3, 8] Epidyolex enthält lediglich Spuren von THC in einer Konzentration von 0,1 %.

Die Gabe von Epidyolex allein oder in Kombination mit anderen Antiepileptika reduzierte die epileptischen Anfälle in einer Reihe von Tiermodellen. Die antiepileptische Wirkung von Epidyolex wurde in einer Reihe von Tiermodellen *in vitro* und *in vivo* untersucht. *In vitro* wurden die 4-Aminopyridin (4-AP) und Magnesium (MG2+) freien Modelle epileptiformer Aktivität benutzt, um den Effekt von Epidyolex auf Rattenhippocampuschnitte mittels eines Multi-Elektroden-Arrays (MEA) zu untersuchen.

In vivo wurden elektrisch, audiogenisch oder chemisch induzierte Epilepsiemodelle in Ratten und Mäusen benutzt. Mäuse wurden im maximalen Elektroschock bzw. im audiogenen Modell akuter generalisierter Epilepsie vor und nach intraperitonealer Gabe von Epidyolex untersucht. Epidyolex wurde auch bei Pentylenetetrazol-induzierten, generalisierten epileptischen Anfällen oder partiellen Anfällen untersucht, die durch Pilocarpin oder Penizillin ausgelöst wurden. In allen Fällen erzielte reines Epidyolex einen signifikanten Effekt. Der antiepileptische Effekt zeigte sich auch in Kombination mit anderen Antiepileptika in den beschriebenen Modellen chemisch induzierter partieller oder

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

generalisierter Epilepsie. Epidyolex konnte auch das Überleben und Wohlergehen des *SCN1A*-/- Mausmodells verbessern, dessen Phänotyp mit Dravet-Syndrom assoziiert ist.[3]

Zusammenfassend kann man sagen, dass Epidyolex das erste von der EMA zugelassene Cannabidiol-Medikament ist, das zusammen mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet wird.[3] Es hat in vitro und in vivo signifikante antikonvulsive Effekte. Der genaue Wirkungsmechanismus von Epidyolex ist jedoch ungeklärt.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Epidyolex hat keinen vorherrschenden Natriumkanalblockierungseffekt und weist daher nicht die typischen Wirkungen auf Natriumkanäle anderer AEDs auf.[1],[2] Dies ist von Bedeutung, da viele der vorhandenen AEDs (einschließlich Lamotrigin, Topiramat, Rufinamid, Lacosamid, Zonisamid) zumindest teilweise über die Natriumkanalinhibierung wirken [9-13], und diese Mittel sollten etwa bei DS-Patienten vermieden werden, da sie Krampfanfälle verschlimmern können.[2, 14]

Zugelassene Wirkstoffe

Wirkstoffe, deren Anwendungsgebiet die Behandlung „epileptischer Anfälle“ umfasst (d.h. ICD-10: G.40.XX), werden in der folgenden Tabelle – in alphabetischer Reihenfolge – dargestellt.

Tabelle 2-3: Zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet

ATC-Code	Wirkstoff	Ausgewählte Handelsname(n)	Anwendungsgebiet
N03AX23	Brivaracetam	Briviact	„... wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.“[15]
N03AF01	Carbamazepin	Carba-retard Carbabetta Carbadura	„Zur Behandlung von: • Epilepsien: - Einfache partielle Anfälle (fokale Anfälle) - Komplexe partielle Anfälle (psychomotorische Anfälle) - Grand mal, insbesondere fokaler Genese (Schlaf-Grand mal, diffuses Grand mal)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

		Carbaflux Carbagamma Carbamazepin Finlepsin Tegretal Timonil	- gemischte Epilepsieformen [...]“[16]
N05BA09	Clobazam	Epaclob Frisium	„[...] Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren.“ [17]
N03AE01	Clonazepam	Anteplepsin Clonazepam Rivotril	„... ist vor allem als Zusatztherapie oder in Fällen von Nichtansprechen auf andere Arzneimittel zur Behandlung der meisten Formen der Epilepsie, insbesondere von Absencen, inklusive atypischen Absencen, Lennox-Gastaut-Syndrom sowie myoklonischen und atonischen Anfällen indiziert. Bei infantilen Krampfanfällen (inklusive des West-Syndroms) und tonisch-klonischen Anfällen ist Rivotril ausschließlich als Zusatztherapie oder bei Nichtansprechen auf andere Arzneimittel indiziert.“[18]
N03AF04	Eslicarbazepin	Zebinix	„...ist indiziert als: • Monotherapie zur Behandlung partieller epileptischer Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie; • Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung“[19]
N03AD01	Ethosuximid	Ethosuximid- neuraxpharm	„- Pyknoleptische Absencen sowie komplexe und atypische Absencen - Myoklonisch-astatisches Petit-mal und myoklonische Anfälle des Jugendlichen (Impulsiv-Petit-mal), wenn andere Arzneimittel nicht wirksam waren und/oder nicht vertragen wurden.“[20]
N03AX10	Felbamat	Taloxa	„... ist kein Mittel der ersten Wahl zur Therapie von Epilepsien. [...] 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.“[21]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

N03AX12	Gabapentin	Gabagamma GabaLiquid Gabapentin Gabax Neurontin	„... ist als Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ... ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert.“[22]
N03AX31	Kaliumbromid	DIBRO-BE mono	„Primär und sekundär generalisierte tonischklonische Anfälle bei frühkindlicher Grandmal-Epilepsie und schwere myoklonische Syndrome im Kindesalter. ... ist insbesondere dann indiziert, wenn andere Antiepileptika nicht oder alleine nicht ausreichend wirksam sind.“[23]
N03AX18	Lacosamid	Lackepila Lacosamid Lacosigil Lendenuz Seizpat Vimpat	„... ist indiziert zur Monotherapie und Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.“ [13]
N03AX09	Lamotrigin	Lamictal Lamo Lamotrigin	<u>„Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren</u> • Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle • Anfälle in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. Lamotrigin Sandoz wird als Zusatztherapie gegeben, kann aber auch als initiales Antiepileptikum angewendet werden, um damit die Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms zu beginnen. <u>Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren</u> • Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle sowie bei Anfällen in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. • Monotherapie typischer Absencen.“[9]
N03AX14	Levetiracetam	Keppra Kevesy Levetan Levetik	„... ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert. ... ist indiziert zur Zusatzbehandlung • partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

		Levetiracetam Levetiragamma Matever	Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie. • myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie. • primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.“[24]
N03AD03	Mesuximid	Petinutin	„Bei Petit Mal im Rahmen gemischter Epilepsien Bei Absencen, deren Behandlung mit anderen Antiepileptika nicht zum gewünschten Erfolg geführt hat.“[25]
N03AF02	Oxcarbazepin	Timox Trileptal	„Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.“[26]
N03AX22	Perampanel	Fycompa	„... wird angewendet als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Epilepsie. ...wird angewendet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie“[27]
N03AA02	Phenobarbital	Phenobarbital Luminal	„Verschiedene Formen der Epilepsie (Grand mal, Impulsiv-Petit-mal); Grand mal-Schutz bei Petit mal-Anfällen im Kindesalter. [...] Epilepsie, Status epilepticus, Narkosevorbereitung.“[28]
N03AB02	Phenytoin	Phenytoin Zentropil	„Fokal eingeleitete generalisierende und generalisierte tonisch-klonische Anfälle (Grand mal) sowie einfache (z. B. Jackson-Anfälle) und komplexe Partialanfälle (z. B. Temporallappenanfälle). Prophylaxe von Krampfanfällen, z. B. bei neurochirurgischen Eingriffen.“[29]
N03AX16	Pregabalin	Algecía Lyrica Pregabador Pregabalin Pregabin Pregagamma	„wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter“[30]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

		PregaTab Prilona	
N03AA03	Primidon	Liskantin	„• Epileptische Anfälle, besonders Grand-mal-Anfälle, fokale Anfälle (Jackson-Anfälle, Adversivkrämpfe, psychomotorische Anfälle u. a.), myoklonische Anfälle des Jugendalters (Impulsiv-Petit-mal). • Bei Absencen und anderen kindlichen Petit-mal-Epilepsien ist Primidon bei entsprechenden EEG-Anzeichen als Grandmal-Prophylaxe indiziert.“[31]
N03AF03	Rufinamid	Inovelon	„... ist angezeigt als Zusatztherapie zur Behandlung von Anfällen bei Lennox-Gastaut-Syndrom bei Patienten ab 4 Jahren.“[12]
N03AX17	Stiripentol	Diacomit	„Diacomit ist indiziert als Zusatztherapie für die Anwendung in Verbindung mit Clobazam und Valproat bei refraktären generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten mit schwerer myoklonischer Epilepsie im Kindesalter (SMEL, Dravet-Syndrom), deren Anfälle mit Clobazam und Valproat nicht angemessen kontrolliert werden können.“[32]
N03AX03	Sultiam	Ospolot Sultiam-neuraxpharm	„Dieses Arzneimittel wird angewendet zur Alternativ-Behandlung der Rolando-Epilepsie, wenn die Behandlung mit anderen Antiepileptika nicht die gewünschte Wirkung gezeigt hat.“[33]
N03AX11	Topiramat	Topamac Topamax Topiramat	„Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundär generalisierten Anfällen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zur Behandlung von Anfällen, die mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom assoziiert sind.“[10]
N03AG01	Valproinsäure	Ergenyl Valpro Valproat	„Zur Behandlung von: – generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen, – fokalen und sekundär generalisierten Anfällen“[34]
N03AG04	Vigabatrin	Sabril	„In Kombination mit anderen Antiepileptika zur Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen alle anderen adäquaten Arzneimittelkombinationen nicht ausreichend wirksam waren oder nicht vertragen wurden. Als Monotherapie zur Behandlung infantiler

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

			Spasmen (West-Syndrom).“ [35]
N03AX15	Zonisamid	Desizon Zonegran Zonisa Zonisamid	„... ist indiziert als: • Monotherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie • Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren“[11]

Retigabin und Gabitril werden in Deutschland derzeit nicht mehr vertrieben und sind daher in obiger Liste nicht enthalten.

Epidyolex (GW-CBD-OS) ist in Kombination mit Clobazam für die Therapie von epileptischen Anfällen im Rahmen des schwer behandelbaren Lennox-Gastaut-Syndroms und Dravet-Syndroms zugelassen. Gemäß Fachinformation wird Epidyolex „zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet.“[3]

Wirkmechanismen

Die anti-epileptische Wirkung von Epidyolex beruht auf der Reduktion der neuronalen Erregbarkeit durch Modulation intrazellulären Calciums wie im Abschnitt 2.1.2 geschildert. Der Wirkmechanismus von Epidyolex unterscheidet sich damit vom Wirkmechanismus anderer im – weiteren – Anwendungsgebiet „epileptischer Anfälle“ zugelassener Wirkstoffe, die im Folgenden substanzspezifisch erläutert werden.

In der folgenden Tabelle werden die genauen Wirkmechanismen der einzelnen zugelassenen Substanzen anhand der Beschreibung aus den jeweiligen Fachinformationen – in alphabetischer Reihenfolge geordnet – dargestellt.

Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zugelassenen Wirkstoffe

Wirkstoff	Wirkmechanismus
Brivaracetam	„Brivaracetam zeigt eine hohe und selektive Affinität für das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A), ein Transmembranglykoprotein, das auf präsynaptischer Ebene in Neuronen und endokrinen Zellen gefunden wird. Obwohl die genaue Rolle dieses Proteins noch geklärt werden muss, wurde gezeigt, dass es die Exozytose von Neurotransmittern moduliert. Die Bindung an SV2A wird für den primären antikonvulsiven Wirkmechanismus von Brivaracetam gehalten“[15]
Carbamazepin	„Pharmakotherapeutische Gruppe: Carbamazepin ist ein Dibenzoazepin-Derivat. Pharmakologisch hat es Gemeinsamkeiten mit Phenytoin. Der Wirkungsmechanismus ist bislang nicht geklärt. Ähnlich wie Phenytoin hemmt Carbamazepin die synaptische

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Übertragung und reduziert dadurch die Fortleitung von konvulsiven Entladungen. In höheren Konzentrationen verursacht Carbamazepin eine Herabsetzung der posttetanischen Potenzierung.“[16]
Clobazam	„In experimentellen Modellen mit verschiedenen Tierspezies zeigt Clobazam eine deutlich ausgeprägte tranquilisierende, anxiolytische und aggressolytische Wirkung. In therapeutisch relevanten Dosen tritt die tranquilisierende Wirkung ohne Beeinträchtigung der Motorik auf.“ [17]
Clonazepam	„Der Wirkungsmechanismus besteht in der Verstärkung der im ZNS natürlicherweise vor handenen Hemm-Mechanismen, an denen der Neurotransmitter GABA (γ -Aminobuttersäure) beteiligt ist. Darüber hinaus zeigen tierexperimentelle Daten eine Wirkung von Clonazepam auf Serotonin. Tierexperimentelle Daten sowie elektroenzephalographische Untersuchungen beim Menschen eigen, dass Clonazepam rasch verschiedene Arten paroxysmaler Aktivitäten dämpft, einschließlich die Spitze-Wellen-Entladung bei Absencen (Petit mal), die langsame Spitze-Welle, die generalisierte Spitze-Welle, Spitzen mit temporaler und anderer Lokalisation sowie unregelmäßige Spitzen und Wellen.“[18]
Eslicarbazepin	„Der genaue Wirkmechanismus von Eslicarbazepinacetat ist nicht bekannt. Allerdings zeigen <i>in vitro</i> elektrophysiologische Studien, dass Eslicarbazepinacetat und seine Metaboliten den inaktiven Zustand der spannungsgesteuerten Natriumkanäle stabilisiert, deren Rückführung in den aktiven Zustand unterbindet und dadurch das wiederholte neuronale Auslösen verhindert.“[19]
Ethosuximid	„Ethosuximid ist ein Antiepileptikum aus der Klasse der Succinimide, das anscheinend multiple Wirkmechanismen hat. Die Aktivität von Ethosuximid bei Absencen-Epilepsien scheint hauptsächlich auf der Inhibierung der T-Typ Kalziumkanäle im Thalamus zu beruhen.“[20]
Felbamat	„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 Elektroschock versuch bei Mäusen als auch beim subkutanen Pentylentetrazol-Krampf test 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.“ [21]
Gabapentin	„Wirkmechanismus Gabapentin tritt leicht ins Gehirn über und verhindert Anfälle in einer Reihe von Epilepsie- Tiermodellen. Gabapentin weist keine Affinität für den GABAA- oder GABAB-Rezeptor auf und es hat keinen Einfluss auf die Metabolisierung von GABA. Es bindet nicht an andere Neurotransmitterrezeptoren im Gehirn und es interagiert nicht mit Natriumkanälen. Gabapentin bindet mit hoher Affinität an die $\alpha 2\delta$ (Alpha-2-delta)- Untereinheit von spannungsabhängigen Calciumkanälen und es wird angenommen, dass die Bindung an die $\alpha 2\delta$ -Untereinheit an den Wirkungen von Gabapentin gegen Anfälle bei Tieren beteiligt sein könnte. Ein breit angelegtes Screening ergab keine Hinweise auf weitere Zielstrukturen des Wirkstoffs neben $\alpha 2\delta$. In verschiedenen präklinischen Modellen wurden Hinweise erhalten, dass die pharmakologische Aktivität von Gabapentin durch Bindung an $\alpha 2\delta$ über eine Verringerung der Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter in Bereichen des

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Zentralnervensystems vermittelt wird. Eine solche Aktivität könnte die Grundlage der Aktivität von Gabapentin gegen Anfälle sein. Die Bedeutung dieser Wirkungen von Gabapentin für die antikonvulsiven Wirkungen beim Menschen muss noch geklärt werden.“[22]
Kaliumbromid	„Der genaue antiepileptische Wirkmechanismus von Bromid ist nicht bekannt. Neuere Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, dass Bromid eine dosisabhängige stabilisierende Wirkung auf die Nervenzellmembran ausübt.“[23]
Lacosamid	„Der Wirkstoff Lacosamid (R-2-Acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamid) ist eine funktionalisierte Aminosäure. Der genaue Wirkmechanismus, über den Lacosamid seine antiepileptische Wirkung beim Menschen ausübt, muss noch vollständig aufgeklärt werden. In-vitro-Studien zur Elektrophysiologie haben gezeigt, dass Lacosamid selektiv die langsame Inaktivierung der spannungsabhängigen Natriumkanäle verstärkt und dadurch zur Stabilisierung hypererregbarer Neuronalmembranen beiträgt.“[13]
Lamotrigin	„Die Ergebnisse pharmakologischer Studien deuten darauf hin, dass Lamotrigin ein aktions- und spannungsabhängiger Blocker der spannungsgesteuerten Natriumkanäle ist. Es hemmt die anhaltenden repetitiven Entladungen der Neurone und die Freisetzung von Glutamat (der Neurotransmitter, der bei der Erzeugung epileptischer Anfälle eine Schlüsselrolle spielt). Diese Wirkungen tragen wahrscheinlich zu den antikonvulsiven Eigenschaften von Lamotrigin bei.“[9]
Levetiracetam	„Der Wirkmechanismus von Levetiracetam muss noch vollständig aufgeklärt werden. <i>In vitro</i> und <i>in vivo</i> Experimente deuten darauf hin, dass Levetiracetam grundlegende Zellfunktionen und die normale Neurotransmission nicht verändert. <i>In vitro</i> Studien zeigen, dass Levetiracetam die intraneuronalen Ca ²⁺ -Spiegel beeinflusst, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte Ca ²⁺ -Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von Ca ²⁺ aus intraneuronalen Speichern vermindert wird. Weiterhin kehrt es partiell die Reduktion der GABA- und Glycinegesteuerten Ströme um, die durch Zink und β -Carboline induziert wird.“[24]
Mesuximid	„Mesuximid ist ein racemisches Antiepileptikum aus der Gruppe der Succinimide, dessen Wirkungsmechanismus noch nicht geklärt ist. Es wirkt wahrscheinlich durch selektive Beeinflussung der entsprechenden Bereiche im Gehirn (motorische Kortexregionen), indem es die Reaktionsschwelle im Zentralnervensystem gegenüber krampfauslösenden Reizen erhöht. Es setzt die Anfallsbereitschaft herab und reduziert die Zahl der Anfälle.“[25]
Oxcarbazepin	„Die pharmakologische Aktivität von Oxcarbazepin beruht hauptsächlich auf dem Metaboliten MHD (siehe Abschnitt 5.2). Es wird angenommen, dass der Wirkungsmechanismus von Oxcarbazepin und MHD hauptsächlich auf einer Blockade spannungsabhängiger Natrium-Kanäle beruht, was zu einer Stabilisierung übererregter Nervenmembranen, einer Hemmung repetitiver neuronaler Entladung und einer Verminderung der Ausbreitung von synaptischen Impulsen führt. Zusätzlich kann auch eine erhöhte Durchlässigkeit der Zellmembran für Kalium und eine Modulation der spannungsaktivierten Kalziumkanäle zu der antikonvulsiven Wirkung beitragen. Es wurden keine signifikanten Wechselwirkungen mit Neurotransmitter- oder Modulatorbindungsstellen im Gehirn beobachtet. Oxcarbazepin und sein aktiver Metabolit (MHD) sind im Tierexperiment stark wirksame Antikonvulsiva.“[26]
Perampanel	„Perampanel ist der erste Vertreter der Wirkstoffklasse der selektiven, nicht-kompetitiven Antagonisten des ionotropen AMPA (α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure)-Glutamat-Rezeptors an postsynaptischen Neuronen. Glutamat ist

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>der primäre exzitatorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem und soll bei einer Reihe neurologischer Erkrankungen, die auf einer übermäßigen neuronalen Erregung beruhen, eine Rolle spielen. Es wird angenommen, dass die Aktivierung von AMPA-Rezeptoren durch Glutamat für einen Großteil der schnellen exzitatorischen synaptischen Signalübertragung im Gehirn verantwortlich ist. In In-vitro-Studien konkurrierte Perampanel nicht mit AMPA um die Bindung am AMPA-Rezeptor, jedoch wurde Perampanel von nicht-kompetitiven AMPA-Rezeptor-Antagonisten aus den Bindungsstellen verdrängt, was darauf schließen lässt, dass Perampanel ein nicht-kompetitiver AMPA-Rezeptor-Antagonist ist. In vitro hemmte Perampanel den AMPA-induzierten (jedoch nicht den NMDA-induzierten) Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration. In vivo verlängerte Perampanel die Anfallslatenz in einem Modell AMPA-induzierter Krampfanfälle signifikant. Der genaue Mechanismus, über den Perampanel seine antiepileptischen Wirkungen beim Menschen entfaltet, bleibt noch vollständig aufzuklären.“[27]</p>
Phenobarbital	<p>„Der Wirkmechanismus der Barbiturate ist noch nicht vollständig bekannt. Es wird eine Verstärkung der GABA-vermittelten Hemmung der synaptischen Übertragung durch Angriff am GABA-Rezeptor-Chloridkanal-Komplex angenommen. Daneben unterdrücken Barbiturate präsynaptisch die Freisetzung exzitatorischer Transmitter und hemmen – vor allem in höherer Konzentration – die Entladung der Nervenzellen. Synchrone Entladungen werden stärker gehemmt als Einzelimpulse, was für die antikonvulsiven Eigenschaften von Bedeutung ist. Es wird diskutiert, dass Barbiturate postsynaptisch Glutamat-Rezeptorkanäle inhibieren. Die Unterdrückung der ZNS-Aktivität ist dosisabhängig. Mit ansteigender Dosis wird aus der hemmenden eine hypnotische und narkotische Wirkung. Daneben besitzt Phenobarbital eine ausgeprägte antikonvulsive Wirkung.“[28]</p>
Phenytoin	<p>„Phenytoin (5,5-Diphenylhydantoin) ist ein Antiepileptikum, das eine hyperpolarisierende Wirkung auf erregbare Membranen besitzt und über Verstärkung inhibitorischer Impulsaktivität wirken soll. Phenytoin beeinflusst die Erregungsbildung und -ausbreitung im Herzen.“[29]</p>
Pregabalin	<p>„Der Wirkstoff Pregabalin ist ein Gamma-Aminobuttersäure-Analagon mit der chemischen Bezeichnung (S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexan-Säure. Pregabalin bindet an eine auxiliäre Untereinheit ($\alpha 2$-δ-Protein) von spannungsabhängigen Calciumkanälen im ZNS.“[30]</p>
Primidon	<p>„Primidon ist ein Desoxybarbiturat und besitzt wie seine Metaboliten Phenobarbital und Phenylethylmalonamid (PEMA) antikonvulsive Wirkungen. Der Wirkungsmechanismus der antikonvulsiven Eigenwirkung ist noch nicht vollständig geklärt; es wird eine Hyperpolarisation der Membranen angenommen. Neurophysiologisch hat Primidon – im Gegensatz zu Phenobarbital – keinen Effekt auf die postsynaptische Wirkung/postsynaptische Hemmung von GABA. Neurochemisch verändert Primidon die Gehirnkonzentration und den Stoffwechsel von GABA nicht.“[31]</p>
Rufinamid	<p>„Rufinamid moduliert die Aktivität von Natriumkanälen und verlängert deren inaktivierten Zustand. Rufinamid ist in einer Reihe von Tiermodellen der Epilepsie wirksam“[12]</p>
Stiripentol	<p>„Im Tiermodell antagonisiert Stiripentol durch Elektroschocks, Pentetrazol und Bicucullin induzierte Anfälle. Im Nagetiermodell scheint Stiripentol die Konzentration von Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) - dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im Säugetiergehirn - zu erhöhen. Das könnte durch Hemmung der</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	synaptischen Aufnahme von GABA und/oder Hemmung der GABA-Transaminase erfolgen. Es wurde auch aufgezeigt, dass Stiripentol die GABA-A-Rezeptor-vermittelte Transmission im unreifen Rattenhippocampus verstärkt und die durchschnittliche Öffnungsdauer (aber nicht die Häufigkeit) der GABA-A-Rezeptor-Chloridionenkanäle durch einen Barbiturat-ähnlichen Mechanismus erhöht. Stiripentol potenziert die Wirksamkeit anderer Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Natriumvalproat, Phenytoin, Phenobarbital und vieler Benzodiazepine aufgrund pharmakokinetischer Wechselwirkungen. Die zweite Wirkung des Stiripentols beruht hauptsächlich auf der metabolischen Hemmung mehrerer Isoenzyme, insbesondere CYP450 3A4 und 2C19, die am hepatischen Metabolismus anderer antiepileptisch wirkender Arzneimittelbeteiligt sind.“[32]
Sultiam	„Sultiam gehört zur Gruppe der Carboanhydrase- Hemmer und zeigt eine antikonvulsive Wirkung im Elektrokrampf test (Ratte und Maus) und im Krampf test mit Pentamethylentetrazol (Maus).“[33]
Topiramamat	„Topiramamat ist als sulfamat-substituiertes Monosaccharid klassifiziert. Der genaue Mechanismus, durch den Topiramamat seine antiepileptischen und Migrane prophylaktischen Eigenschaften ausübt, ist unbekannt.“[10]
Valproinsäure	„Valproinsäure ist ein Antiepileptikum, das keine strukturelle Ähnlichkeit mit anderen antikonvulsiven Wirkstoffen zeigt. Als Wirkmechanismen von Valproinsäure werden eine Erhöhung der GABA-mediierten Inhibition durch einen präsynaptischen Effekt auf den GABA-Metabolismus und/oder eine direkte postsynaptische Wirkung auf die Ionenkanälchen der neuronalen Membran angenommen.“[34]
Vigabatrin	„Vigabatrin ist ein Antiepileptikum mit einem definierten Wirkungsmechanismus. Die Behandlung mit Vigabatrin führt zu einer Erhöhung der GABA-Konzentration (Gammaaminobuttersäure), dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im Gehirn. Ursache dafür ist, dass Vigabatrin als selektiver irreversibler Inhibitor der GABA-Transaminase, des für den GABA-Abbau verantwortlichen Enzyms, entwickelt wurde.“[35]
Zonisamid	„Der Wirkungsmechanismus von Zonisamid ist nicht vollständig geklärt. Es scheint jedoch auf spannungsabhängige Natrium und Kalziumkanäle zu wirken und unterbricht so die synchronisierte neuronale Entladung, wodurch die Ausbreitung von epileptiformen Entladungen reduziert und eine daraus folgende epileptische Aktivität unterbunden wird. Zonisamid übt zusätzlich eine modulatorische Wirkung auf die GABA-vermittelte neuronale Inhibition aus.“[11]

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<u>Dravet-Syndrom:</u> „Epidyolex wird, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet.“	ja	19.09.2019	A
<u>Lennox-Gastaut-Syndrom:</u> „Epidyolex wird, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet.“	ja	19.09.2019	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation bzw. SmPC von Epidyolex entnommen.[3]

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Abschnitt 2.1

Die allgemeinen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden der SmPC bzw. Fachinformation von Epidyolex entnommen.[3]

Die in der Indikation zugelassenen Medikamente wurden über die Arzneimittelsuche in der Datenbank PharmNet.Bund ermittelt (www.pharmnet-bund.de; Suchdatum 08/2019). Gesucht wurde nach allen Medikamenten, die eine Zulassung im Gebiet Epilepsie, Lennox-Gastaut- oder Dravet-Syndrom in Deutschland besitzen. Die Medikamente wurden nach Wirkstoffen geordnet und die entsprechenden Fachinformationen der Datenbank www.fachinfo.de bzw. durch Suche auf den Seiten der Europäischen Arzneimittelagentur (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) entnommen. Ergänzt wurde durch Suche auf den Internet-Seiten des jeweiligen Herstellers.

Die Beschreibungen zum Wirkmechanismus von Epidyolex entstammen überwiegend den bei der Europäischen Zulassungsbehörde eingereichten, einschlägigen Publikationen aus Fachzeitschriften. Ergänzt wurden diese Quellen durch eine unstrukturierte Handsuche in

Medline (PubMed). Die Beschreibungen zum Wirkmechanismus anderer zugelassener Medikamente entstammen den jeweiligen Fachinformationen.[9-13, 15-35].

Abschnitt 2.2

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, entstammen der SmPC bzw. Fachinformation von Epidyolex.[3]

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gray RA, Stott CG, Jones NA, Wright S. The Effect of Cannabidiol on Human CNS-Expressed Voltage-Gated Sodium Channels (P1.228). *Neurology*. 2017;88(16 Supplement).
2. Ziobro J, Eschbach K, Sullivan JE, Knupp KG. Current Treatment Strategies and Future Treatment Options for Dravet Syndrome. *Current treatment options in neurology*. 2018 Oct 13;20(12):52.Epub 2018/10/14.
3. GW Pharma (International) B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/Fachinformation Epidyolex [online]. 9.2019. [Aufgerufen am 02.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022728>.
4. Whalley BJ, Bazet M, Rosenberg E, Tsien R. A role of GPR55 in the antiepileptic properties of cannabidiol (CBD) (P2.277). *Neurology*. 2018;90(15 Supplement).
5. Whalley BJ, Gray RA, Stott CG, Jones NA. Antiseizure properties of cannabidiol (CBD) are attenuated in the absence of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) receptors (S53.004). *Neurology*. 2018;90(15 Supplement).
6. French JA, Koepp M, Naegelin Y, Vigeveno F, Auvin S, Rho JM, et al. Clinical studies and anti-inflammatory mechanisms of treatments. *Epilepsia*. 2017 Jul;58 Suppl 3:69-82.Epub 2017/07/05.
7. Ryan D, Drysdale AJ, Lafourcade C, Pertwee RG, Platt B. Cannabidiol targets mitochondria to regulate intracellular Ca²⁺ levels. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009 Feb 18;29(7):2053-63.Epub 2009/02/21.
8. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AV, Bazet M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2015 Oct;12(4):699-730.Epub 2015/08/13.
9. Desitin. Fachinformation Lamotrigin Desitin® 100 mg Tabletten [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010760>.
10. ratiopharm GmbH. Fachinformation Topiramamat [online]. 11.2017. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011914>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. Aliud Pharma. Fachinformation Zonisamid [online]. 4.2019. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <http://fachinformation.srz.de/pdf/aliudpharma/zonisamid25mg-50mg-100mghartkapseln.pdf>.
12. Eisai. Inovelon (Rufinamid) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 8.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010326>.
13. UCB Pharma S.A. Vimpat (Lacosamid) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 7.2018. [Aufgerufen am 08.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012885>.
14. Wirrell EC. Treatment of Dravet Syndrome. The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques. 2016 Jun;43 Suppl 3:S13-8.Epub 2016/06/07.
15. UCB Pharma S.A. Briviact (Brivaracetam) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 7.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020965>.
16. Heumann. Carbamazepin 200/400 Heumann [online]. 3.2014. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006667>.
17. Sanofi. Fachinformation Frisium (Clobazam) [online]. 3.2017. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000885>.
18. Roche. Fachinformation Rivotril (Clonazepam) [online]. 4.2019. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003091>.
19. Bial. Zebinix (Eslicarbazepin) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 5.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012031>.
20. neuraxpharm. Fachinformation Ethosuximid-neuraxpharm [online]. 8.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021789>.
21. Merck SDM. Taloxa (Felbamat) - Fachinformation [online]. 1.2018. [Aufgerufen am 01.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011806>.
22. Pfizer. Fachinformation Neurontin (Gabapentin) [online]. 5.2019. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011567>.
23. Dibropharm. Fachinformation DIBRO-Be mono (Kaliumbromid) [online]. 2.2015. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007096>.
24. ratiopharm. Fachinformation Levetiracetam-ratiopharm(R) 100mg/ml [online]. 2.2019. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013307>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

25. Pfizer. Fachinformation Petinitin (Mesuximid) [online]. 6.2016. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/001670>.
26. ratiopharm. Fachinformation Oxcarbazepin [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011414>.
27. Eisai. Fycompa (Perampanel) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 8.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014193>.
28. Desitin. Fachinformation Luminal/Luminaletten (Phenobarbital) [online]. 7.2019. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/006162>.
29. TEVA. Phenytoin - Fachinformation [online]. 1.2016. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002869>.
30. Pfizer. Fachinformation Lyrica (Pregabalin) [online]. 5.2019. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008546>.
31. TEVA. Fachinformation Mylepsinum (Primidon) [online]. 11.2014. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001414>.
32. Desitin. Diacomit (Stiripentol) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010664>.
33. neuraxpharm. Fachinformation Sultiam [online]. 2.2017. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021787>.
34. Sanofi. Fachinformation Ergenyl (Valproinat) [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007061>.
35. Sanofi. Fachinformation Sabril (Vigabatrin) [online]. 5.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004954>.