

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 50 mg Retigabin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette .

Violette runde Filmtabletten, Durchmesser 5,6 mm, mit der Kennzeichnung „RTG 50“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trobalt ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere Kombinationen mit anderen geeigneten Arzneimitteln unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Trobalt muss entsprechend des individuellen Ansprechens des Patienten aufdosiert werden, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren.

Die maximale Gesamttagesdosis bei Therapiebeginn beträgt 300 mg (100 mg dreimal täglich). Anschließend wird die Gesamttagesdosis abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten und von der Verträglichkeit um maximal 150 mg pro Woche aufdosiert. Es wird erwartet, dass die wirksame Erhaltungsdosis zwischen 600 mg/Tag und 1.200 mg/Tag liegt.

Die maximale Gesamt-Erhaltungsdosis beträgt 1.200 mg/Tag. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Dosen oberhalb von 1.200 mg/Tag wurden nicht nachgewiesen.

Ein Patient, der eine oder mehrere Dosen ausgelassen hat, sollte, sobald er daran denkt, seine übliche Einzeldosis einnehmen.

Nach Einnahme einer ausgelassenen Dosis darf die nächste Dosis frühestens 3 Stunden später eingenommen werden. Anschließend sollte das normale Dosierschema wieder aufgenommen werden.

Bei Beendigung der Behandlung mit Trobalt muss die Dosis schrittweise, über eine Zeitdauer von mindestens 3 Wochen, reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Retigabin bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter vor. Bei älteren Patienten wird eine Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis empfohlen. Die Gesamttagesdosis bei Therapiebeginn beträgt 150 mg/Tag. Die

Gesamttagesdosis während der Aufdosierungsphase sollte in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit um maximal 150 mg pro Woche erhöht werden. Dosierungen von über 900 mg/Tag werden nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Retigabin und seine Metaboliten werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden.

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min; siehe Abschnitt 5.2) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min; siehe Abschnitt 5.2) wird eine Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis von Trobalt um 50 % empfohlen. Die Gesamttagesdosis beträgt bei Therapiebeginn 150 mg Trobalt und es wird empfohlen, die Gesamttagesdosis in der Aufdosierungsphase um 50 mg pro Woche zu erhöhen, bis eine Gesamtdosis von maximal 600 mg/Tag erreicht ist.

Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium, welche eine Hämodialyse erhalten, sollen am Dialysetag wie gewohnt die drei täglichen Dosen einnehmen. Des Weiteren empfiehlt sich eine zusätzliche Dosis direkt nach der Hämodialyse. Wenn Durchbruch-Anfälle gegen Ende der Dialyse auftreten, kann eine weitere zusätzliche Dosis zu Beginn der nächstfolgenden Dialyse in Betracht gezogen werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 bis 6; siehe Abschnitt 5.2) ist keine Dosisreduktion erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≥ 7 ; siehe Abschnitt 5.2) wird eine Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis von Trobalt um 50 % empfohlen. Die Gesamttagesdosis beträgt bei Therapiebeginn 150 mg und es wird empfohlen, die Gesamttagesdosis in der Aufdosierungsphase um 50 mg pro Woche zu erhöhen, bis eine Gesamtdosis von maximal 600 mg/Tag erreicht ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Retigabin bei Kindern unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Die derzeit verfügbaren Daten zur Pharmakokinetik sind in Abschnitt 5.2 beschrieben, es kann jedoch keine Empfehlung zur Dosierung gemacht werden.

Art der Anwendung

Trobalt ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten werden dreimal täglich eingenommen. Die Tabletten sollten im Ganzen eingenommen und nicht zerkaut, zerstoßen oder zerteilt werden.

Trobalt kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Augenerkrankungen

Pigmentveränderungen (Verfärbungen) von Augengeweben, inklusive der Retina, wurden in klinischen Langzeitstudien mit Retigabin berichtet, manchmal, aber nicht immer in Verbindung mit Pigmentveränderungen von Haut, Lippen oder Nägeln (siehe untenstehenden Absatz und Abschnitt 4.8). Nach Absetzen von Retigabin wurde in einigen Fällen über eine Reversibilität der renalen Pigmentation berichtet. Die Langzeitprognose dieser Befunde ist derzeit unbekannt, aber manche der Berichte waren mit einer Sehverschlechterung assoziiert.

Zusätzlich wurde eine ausgeprägte Form von Makulamisbildung mit Merkmalen der vitelliformen Makuladegeneration (siehe Abschnitt 4.8) gefunden, in den meisten Fällen mittels der optischen Kohärenztomografie (OCT) diagnostiziert. Der Grad des Fortschreitens der vitelliformen Makuladegeneration und deren Einfluss auf die Netzhaut, Makulafunktion und Sehkraft ist unklar. Es wurde über Abnormalitäten der Sehkraft (Gesichtsfeldeinengung, Verlust der zentralen Sensitivität und reduzierte Sehschärfe) berichtet.

Bei allen Patienten soll eine umfassende ophthalmologische Untersuchung vor Behandlungsbeginn, und danach mindestens alle 6 Monate durchgeführt werden. Diese Untersuchung sollte Sehschärfe, Spaltlampenuntersuchung, Fundoskopie in Mydriasis und optische Kohärenztomografie beinhalten. Wenn Änderungen der Pigmentierung der Retina, vitelliforme Makuladegeneration oder Änderungen der Sehkraft festgestellt werden, sollte Trobalt nur nach sorgfältiger erneuter Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden. Falls die Behandlung fortgeführt wird, sollte der Patient genauer überwacht werden.

Hauterkrankungen

Pigmentveränderungen (Verfärbung) der Haut, Lippen oder Nägel wurden in klinischen Langzeitstudien mit Retigabin berichtet, manchmal aber nicht immer in Verbindung mit Pigmentveränderungen der Augengewebe (siehe Absatz oben und Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die diese Veränderungen entwickeln, sollte die Behandlung mit Trobalt nur nach sorgfältiger erneuter Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden.

Harnverhalt

In kontrollierten klinischen Studien zu Retigabin wurde über Fälle von Harnverhalt, Dysurie und Harnentleerungsverzögerung berichtet. Diese traten in der Regel innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf (siehe Abschnitt 4.8). Trobalt muss bei Patienten, bei denen das Risiko für einen Harnverhalt besteht, mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten über das Risiko für diese möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

QT-Intervall

Eine Studie zur Reizleitung im Herzen an gesunden Probanden zeigte, dass Retigabin bei einer Aufdosierung auf 1.200 mg/Tag einen QT-verlängernden Effekt verursachte. Eine durchschnittliche Erhöhung des individuellen korrigierten QT-Intervalls von bis zu 6,7 ms (obere Grenze des einseitigen 95 % Konfidenzintervalls 12,6 ms) ist innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme beobachtet worden. Bei gemeinsamer Verordnung von Trobalt mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit bekanntermaßen verlängertem QT-Intervall, dekompensierter Herzinsuffizienz, ventrikulärer Hypertrophie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie und bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn 65 Jahre und älter sind, ist Vorsicht geboten.

Bei diesen Patienten wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Trobalt ein Elektrokardiogramm (EKG) aufzuzeichnen. Bei Patienten mit einem korrigierten QT-Intervall > 440 ms als Ausgangswert sollte bei Erreichen der Erhaltungsdosis noch ein EKG aufgezeichnet werden.

Psychiatrische Erkrankungen

In kontrollierten klinischen Studien zu Retigabin wurden Verwirrheitszustände, psychotische Störungen und Halluzinationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Effekte traten im Allgemeinen innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf und führten bei den betroffenen Patienten häufig zu einem Absetzen der Behandlung. Die Patienten sollten über das Risiko für diese möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

Suizidrisiko

Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurden bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden. Auch eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für dieses Risiko ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos unter Retigabin nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen für Suizidgedanken und suizidales Verhalten überwacht und es sollte 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.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Ältere Patienten können ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von zentralnervösen Nebenwirkungen, Harnverhalt und Vorhofflimmern haben. Trobalt muss bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden und es wird eine reduzierte Anfangs- und Erhaltungsdosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Krampfanfälle bei Absetzen der Behandlung

Die Behandlung mit Trobalt muss allmählich ausgeschlichen werden, um das Potential für Rebound-Krampfanfälle möglichst gering zu halten. Es wird empfohlen, die Trobalt-Dosis über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen zu reduzieren, es sei denn, Bedenken bezüglich der Sicherheit erfordern ein abruptes Absetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Laboruntersuchungen

Es wurde gezeigt, dass Retigabin klinische Laboruntersuchungen auf Bilirubin in Serum und Urin beeinflusst und fälschlicherweise erhöhte Werte liefern kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Andere Antiepileptika

In vitro-Daten zeigten ein geringes Potential für Wechselwirkungen mit anderen Antiepileptika (siehe Abschnitt 5.2). Das Potential für Arzneimittelwechselwirkungen wurde daher auf Grundlage einer gepoolten Analyse von klinischen Studien bewertet. Obwohl diese Daten nicht als so robust betrachtet werden wie eigenständige Wechselwirkungsstudien, unterstützen die Ergebnisse die *in vitro*-Daten.

Auf der Grundlage dieser gepoolten Daten hatte Retigabin keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Tal-Plasmakonzentrationen der folgenden Antiepileptika:

- Carbamazepin, Clobazam, Clonazepam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramat, Valproat, Zonisamid.

Weiterhin hatten die folgenden Antiepileptika auf der Grundlage gepoolter Daten keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Retigabin:

- Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat, Valproat.

Diese Analyse zeigte ebenfalls keinen klinisch signifikanten Effekt der Induktoren (Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital) auf die Retigabin-Clearance.

Steady-State-Daten einer begrenzten Anzahl von Patienten in kleineren Phase-II-Studien deuteten jedoch darauf hin, dass:

- Phenytoin die systemische Retigabin-Exposition um 35 % reduzieren kann
- Carbamazepin die systemische Retigabin-Exposition um 33 % reduzieren kann

Wechselwirkung mit Digoxin

Die Daten einer *in vitro*-Studie zeigten, dass der N-Acetyl-Metabolit von Retigabin den P-Glykoprotein-vermittelten Transport von Digoxin konzentrationsabhängig hemmte

Basierend auf einer Studie, durchgeführt mit gesunden Probanden, haben therapeutische Dosen von Retigabin (600-1200 mg/Tag), mit einer oralen Einzelgabe von Digoxin, zu einem geringen Anstieg (8-18%) von Digoxin AUC geführt. Der Anstieg scheint unabhängig von der Retigabin Dosis zu sein und wird nicht als klinisch relevant betrachtet. Es gab keine bedeutende Veränderung bei Digoxin Cmax. Es ist keine Dosisanpassung von Digoxin erforderlich.

Wechselwirkungen mit Anästhetika

Trobalat kann die Dauer einer durch einige Anästhetika induzierten Anästhesie verlängern (so zum Beispiel von Thiopental-Natrium; siehe Abschnitt 5.1).

Wechselwirkung mit Alkohol

Die gleichzeitige Einnahme von Ethanol (1,0 g/kg) mit Retigabin (200 mg) führte bei gesunden Probanden zu vermehrtem Schwommensehen. Die Patienten sollten über die möglichen Auswirkungen auf das Sehvermögen aufgeklärt werden, wenn sie Trobalat mit Alkohol einnehmen.

Orale Kontrazeptiva

Bei Retigabin Dosen von bis zu 750mg/Tag gab es keine klinisch signifikante Wirkung von Retigabin auf die Pharmakokinetik von Estrogen (Ethinylöstradiol) oder Progestogen (Norethindron)

Komponenten der oralen kontrazeptiven Pille. Weiters gab es keine klinisch signifikante Wirkung der niedrigdosierten, oralen, kontrazeptiven Kombinationspille auf die Pharmakokinetik von Retigabin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Risiko im Zusammenhang mit Antiepileptika im Allgemeinen

Frauen, die schwanger werden können, sollten von einem Facharzt beraten werden. Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant, sollte die Notwendigkeit der Behandlung mit Antiepileptika neu überprüft werden. Bei Frauen, die wegen einer Epilepsie behandelt werden, ist ein plötzliches Absetzen der Antiepileptika zu vermeiden, da dies zu Durchbruch-Anfällen führen kann, die ernste Konsequenzen für die Mutter und das ungeborene Kind haben könnten.

Das Risiko für kongenitale Fehlbildungen ist bei Kindern von mit Antiepileptika behandelten Müttern um den Faktor 2 bis 3 gegenüber der in der Allgemeinbevölkerung erwarteten Inzidenz von ca. 3 % erhöht. Die am häufigsten berichteten Fehlbildungen sind Lippenspalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte. Eine Behandlung mit mehreren Antiepileptika ist mit einem höheren Risiko für kongenitale Missbildungen verbunden als eine Monotherapie, weshalb, sofern möglich, eine Monotherapie angewendet werden sollte.

Risiko im Zusammenhang mit Trobalt

Bisher liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Retigabin bei Schwangeren vor. Die tierexperimentellen Studien sind hinsichtlich der Reproduktionstoxizität nicht ausreichend, weil die in diesen Studien erreichten Plasmaspiegel niedriger lagen, als die beim Menschen erzielten Spiegel bei den empfohlenen Dosen (siehe Abschnitt 5.3). In einer Entwicklungsstudie an Ratten, deren Muttertiere in der Tragezeit mit Retigabin behandelt wurden, kam es bei den Nachkommen zu einer verzögerten Entwicklung des akustisch ausgelösten Startle-Reflexes (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

Trobalt wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Retigabin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien gingen Retigabin und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch über. Bei der Entscheidung, ob das Stillen fortzusetzen/zu beenden ist oder die Behandlung mit Trobalt fortzusetzen/zu beenden ist, sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien gab es keine behandlungsbedingten Auswirkungen von Retigabin auf die Fertilität. Allerdings waren die in diesen Studien erreichten Plasmaspiegel niedriger als die beim Menschen unter den empfohlenen Dosen erzielten Spiegel (siehe Abschnitt 5.3).

Die Auswirkungen von Retigabin auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht.

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

In kontrollierten klinischen Studien wurden Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, Müdigkeit, Diplopie und Verschwommensehen berichtet, und zwar insbesondere in der Aufdosierungsphase (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass die Patienten über das Risiko für derartige Nebenwirkungen zu Therapiebeginn und nach jedem Aufdosierungsschritt aufgeklärt werden. Darüber

hinaus sind sie darüber aufzuklären, dass sie kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen sollen, bis sie wissen, welche Auswirkungen Trobalt auf sie hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen aus den gepoolten Sicherheitsdaten dreier multizentrischer, randomisierter, doppelblinder, placebokontrollierter Studien waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer ausgeprägt und wurden am häufigsten in den ersten 8 Behandlungswochen berichtet. Es gab eine offensichtliche Dosis-Abhängigkeit für Schwindel, Müdigkeit, Verwirrheitszustände, Aphasie, Koordinationsstörungen, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Gedächtnisstörungen, Gangstörungen, Verschwommensehen und Obstipation.

Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem Absetzen der Behandlung führten, waren Schwindel, Müdigkeit, Erschöpfung und Verwirrheitszustände.

Tabelle der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$
 Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$
 Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
 Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
 Sehr selten: $< 1/10.000$.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme Appetitzunahme	
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrheitszustände Psychotische Störungen Halluzinationen Desorientierung Angst	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Müdigkeit	Amnesie Aphasie Koordinationsstörungen Drehschwindel Parästhesien Tremor Gleichgewichtsstörungen Gedächtnisstörungen Wortfindungs- und Verständnisstörungen Dysarthrie	Hypokinesie

		Aufmerksamkeitsstörungen Gangstörungen Myoklonien	
Augenerkrankungen	Pigmentveränderungen (Verfärbungen) der Augengewebe, inklusive der Retina, wurden nach mehreren Jahren der Behandlung beobachtet. Manche dieser Berichte waren mit einer Sehverschlechterung assoziiert.	Diplopie Verschwommensehen Erworbene vitelliforme Makuladegeneration	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit Obstipation Dyspepsie Mundtrockenheit	Schluckstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Leberwerte	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blaugraue Verfärbung der Nägel, Lippen und/oder der Haut wurden beobachtet, im Allgemeinen bei höheren Dosierungen und nach mehreren Jahren der Behandlung.		Hautausschlag Hyperhidrosis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie Harnentleerungsverzögerung Hämaturie Chromaturie	Harnverhalt Nierensteine
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung	Asthenie Unwohlsein Periphere Ödeme	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Im gepoolten Datensatz zur Sicherheit wurden im Zusammenhang mit einer Funktionsstörung der Harnentleerung stehende Nebenwirkungen einschließlich Harnretention bei 5 % der mit Retigabin behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Mehrzahl der Ereignisse trat in den ersten 8 Behandlungswochen auf und es bestand keine offensichtliche Dosisabhängigkeit.

Bei 9 % der mit Retigabin behandelten Patienten des gepoolten Datensatzes wurden Verwirrheitszustände, bei 2 % Halluzinationen und bei 1 % psychotische Störungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Mehrzahl der Nebenwirkungen trat in den ersten 8 Behandlungswochen auf und nur bei den Verwirrheitszuständen wurde eine offensichtliche Dosisabhängigkeit festgestellt.

Nebenwirkungsdaten von Prüfungsteilnehmern in klinischen Studien zeigten eine Ereignisrate von 3,6% für Verfärbungen der Nägel, Lippen, Haut und/oder Schleimhaut pro Patientenjahr unter Exposition. Die kumulativen Inzidenzen eines Ereignisses nach 1 Jahr, 2 Jahren, 3 Jahren, 4 Jahren und 5 Jahren Exposition betragen ungefähr 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% bzw. 16,7%.

Ungefähr 30-40% der Prüfungsteilnehmer in klinischen Studien, die mit Retigabin behandelt wurden und bei denen eine Untersuchung der Haut und/oder der Augen stattfand, zeigten Verfärbungen der Nägel, Lippen, Haut und/oder Schleimhaut oder eine Pigmentierung von Augengewebe, die nicht die Retina betrifft. Bei ungefähr 15-30% der Prüfungsteilnehmer in klinischen Studien, die mit Retigabin behandelt wurden und bei denen eine Augenuntersuchung durchgeführt wurde, wurde eine Retinapigmentierung festgestellt. Zusätzlich wurden Fälle von erworbener Typ- vitelliformer Makuladegeneration sowohl in klinischen Studien als auch als Spontanberichte erkannt.

Daten von älteren Patienten weisen darauf hin, dass bei ihnen mit höherer Wahrscheinlichkeit bestimmte zentralnervöse Ereignisse wie Schläfrigkeit, Amnesie, Koordinationsstörungen, Drehschwindel, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Gedächtnisstörungen, Gangstörungen auftreten können.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es gibt begrenzte Erfahrungen zu Überdosierungen mit Retigabin.

In klinischen Studien wurden Retigabin-Überdosen von mehr als 2.500 mg/Tag berichtet. Symptome der Retigabin-Überdosis waren neben den unter therapeutischen Dosen beobachteten Nebenwirkungen Agitiertheit, aggressives Verhalten und Reizbarkeit. Es wurden keine bleibenden Schäden berichtet.

In einer Studie mit Probanden kam es bei zwei Personen innerhalb von 3 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis von 900 mg Retigabin zu Herzrhythmusstörungen (Herzstillstand/Asystolie oder ventrikuläre Tachykardie). Die Herzrhythmusstörungen klangen spontan ab und beide Probanden erholten sich ohne bleibende Schäden.

Behandlung

Im Falle einer Überdosis soll der Patient klinisch angemessene supportive Therapie und elektrokardiographische (EKG) Überwachung erhalten. Die weitere Behandlung sollte, sofern verfügbar, gemäß den Empfehlungen der nationalen Giftnotrufzentrale erfolgen.

Die Hämodialyse reduziert die Plasmakonzentration von Retigabin und NAMR um ungefähr 50%.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX21.

Wirkmechanismus

Kaliumkanäle gehören zu den spannungsabhängigen Ionenkanälen in Nervenzellen und sind wichtige Determinanten der neuronalen Aktivität. *In vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Retigabin vorwiegend dadurch wirkt, dass es Kaliumkanäle in Neuronen öffnet (KCNQ2 [Kv7.2] und KCNQ3 [Kv7.3]). Dadurch wird das Ruhemembranpotential stabilisiert und es kommt zu einer Kontrolle der elektrischen Erregbarkeit der Neuronen im Sub-Schwellenbereich, wodurch die Auslösung von epileptiformen Aktionspotentialentladungen verhindert wird. Mutationen der KCNQ-Kanäle liegen mehreren Erbkrankheiten des Menschen zugrunde, einschließlich der Epilepsie (KCNQ2 und 3). Der Wirkmechanismus von Retigabin auf Kaliumkanäle ist gut dokumentiert, allerdings müssen weitere Mechanismen, über die Retigabin eine antiepileptische Wirkung ausüben könnte, erst noch vollständig erforscht werden.

Retigabin erhöhte in einer Reihe von Anfallsmodellen die Schwelle für eine Anfallsinduktion durch maximale Elektroschocks, Pentylentetrazol, Picrotoxin und N-Methyl-D-Aspartat (NMDA). Darüber hinaus zeigte Retigabin in zahlreichen Kindling-Modellen, wie zum Beispiel dem voll gekindleten Zustand und einigen Fällen während der Kindling-Entwicklung, inhibitorische Eigenschaften. Retigabin erzielte zudem bei Nagern mit Kobalt-induzierten epileptogenen Läsionen eine effektive Prävention eines Status epilepticus und hemmte bei genetisch prädisponierten Mäusen tonische Extensoren-Krampfanfälle. Die Relevanz dieser Modelle für die Epilepsie beim Menschen ist allerdings nicht bekannt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Ratten verlängerte Retigabin die durch Thiopental-Natrium induzierte Schlafzeit von etwa 4 min auf 53 min und die Propofol-induzierte Schlafzeit von etwa 8 min auf 12 min. Es gab keine Wirkung auf die durch Halothan oder Methohexital-Natrium induzierte Schlafzeit. Retigabin kann die durch bestimmte Anästhetika (zum Beispiel Thiopental-Natrium) induzierte Anästhesie verlängern.

Klinische Wirksamkeit von Retigabin als Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen

Es wurden drei multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit insgesamt 1.239 erwachsenen Patienten durchgeführt, in denen die Wirksamkeit von Retigabin als Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung untersucht wurde. Die Studien schlossen Patienten ein, deren Anfälle durch 1 bis 3 begleitend verabreichte Antiepileptika nicht adäquat kontrolliert waren. Mehr als 75 % der Patienten nahmen ≥ 2 begleitende Antiepileptika ein. Die Dauer der Epilepsie betrug bei den Patienten über alle Studien im Mittel 22 Jahre und die mediane Anfallsfrequenz war bei Studienbeginn 8 bis 12 pro 28 Tage. Die Patienten wurden einer Zusatzbehandlung mit Placebo oder Retigabin in Dosen von 600, 900 oder 1.200 mg/Tag (siehe Tabelle 1) randomisiert zugeteilt. Sie mussten in einer 8-wöchigen Baseline-Phase ≥ 4 partielle Krampfanfälle pro 28 Tage aufweisen und durften nicht länger als 21 Tage anfallsfrei sein. Die Dauer der Erhaltungsphase betrug 8 oder 12 Wochen.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren:

- prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen pro 28 Tage zwischen der Baseline-Phase und der doppelblinden Behandlungsphase (kombinierte Aufdosierungs- und Erhaltungsphase) in allen drei Studien
- Ansprechrates (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Krampfanfälle pro 28 Tage um ≥ 50 %) von der Baseline- bis zur Erhaltungsphase (nur Studien 301 und 302).

Retigabin war in drei klinischen Studien als Zusatztherapie bei Erwachsenen mit fokalen Krampfanfällen wirksam (Tabelle 1). Retigabin war Placebo in den Dosen 600 mg/Tag (eine Studie), 900 mg/Tag (zwei Studien) und 1.200 mg/Tag (zwei Studien) statistisch signifikant überlegen.

Die Studien waren nicht darauf ausgelegt, bestimmte Kombinationen von Antiepileptika zu bewerten. Daher wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Retigabin bei gleichzeitiger Gabe mit Antiepileptika, die in den klinischen Prüfungen weniger häufig als Basistherapie eingesetzt wurden, einschließlich Levetiracetam, nicht eindeutig gezeigt.

Tabelle 1. Zusammenfassung der prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen pro 28 Tage und Ansprechraten

Studie (n=Population in der doppelblinden Phase; n=Population in der Erhaltungsphase)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/Tag	900 mg/Tag	1.200 mg/Tag
Studie 205 (n=396; n=303)				
Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen (Median) % Änderung	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Ansprechrate (sekundärer Endpunkt)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305; n=256)				
Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen (Median) % Änderung	-18 %	~	~	-44 %*
Ansprechrate	23 %	~	~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen (Median) % Änderung	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Ansprechrate	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statistisch signifikant, $p \leq 0,05$

~ Dosis nicht untersucht

In den unverblindeten Verlängerungsstudien der drei placebokontrollierten Studien blieb die Wirksamkeit über eine Beobachtungsphase von mindestens 12 Monaten erhalten (365 Patienten).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Trobalt von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern im Alter von 0 bis unter 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 zur Information für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trobalt die Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren mit fokalen Krampfanfällen zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 zur Information für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Retigabin wird nach einmaliger oder mehrmaliger oraler Gabe schnell resorbiert und die medianen t_{max} -Werte werden im Allgemeinen nach 0,5 bis 2 Stunden erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Retigabin betrug im Vergleich zu einer intravenösen Dosis etwa 60 %.

Die Einnahme von Retigabin mit einer fettreichen Mahlzeit führte zu keiner Änderung im Ausmaß der Retigabin-Resorption insgesamt, aber Nahrung reduzierte die Variabilität von C_{max} (23 %) zwischen

den Probanden im Vergleich zum nüchternen Zustand (41 %) und führte zu einer Erhöhung von C_{\max} (38 %). Die Auswirkung von Nahrung auf C_{\max} unter normalen klinischen Bedingungen wird als klinisch nicht relevant betrachtet. Daher kann Trobalt mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Retigabin wird über den Konzentrationsbereich von 0,1 bis 2 µg/ml zu etwa 80 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen im Steady-State von Retigabin beträgt nach intravenöser Dosierung 2 bis 3 l/kg.

Biotransformation

Retigabin wird im Menschen extensiv metabolisiert. Ein nennenswerter Teil der Retigabin-Dosis wird in inaktive N-Glukuronide umgewandelt. Retigabin wird darüber hinaus in einen N-Acetyl-Metaboliten umgewandelt, der anschließend ebenfalls glukuronidiert wird. Der N-Acetyl-Metabolit besitzt eine antiepileptische Wirkung, die aber in Epilepsiemodellen an Tieren weniger ausgeprägt war als die Wirkung von Retigabin.

Es gibt keine Hinweise auf einen oxidativen Metabolismus von Retigabin oder des N-Acetyl-Metaboliten durch Cytochrom-P450-Enzyme in der Leber. Daher hat die gleichzeitige Einnahme mit Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P450-Enzymen wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Retigabin oder des N-Acetyl-Metaboliten.

In vitro-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zufolge hatte Retigabin nur ein geringes oder kein Potential für eine Hemmung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4/5). Darüber hinaus induzierten weder Retigabin noch der N-Acetyl-Metabolit in primären Hepatozyten des Menschen CYP1A2 oder CYP3A4/5. Daher hat Retigabin wahrscheinlich keinen über hemmende oder induzierende Mechanismen vermittelten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Substraten der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme.

Elimination

Die Elimination von Retigabin erfolgt über eine Kombination aus hepatischem Metabolismus und renaler Exkretion. Insgesamt lassen sich etwa 84 % der Dosis im Urin nachweisen, einschließlich dem N-Acetyl-Metaboliten (18 %), der N-Glukuronide der aktiven Muttersubstanz und des N-Acetyl-Metaboliten (24 %) sowie der aktiven Muttersubstanz (36 %). Nur 14 % der Retigabin-Dosis werden im Stuhl ausgeschieden. Retigabin besitzt eine Plasmahalbwertszeit von etwa 6 bis 10 Stunden. Die Gesamtplasmaclearance von Retigabin beträgt nach intravenöser Gabe typischerweise 0,4 bis 0,6 l/h/kg.

Linearität

Die Pharmakokinetik von Retigabin ist über die Einzeldosisspanne von 25 bis 600 mg bei gesunden Probanden und bis zu 1.200 mg/Tag bei Patienten mit Epilepsie im Wesentlichen linear. Nach wiederholter Einnahme kommt es zu keiner unerwarteten Akkumulation.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

In einer Einzeldosisstudie stieg die AUC von Retigabin bei Probanden mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min) gegenüber gesunden Probanden um etwa 30 % und bei solchen mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) um etwa 100 % an. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer

Nierenfunktionsstörung wird eine Anpassung der Trobalt-Dosis empfohlen. Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wird aber keine Anpassung der Trobalt-Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

In einer Einzeldosisstudie mit gesunden Probanden und Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz nahm die AUC von Retigabin bei Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz gegenüber gesunden Probanden um etwa 100 % zu.

Eine zweite Einzeldosisstudie mit Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz welche chronische Hämodialyse erhalten (n=8), mit Beginn der Dialyse ungefähr 4 Stunden nach einer Einzeldosis von Retigabin (100 mg), resultierte in einer medianen Reduktion der Retigabin Plasma Konzentration von 52% vom Start bis zum Ende der Dialyse. Die prozentuelle Abnahme der Plasma Konzentration während der Dialyse lag zwischen 34% bis 60% mit Ausnahme eines Probanden der eine Reduktion von 17% hatte.

Leberfunktionsstörung

In einer Einzeldosisstudie gab es bei Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 bis 6) keinen klinisch relevanten Einfluss auf die AUC von Retigabin. Bei Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7 bis 9) war die Retigabin-AUC gegenüber gesunden Probanden um etwa 50 % und bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score > 9) um etwa 100 % erhöht. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung von Trobalt empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Körpergewicht

In einer populations-pharmakokinetischen Analyse nahm die Retigabin-Clearance mit zunehmender Körperoberfläche zu. Allerdings wird diese Zunahme nicht als klinisch bedeutend betrachtet. Da Retigabin zudem nach dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit aufdosiert wird, sind keine Dosisanpassungen auf Basis des Körpergewichts erforderlich.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Retigabin wurde in einer Einzeldosisstudie von gesunden älteren Menschen (66 bis 82 Jahre) langsamer eliminiert als von gesunden jungen Erwachsenen. Dies führte zu einer höheren AUC (etwa 40 bis 50 %) und einer längeren terminalen Halbwertszeit (30 %) (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Die Ergebnisse einer Einzeldosisstudie zeigten, dass die C_{max} von Retigabin bezogen auf gesunde junge Erwachsene bei Frauen um etwa 65 % höher war als bei Männern. Bezogen auf ältere Menschen (66 bis 82 Jahre) war die C_{max} von Retigabin bei Frauen um etwa 75 % höher als bei Männern. Nach Normalisierung der C_{max} auf das Körpergewicht waren die Werte bei jungen Frauen um etwa 30 % und bei älteren Frauen um etwa 40 % höher als bei Männern. Allerdings gab es keinen offensichtlichen geschlechtsabhängigen Unterschied bei der auf das Gewicht normalisierten Clearance. Da Retigabin nach dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit aufdosiert wird, ist keine Dosisanpassung auf Basis des Geschlechts erforderlich.

Rasse

Eine Post-hoc-Analyse über mehrere Studien an gesunden Probanden zeigte eine Reduktion der Retigabin-Clearance bei gesunden schwarzen gegenüber gesunden kaukasischen Probanden um 20 %. Allerdings wird diese Wirkung nicht als klinisch signifikant betrachtet, so dass eine Anpassung der Trobalt-Dosis nicht empfohlen wird.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Retigabin bei Kindern unter 12 Jahren wurde nicht untersucht.

In einer offenen, pharmakokinetischen Studie mit Mehrfachdosierung zur Sicherheit und Verträglichkeit an fünf Personen im Alter zwischen 12 Jahren bis unter 18 Jahren mit partiellen

Krampfanfällen zeigte sich, dass die Pharmakokinetik von Retigabin bei Jugendlichen und Erwachsenen übereinstimmt.
Allerdings konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Retigabin bei Jugendlichen nicht festgestellt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit Mehrfachgabe wurden die maximalen Dosen durch übersteigerte pharmakologische Wirkungen von Retigabin begrenzt (einschließlich Ataxie, Hypokinesie und Tremor). In diesen Studien war die Exposition der Tiere auf dem „No-observed-Effekt“-Niveau im Allgemeinen geringer als diejenige beim Menschen unter den empfohlenen klinischen Dosen.

In Studien an Hunden wurde eine Erweiterung der Gallenblase beobachtet, es gab jedoch keine Hinweise auf eine Cholestase oder andere Zeichen einer Funktionsstörung der Gallenblase und das Gallenejektionsvolumen war unverändert. Die bei Hunden beobachtete Erweiterung der Gallenblase führte zu einer fokalen Kompression der Leber. Klinisch wurden keine Hinweise auf eine Funktionsstörung der Gallenblase beobachtet.

Basierend auf den Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxikologie

Retigabin hatte keinen Einfluss auf Fertilität oder allgemeine Reproduktionsleistung.

Bei Ratten passierten Retigabin und/oder seine Metaboliten die Plazenta und führten bei den Muttertieren und Feten zu vergleichbaren Gewebekonzentrationen.

Nach Verabreichung von Retigabin an trächtige Tiere während der Periode der Organogenese gab es keine Hinweise auf eine Teratogenität. In einer Studie zur peri- und postnatalen Entwicklung an Ratten war Retigabin nach Verabreichung in der Schwangerschaft mit einer erhöhten perinatalen Mortalität verbunden. Darüber hinaus kam es zu einer Verzögerung der Entwicklung des akustisch erzeugten Startle-Reflexes. Diese Beobachtungen wurden bei niedrigeren Serumspiegeln sichtbar als denjenigen, die bei klinisch empfohlenen Dosierungen erreicht werden, und wurden von Toxizität bei den Muttertieren begleitet (einschließlich Ataxie, Hypokinesie, Tremor und eine verminderte Gewichtszunahme). Die Toxizität bei den Muttertieren verhinderte eine höhere Dosierung der Muttertiere und somit Schlüsse auf den Sicherheitsbereich im Hinblick auf die Therapie beim Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium
Hypromellose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose.

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)
Carmin (E120)
Phospholipide aus SojabohnenXanthangummi.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich .

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake Blisterpackungen aus PVC-PVDC-Aluminiumfolie.
Packungen mit 21 oder 84 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/681/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der erstmaligen Zulassung: 28/03/2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14 Jänner 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 100 mg Retigabin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Grüne runde Filmtabletten, Durchmesser 7,1 mm, mit der Kennzeichnung „RTG 100“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trobalt ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere Kombinationen mit anderen geeigneten Arzneimitteln unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Trobalt muss entsprechend des individuellen Ansprechens des Patienten aufdosiert werden, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren.

Die maximale Gesamttagesdosis bei Therapiebeginn beträgt 300 mg (100 mg dreimal täglich). Anschließend wird die Gesamttagesdosis abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten und von der Verträglichkeit um maximal 150 mg pro Woche aufdosiert. Es wird erwartet, dass die wirksame Erhaltungsdosis zwischen 600 mg/Tag und 1.200 mg/Tag liegt.

Die maximale Gesamt-Erhaltungsdosis beträgt 1.200 mg/Tag. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Dosen oberhalb von 1.200 mg/Tag wurden nicht nachgewiesen.

Ein Patient, der eine oder mehrere Dosen ausgelassen hat, sollte, sobald er daran denkt, seine übliche Einzeldosis einnehmen.

Nach Einnahme einer ausgelassenen Dosis darf die nächste Dosis frühestens 3 Stunden später eingenommen werden. Anschließend sollte das normale Dosierschema wieder aufgenommen werden.

Bei Beendigung der Behandlung mit Trobalt muss die Dosis schrittweise, über eine Zeitdauer von mindestens 3 Wochen, reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Retigabin bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter vor. Bei älteren Patienten wird eine Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis empfohlen. Die Gesamttagesdosis bei Therapiebeginn beträgt 150 mg/Tag. Die Gesamttagesdosis während der Aufdosierungsphase sollte in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit um maximal 150 mg pro Woche erhöht werden. Dosierungen von über 900 mg/Tag werden nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Retigabin und seine Metaboliten werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden.

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min; siehe Abschnitt 5.2) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min; siehe Abschnitt 5.2) wird eine Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis von Trobalt um 50 % empfohlen. Die Gesamttagesdosis beträgt bei Therapiebeginn 150 mg Trobalt und es wird empfohlen, die Gesamttagesdosis in der Aufdosierungsphase um 50 mg pro Woche zu erhöhen, bis eine Gesamtdosis von maximal 600 mg/Tag erreicht ist.

Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium, welche eine Hämodialyse erhalten, sollen am Dialysetag wie gewohnt die drei täglichen Dosen einnehmen. Des Weiteren empfiehlt sich eine zusätzliche Dosis direkt nach der Hämodialyse. Wenn Durchbruch-Anfälle gegen Ende der Dialyse auftreten, kann eine weitere zusätzliche Dosis zu Beginn der nächstfolgenden Dialyse in Betracht gezogen werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 bis 6; siehe Abschnitt 5.2) ist keine Dosisreduktion erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≥ 7 ; siehe Abschnitt 5.2) wird eine Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis von Trobalt um 50 % empfohlen. Die Gesamttagesdosis beträgt bei Therapiebeginn 150 mg und es wird empfohlen, die Gesamttagesdosis in der Aufdosierungsphase um 50 mg pro Woche zu erhöhen, bis eine Gesamtdosis von maximal 600 mg/Tag erreicht ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Retigabin bei Kindern unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen (Siehe Abschnitt 5.2). Die derzeit verfügbaren Daten zur Pharmakokinetik sind in Abschnitt 5.2 beschrieben, es kann jedoch keine Empfehlung zur Dosierung gemacht werden.

Art der Anwendung

Trobalt ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten werden dreimal täglich eingenommen. Die Tabletten sollten im Ganzen eingenommen und nicht zerkaut, zerstoßen oder zerteilt werden.

Trobalt kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Augenerkrankungen

Pigmentveränderungen (Verfärbungen) von Augengeweben, inklusive der Retina, wurden in klinischen Langzeitstudien mit Retigabin berichtet, manchmal, aber nicht immer in Verbindung mit Pigmentveränderungen von Haut, Lippen oder Nägeln (siehe untenstehenden Absatz und Abschnitt 4.8). Nach Absetzen von Retigabin wurde in einigen Fällen über eine Reversibilität der renalen Pigmentation berichtet. Die Langzeitprognose dieser Befunde ist derzeit unbekannt, aber manche der Berichte waren mit einer Sehverschlechterung assoziiert.

Zusätzlich wurde eine ausgeprägte Form von Makulamisbildung mit Merkmalen der vitelliformen Makuladegeneration (siehe Abschnitt 4.8) gefunden, in den meisten Fällen mittels der optischen Kohärenztomografie (OCT) diagnostiziert. Der Grad des Fortschreitens der vitelliformen Makuladegeneration und deren Einfluss auf die Netzhaut, Makulafunktion und Sehkraft ist unklar. Es wurde über Abnormalitäten der Sehkraft (Gesichtsfeldeinengung, Verlust der zentralen Sensitivität und reduzierte Sehschärfe) berichtet.

Bei allen Patienten soll eine umfassende ophthalmologische Untersuchung vor Behandlungsbeginn, und danach mindestens alle 6 Monate durchgeführt werden. Diese Untersuchung sollte Sehschärfe, Spaltlampenuntersuchung, Fundoskopie in Mydriasis und optische Kohärenztomografie beinhalten. Wenn Änderungen der Pigmentierung der Retina, vitelliforme Makuladegeneration oder Änderungen der Sehkraft festgestellt werden, sollte Trobalt nur nach sorgfältiger erneuter Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden. Falls die Behandlung fortgeführt wird, sollte der Patient genauer überwacht werden.

Hauterkrankungen

Pigmentveränderungen (Verfärbung) der Haut, Lippen oder Nägel wurden in klinischen Langzeitstudien mit Retigabin berichtet, manchmal aber nicht immer in Verbindung mit Pigmentveränderungen der Augengewebe (siehe Absatz oben und Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die diese Veränderungen entwickeln, sollte die Behandlung mit Trobalt nur nach sorgfältiger erneuter Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden.

Harnverhalt

In kontrollierten klinischen Studien zu Retigabin wurde über Fälle von Harnverhalt, Dysurie und Harnentleerungsverzögerung berichtet. Diese traten in der Regel innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf (siehe Abschnitt 4.8). Trobalt muss bei Patienten, bei denen das Risiko für einen Harnverhalt besteht, mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten über das Risiko für diese möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

QT-Intervall

Eine Studie zur Reizleitung im Herzen an gesunden Probanden zeigte, dass Retigabin bei einer Aufdosierung auf 1.200 mg/Tag einen QT-verlängernden Effekt verursachte. Eine durchschnittliche Erhöhung des individuellen korrigierten QT-Intervalls von bis zu 6,7 ms (obere Grenze des einseitigen 95 % Konfidenzintervalls 12,6 ms) ist innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme beobachtet worden. Bei gemeinsamer Verordnung von Trobalt mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit bekanntermaßen verlängertem QT-Intervall, dekompensierter Herzinsuffizienz, ventrikulärer Hypertrophie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie und bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn 65 Jahre und älter sind, ist Vorsicht geboten.

Bei diesen Patienten wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Trobalt ein Elektrokardiogramm (EKG) aufzuzeichnen. Bei Patienten mit einem korrigierten QT-Intervall > 440 ms als Ausgangswert sollte bei Erreichen der Erhaltungsdosis noch ein EKG aufgezeichnet werden.

Psychiatrische Erkrankungen

In kontrollierten klinischen Studien zu Retigabin wurden Verwirrheitszustände, psychotische Störungen und Halluzinationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Effekte traten im Allgemeinen innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf und führten bei den betroffenen Patienten häufig zu einem Absetzen der Behandlung. Die Patienten sollten über das Risiko für diese möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

Suizidrisiko

Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurden bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden. Auch eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für dieses Risiko ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos unter Retigabin nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen für Suizidgedanken und suizidales Verhalten überwacht und es sollte eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Ältere Patienten können ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von zentralnervösen Nebenwirkungen, Harnverhalt und Vorhofflimmern haben. Trobalt muss bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden und es wird eine reduzierte Anfangs- und Erhaltungsdosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Krampfanfälle bei Absetzen der Behandlung

Die Behandlung mit Trobalt muss allmählich ausgeschlichen werden, um das Potential für Rebound-Krampfanfälle möglichst gering zu halten. Es wird empfohlen, die Trobalt-Dosis über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen zu reduzieren, es sei denn, Bedenken bezüglich der Sicherheit erfordern ein abruptes Absetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Laboruntersuchungen

Es wurde gezeigt, dass Retigabin klinische Laboruntersuchungen auf Bilirubin in Serum und Urin beeinflusst und fälschlicherweise erhöhte Werte liefern kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Andere Antiepileptika

In vitro-Daten zeigten ein geringes Potential für Wechselwirkungen mit anderen Antiepileptika (siehe Abschnitt 5.2). Das Potential für Arzneimittelwechselwirkungen wurde daher auf Grundlage einer gepoolten Analyse von klinischen Studien bewertet. Obwohl diese Daten nicht als so robust betrachtet werden wie eigenständige Wechselwirkungsstudien, unterstützen die Ergebnisse die *in vitro*-Daten.

Auf der Grundlage dieser gepoolten Daten hatte Retigabin keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Tal-Plasmakonzentrationen der folgenden Antiepileptika:

- Carbamazepin, Clobazam, Clonazepam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramat, Valproat, Zonisamid.

Weiterhin hatten die folgenden Antiepileptika auf der Grundlage gepoolter Daten keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Retigabin:

- Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat, Valproat.

Diese Analyse zeigte ebenfalls keinen klinisch signifikanten Effekt der Induktoren (Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital) auf die Retigabin-Clearance.

Steady-State-Daten einer begrenzten Anzahl von Patienten in kleineren Phase-II-Studien deuteten jedoch darauf hin, dass:

- Phenytoin die systemische Retigabin-Exposition um 35 % reduzieren kann
- Carbamazepin die systemische Retigabin-Exposition um 33 % reduzieren kann

Wechselwirkung mit Digoxin

Die Daten einer *in vitro*-Studie zeigten, dass der N-Acetyl-Metabolit von Retigabin den P-Glykoprotein-vermittelten Transport von Digoxin konzentrationsabhängig hemmte

Basierend auf einer Studie, durchgeführt mit gesunden Probanden, haben therapeutische Dosen von Retigabin (600-1200 mg/Tag), mit einer oralen Einzelgabe von Digoxin, zu einem geringen Anstieg (8-18%) von Digoxin AUC geführt. Der Anstieg scheint unabhängig von der Retigabin Dosis zu sein und wird nicht als klinisch relevant betrachtet. Es gab keine bedeutende Veränderung bei Digoxin C_{max}. Es ist keine Dosisanpassung von Digoxin erforderlich.

Wechselwirkungen mit Anästhetika

Trobalat kann die Dauer einer durch einige Anästhetika induzierten Anästhesie verlängern (so zum Beispiel von Thiopental-Natrium; siehe Abschnitt 5.1).

Wechselwirkung mit Alkohol

Die gleichzeitige Einnahme von Ethanol (1,0 g/kg) mit Retigabin (200 mg) führte bei gesunden Probanden zu vermehrtem Schwommensehen. Die Patienten sollten über die möglichen Auswirkungen auf das Sehvermögen aufgeklärt werden, wenn sie Trobalat mit Alkohol einnehmen.

Orale Kontrazeptiva

Bei Retigabin Dosen von bis zu 750mg/Tag gab es keine klinisch signifikante Wirkung von Retigabin auf die Pharmakokinetik von Estrogen (Ethinylöstradiol) oder Progestogen (Norethindron) Komponenten der oralen kontrazeptiven Pille. Weiters gab es keine klinisch signifikante Wirkung der niedrigdosierte, oralen, kontrazeptiven Kombinationspille auf die Pharmakokinetik von Retigabin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Risiko im Zusammenhang mit Antiepileptika im Allgemeinen

Frauen, die schwanger werden können, sollten von einem Facharzt beraten werden. Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant, sollte die Notwendigkeit der Behandlung mit Antiepileptika neu überprüft werden. Bei Frauen, die wegen einer Epilepsie behandelt werden, ist ein plötzliches Absetzen der Antiepileptika zu vermeiden, da dies zu Durchbruch-Anfällen führen kann, die ernste Konsequenzen für die Mutter und das ungeborene Kind haben könnten.

Das Risiko für kongenitale Fehlbildungen ist bei Kindern von mit Antiepileptika behandelten Müttern um den Faktor 2 bis 3 gegenüber der in der Allgemeinbevölkerung erwarteten Inzidenz von ca. 3 % erhöht. Die am häufigsten berichteten Fehlbildungen sind Lippenspalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte. Eine Behandlung mit mehreren Antiepileptika ist mit einem höheren Risiko für kongenitale Missbildungen verbunden als eine Monotherapie, weshalb, sofern möglich, eine Monotherapie angewendet werden sollte.

Risiko im Zusammenhang mit Trobalt

Bisher liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Retigabin bei Schwangeren vor. Die tierexperimentellen Studien sind hinsichtlich der Reproduktionstoxizität nicht ausreichend, weil die in diesen Studien erreichten Plasmaspiegel niedriger lagen, als die beim Menschen erzielten Spiegel bei den empfohlenen Dosen (siehe Abschnitt 5.3). In einer Entwicklungsstudie an Ratten, deren Muttertiere in der Tragezeit mit Retigabin behandelt wurden, kam es bei den Nachkommen zu einer verzögerten Entwicklung des akustisch ausgelösten Startle-Reflexes (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

Trobalt wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Retigabin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien gingen Retigabin und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch über. Bei der Entscheidung, ob das Stillen fortzusetzen/zu beenden ist oder die Behandlung mit Trobalt fortzusetzen/zu beenden ist, sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien gab es keine behandlungsbedingten Auswirkungen von Retigabin auf die Fertilität. Allerdings waren die in diesen Studien erreichten Plasmaspiegel niedriger als die beim Menschen unter den empfohlenen Dosen erzielten Spiegel (siehe Abschnitt 5.3).

Die Auswirkungen von Retigabin auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht.

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

In kontrollierten klinischen Studien wurden Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, Müdigkeit, Diplopie und Verschwommensehen berichtet, und zwar insbesondere in der Aufdosierungsphase (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass die Patienten über das Risiko für derartige Nebenwirkungen zu Therapiebeginn und nach jedem Aufdosierungsschritt aufgeklärt werden. Darüber hinaus sind sie darüber aufzuklären, dass sie kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen sollen, bis sie wissen, welche Auswirkungen Trobalt auf sie hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen aus den gepoolten Sicherheitsdaten dreier multizentrischer, randomisierter, doppelblinder, placebokontrollierter Studien waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer ausgeprägt und wurden am häufigsten in den ersten 8 Behandlungswochen berichtet. Es gab eine offensichtliche Dosis-Abhängigkeit für Schwindel, Müdigkeit, Verwirrheitszustände, Aphasie, Koordinationsstörungen, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Gedächtnisstörungen, Gangstörungen, Verschwommensehen und Obstipation.

Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem Absetzen der Behandlung führten, waren Schwindel, Müdigkeit, Erschöpfung und Verwirrheitszustände.

Tabelle der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$
 Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$
 Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
 Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
 Sehr selten: $< 1/10.000$.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme Appetitzunahme	
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrheitszustände Psychotische Störungen Halluzinationen Desorientierung Angst	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Müdigkeit	Amnesie Aphasie Koordinationsstörungen Drehschwindel Parästhesien Tremor Gleichgewichtsstörung	Hypokinesie

		n Gedächtnisstörungen Wortfindungs- und Verständnisstörungen Dysarthrie Aufmerksamkeitsstörun- gen Gangstörungen Myoklonien	
Augenerkrankungen	Pigmentveränderun- gen (Verfärbungen) der Augengewebe, inklusive der Retina, wurden nach mehreren Jahren der Behandlung beobachtet. Manche dieser Berichte waren mit einer Sehverschlechterun- g assoziiert.	Diplopie Verschwommensehen Erworbene vitelliforme Makuladegeneration	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit Obstipation Dyspepsie Mundtrockenheit	Schluckstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Leberwerte	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blaugraue Verfärbung der Nägel, Lippen und/oder der Haut wurden beobachtet, im Allgemeinen bei höheren Dosierungen und nach mehreren Jahren der Behandlung.		Hautausschlag Hyperhidrosis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie Harnentleerungsverzö- gerung Hämaturie Chromaturie	Harnverhalt Nierensteine
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung	Asthenie Unwohlsein Periphere Ödeme	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Im gepoolten Datensatz zur Sicherheit wurden im Zusammenhang mit einer Funktionsstörung der Harnentleerung stehende Nebenwirkungen einschließlich Harnretention bei 5 % der mit Retigabin behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Mehrzahl der Ereignisse trat in den ersten 8 Behandlungswochen auf und es bestand keine offensichtliche Dosisabhängigkeit.

Bei 9 % der mit Retigabin behandelten Patienten des gepoolten Datensatzes wurden Verwirrheitszustände, bei 2 % Halluzinationen und bei 1 % psychotische Störungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Mehrzahl der Nebenwirkungen trat in den ersten 8 Behandlungswochen auf und nur bei den Verwirrheitszuständen wurde eine offensichtliche Dosisabhängigkeit festgestellt.

Nebenwirkungsdaten von Prüfungsteilnehmern in klinischen Studien zeigten eine Ereignisrate von 3,6% für Verfärbungen der Nägel, Lippen, Haut und/oder Schleimhaut pro Patientenjahr unter Exposition. Die kumulativen Inzidenzen eines Ereignisses nach 1 Jahr, 2 Jahren, 3 Jahren, 4 Jahren und 5 Jahren Exposition betragen ungefähr 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% bzw. 16,7%.

Ungefähr 30-40% der Prüfungsteilnehmer in klinischen Studien, die mit Retigabin behandelt wurden und bei denen eine Untersuchung der Haut und/oder der Augen stattfand, zeigten Verfärbungen der Nägel, Lippen, Haut und/oder Schleimhaut oder eine Pigmentierung von Augengewebe, die nicht die Retina betrifft. Bei ungefähr 15-30% der Prüfungsteilnehmer in klinischen Studien, die mit Retigabin behandelt wurden und bei denen eine Augenuntersuchung durchgeführt wurde, wurde eine Retinapigmentierung festgestellt. Zusätzlich wurden Fälle von erworbener Typ- vitelliformer Makuladegeneration sowohl in klinischen Studien als auch als Spontanberichte erkannt.

Daten von älteren Patienten weisen darauf hin, dass bei ihnen mit höherer Wahrscheinlichkeit bestimmte zentralnervöse Ereignisse wie Schläfrigkeit, Amnesie, Koordinationsstörungen, Schwindel, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Gedächtnisstörungen, Gangstörungen auftreten können.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es gibt begrenzte Erfahrungen zu Überdosierungen mit Retigabin.

In klinischen Studien wurden Retigabin-Überdosen von mehr als 2.500 mg/Tag berichtet. Symptome der Retigabin-Überdosis waren neben den unter therapeutischen Dosen beobachteten Nebenwirkungen Agitiertheit, aggressives Verhalten und Reizbarkeit. Es wurden keine bleibenden Schäden berichtet.

In einer Studie mit Probanden kam es bei zwei Personen innerhalb von 3 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis von 900 mg Retigabin zu Herzrhythmusstörungen (Herzstillstand/Asystolie oder ventrikuläre Tachykardie). Die Herzrhythmusstörungen klangen spontan ab und beide Probanden erholten sich ohne bleibende Schäden.

Behandlung

Im Falle einer Überdosis soll der Patient klinisch angemessene supportive Therapie und elektrokardiographische (EKG) Überwachung erhalten. Die weitere Behandlung sollte, sofern verfügbar, gemäß den Empfehlungen der nationalen Giftnotrufzentrale erfolgen.

Die Hämodialyse reduziert die Plasmakonzentration von Retigabin und NAMR um ungefähr 50%.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX21.

Wirkmechanismus

Kaliumkanäle gehören zu den spannungsabhängigen Ionenkanälen in Nervenzellen und sind wichtige Determinanten der neuronalen Aktivität. *In vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Retigabin vorwiegend dadurch wirkt, dass es Kaliumkanäle in Neuronen öffnet (KCNQ2 [Kv7.2] und KCNQ3 [Kv7.3]). Dadurch wird das Ruhemembranpotential stabilisiert und es kommt zu einer Kontrolle der elektrischen Erregbarkeit der Neuronen im Sub-Schwellenbereich, wodurch die Auslösung von epileptiformen Aktionspotentialentladungen verhindert wird. Mutationen der KCNQ-Kanäle liegen mehreren Erbkrankheiten des Menschen zugrunde, einschließlich der Epilepsie (KCNQ2 und 3). Der Wirkmechanismus von Retigabin auf Kaliumkanäle ist gut dokumentiert, allerdings müssen weitere Mechanismen, über die Retigabin eine antiepileptische Wirkung ausüben könnte, erst noch vollständig erforscht werden.

Retigabin erhöhte in einer Reihe von Anfallsmodellen die Schwelle für eine Anfallsinduktion durch maximale Elektroschocks, Pentylentetrazol, Picrotoxin und N-Methyl-D-Aspartat (NMDA). Darüber hinaus zeigte Retigabin in zahlreichen Kindling-Modellen, wie zum Beispiel dem voll gekindleten Zustand und einigen Fällen während der Kindling-Entwicklung, inhibitorische Eigenschaften. Retigabin erzielte zudem bei Nagern mit Kobalt-induzierten epileptogenen Läsionen eine effektive Prävention eines Status epilepticus und hemmte bei genetisch prädisponierten Mäusen tonische Extensoren-Krampfanfälle. Die Relevanz dieser Modelle für die Epilepsie beim Menschen ist allerdings nicht bekannt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Ratten verlängerte Retigabin die durch Thiopental-Natrium induzierte Schlafzeit von etwa 4 min auf 53 min und die Propofol-induzierte Schlafzeit von etwa 8 min auf 12 min. Es gab keine Wirkung auf die durch Halothan oder Methohexital-Natrium induzierte Schlafzeit. Retigabin kann die durch bestimmte Anästhetika (zum Beispiel Thiopental-Natrium) induzierte Anästhesie verlängern.

Klinische Wirksamkeit von Retigabin als Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen

Es wurden drei multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit insgesamt 1.239 erwachsenen Patienten durchgeführt, in denen die Wirksamkeit von Retigabin als Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung untersucht wurde. Die Studien schlossen Patienten ein, deren Anfälle durch 1 bis 3 begleitend verabreichte Antiepileptika nicht adäquat kontrolliert waren. Mehr als 75 % der Patienten nahmen ≥ 2 begleitende Antiepileptika ein. Die Dauer der Epilepsie betrug bei den Patienten über alle Studien im Mittel 22 Jahre und die mediane Anfallsfrequenz war bei Studienbeginn 8 bis 12 pro 28 Tage. Die Patienten wurden einer Zusatzbehandlung mit Placebo oder Retigabin in Dosen von 600, 900 oder 1.200 mg/Tag (siehe Tabelle 1) randomisiert zugeteilt. Sie mussten in einer 8-wöchigen Baseline-Phase ≥ 4 partielle Krampfanfälle pro 28 Tage aufweisen und durften nicht länger als 21 Tage anfallsfrei sein. Die Dauer der Erhaltungsphase betrug 8 oder 12 Wochen.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren:

- prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen pro 28 Tage zwischen der Baseline-Phase und der doppelblinden Behandlungsphase (kombinierte Aufdosierungs- und Erhaltungsphase) in allen drei Studien
- Ansprechrate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Krampfanfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$) von der Baseline- bis zur Erhaltungsphase (nur Studien 301 und 302).

Retigabin war in drei klinischen Studien als Zusatztherapie bei Erwachsenen mit fokalen Krampfanfällen wirksam (Tabelle 1). Retigabin war Placebo in den Dosen 600 mg/Tag (eine Studie), 900 mg/Tag (zwei Studien) und 1.200 mg/Tag (zwei Studien) statistisch signifikant überlegen.

Die Studien waren nicht darauf ausgelegt, bestimmte Kombinationen von Antiepileptika zu bewerten. Daher wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Retigabin bei gleichzeitiger Gabe mit Antiepileptika, die in den klinischen Prüfungen weniger häufig als Basistherapie eingesetzt wurden, einschließlich Levetiracetam, nicht eindeutig gezeigt.

Tabelle 1. Zusammenfassung der prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen pro 28 Tage und Ansprechraten

Studie (n=Population in der doppelblinden Phase; n=Population in der Erhaltungsphase)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/Tag	900 mg/Tag	1.200 mg/Tag
Studie 205 (n=396; n=303)				
Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen (Median) % Änderung	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Ansprechrate (sekundärer Endpunkt)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305; n=256)				
Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen (Median) % Änderung	-18 %	~	~	-44 %*
Ansprechrate	23 %	~	~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen (Median) % Änderung	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Ansprechrate	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statistisch signifikant, $p \leq 0,05$

~ Dosis nicht untersucht

In den unverblindeten Verlängerungsstudien der drei placebokontrollierten Studien blieb die Wirksamkeit über eine Beobachtungsphase von mindestens 12 Monaten erhalten (365 Patienten).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Trobalt von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern im Alter von 0 bis unter 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 zur Information für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trobalt die Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren mit fokalen

Krampfanfällen zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 zur Information für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Retigabin wird nach einmaliger oder mehrmaliger oraler Gabe schnell resorbiert und die medianen t_{\max} -Werte werden im Allgemeinen nach 0,5 bis 2 Stunden erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Retigabin betrug im Vergleich zu einer intravenösen Dosis etwa 60 %.

Die Einnahme von Retigabin mit einer fettreichen Mahlzeit führte zu keiner Änderung im Ausmaß der Retigabin-Resorption insgesamt, aber Nahrung reduzierte die Variabilität von C_{\max} (23 %) zwischen den Probanden im Vergleich zum nüchternen Zustand (41 %) und führte zu einer Erhöhung von C_{\max} (38 %). Die Auswirkung von Nahrung auf C_{\max} unter normalen klinischen Bedingungen wird als klinisch nicht relevant betrachtet. Daher kann Trobalt mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Retigabin wird über den Konzentrationsbereich von 0,1 bis 2 µg/ml zu etwa 80 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen im Steady-State von Retigabin beträgt nach intravenöser Dosierung 2 bis 3 l/kg.

Biotransformation

Retigabin wird im Menschen extensiv metabolisiert. Ein nennenswerter Teil der Retigabin-Dosis wird in inaktive N-Glukuronide umgewandelt. Retigabin wird darüber hinaus in einen N-Acetyl-Metaboliten umgewandelt, der anschließend ebenfalls glukuronidiert wird. Der N-Acetyl-Metabolit besitzt eine antiepileptische Wirkung, die aber in Epilepsiemodellen an Tieren weniger ausgeprägt war als die Wirkung von Retigabin.

Es gibt keine Hinweise auf einen oxidativen Metabolismus von Retigabin oder des N-Acetyl-Metaboliten durch Cytochrom-P450-Enzyme in der Leber. Daher hat die gleichzeitige Einnahme mit Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P450-Enzymen wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Retigabin oder des N-Acetyl-Metaboliten.

In vitro-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zufolge hatte Retigabin nur ein geringes oder kein Potential für eine Hemmung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4/5). Darüber hinaus induzierten weder Retigabin noch der N-Acetyl-Metabolit in primären Hepatozyten des Menschen CYP1A2 oder CYP3A4/5. Daher hat Retigabin wahrscheinlich keinen über hemmende oder induzierende Mechanismen vermittelten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Substraten der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme.

Elimination

Die Elimination von Retigabin erfolgt über eine Kombination aus hepatischem Metabolismus und renaler Exkretion. Insgesamt lassen sich etwa 84 % der Dosis im Urin nachweisen, einschließlich dem N-Acetyl-Metaboliten (18 %), der N-Glukuronide der aktiven Muttersubstanz und des N-Acetyl-Metaboliten (24 %) sowie der aktiven Muttersubstanz (36 %). Nur 14 % der Retigabin-Dosis werden im Stuhl ausgeschieden. Retigabin besitzt eine Plasmahalbwertszeit von etwa 6 bis 10 Stunden. Die Gesamtplasmaclearance von Retigabin beträgt nach intravenöser Gabe typischerweise 0,4 bis 0,6 l/h/kg.

Linearität

Die Pharmakokinetik von Retigabin ist über die Einzeldosisspanne von 25 bis 600 mg bei gesunden Probanden und bis zu 1.200 mg/Tag bei Patienten mit Epilepsie im Wesentlichen linear. Nach wiederholter Einnahme kommt es zu keiner unerwarteten Akkumulation.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

In einer Einzeldosisstudie stieg die AUC von Retigabin bei Probanden mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min) gegenüber gesunden Probanden um etwa 30 % und bei solchen mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) um etwa 100 % an. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Anpassung der Trobalt-Dosis empfohlen. Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wird aber keine Anpassung der Trobalt-Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

In einer Einzeldosisstudie mit gesunden Probanden und Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz nahm die AUC von Retigabin bei Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz gegenüber gesunden Probanden um etwa 100 % zu.

Eine zweite Einzeldosisstudie mit Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz welche chronische Hämodialyse erhalten (n=8), mit Beginn der Dialyse ungefähr 4 Stunden nach einer Einzeldosis von Retigabin (100 mg), resultierte in einer medianen Reduktion der Retigabin Plasma Konzentration von 52% vom Start bis zum Ende der Dialyse. Die prozentuelle Abnahme der Plasma Konzentration während der Dialyse lag zwischen 34% bis 60% mit Ausnahme eines Probanden der eine Reduktion von 17% hatte.

Leberfunktionsstörung

In einer Einzeldosisstudie gab es bei Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 bis 6) keinen klinisch relevanten Einfluss auf die AUC von Retigabin. Bei Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7 bis 9) war die Retigabin-AUC gegenüber gesunden Probanden um etwa 50 % und bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score > 9) um etwa 100 % erhöht. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung von Trobalt empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Körpergewicht

In einer populations-pharmakokinetischen Analyse nahm die Retigabin-Clearance mit zunehmender Körperoberfläche zu. Allerdings wird diese Zunahme nicht als klinisch bedeutend betrachtet. Da Retigabin zudem nach dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit aufdosiert wird, sind keine Dosisanpassungen auf Basis des Körpergewichts erforderlich.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Retigabin wurde in einer Einzeldosisstudie von gesunden älteren Menschen (66 bis 82 Jahre) langsamer eliminiert als von gesunden jungen Erwachsenen. Dies führte zu einer höheren AUC (etwa 40 bis 50 %) und einer längeren terminalen Halbwertszeit (30 %) (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Die Ergebnisse einer Einzeldosisstudie zeigten, dass die C_{max} von Retigabin bezogen auf gesunde junge Erwachsene bei Frauen um etwa 65 % höher war als bei Männern. Bezogen auf ältere Menschen (66 bis 82 Jahre) war die C_{max} von Retigabin bei Frauen um etwa 75 % höher als bei Männern. Nach Normalisierung der C_{max} auf das Körpergewicht waren die Werte bei jungen Frauen um etwa 30 % und bei älteren Frauen um etwa 40 % höher als bei Männern. Allerdings gab es keinen offensichtlichen geschlechtsabhängigen Unterschied bei der auf das Gewicht normalisierten

Clearance. Da Retigabin nach dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit aufdosiert wird, ist keine Dosisanpassung auf Basis des Geschlechts erforderlich.

Rasse

Eine Post-hoc-Analyse über mehrere Studien an gesunden Probanden zeigte eine Reduktion der Retigabin-Clearance bei gesunden schwarzen gegenüber gesunden kaukasischen Probanden um 20 %. Allerdings wird diese Wirkung nicht als klinisch signifikant betrachtet, so dass eine Anpassung der Trobalt-Dosis nicht empfohlen wird.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Retigabin bei Kindern unter 12 Jahren wurde nicht untersucht.

In einer offenen, pharmakokinetischen Studie mit Mehrfachdosierung zur Sicherheit und Verträglichkeit an fünf Personen im Alter zwischen 12 Jahren bis unter 18 Jahren mit partiellen Krampfanfällen zeigte sich, dass die Pharmakokinetik von Retigabin bei Jugendlichen und Erwachsenen übereinstimmt.

Allerdings konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Retigabin bei Jugendlichen nicht festgestellt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit Mehrfachgabe wurden die maximalen Dosen durch übersteigerte pharmakologische Wirkungen von Retigabin begrenzt (einschließlich Ataxie, Hypokinesie und Tremor). In diesen Studien war die Exposition der Tiere auf dem „No-observed-Effekt“-Niveau im Allgemeinen geringer als diejenige beim Menschen unter den empfohlenen klinischen Dosen.

In Studien an Hunden wurde eine Erweiterung der Gallenblase beobachtet, es gab jedoch keine Hinweise auf eine Cholestase oder andere Zeichen einer Funktionsstörung der Gallenblase und das Gallenejektionsvolumen war unverändert. Die bei Hunden beobachtete Erweiterung der Gallenblase führte zu einer fokalen Kompression der Leber. Klinisch wurden keine Hinweise auf eine Funktionsstörung der Gallenblase beobachtet.

Basierend auf den Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxikologie

Retigabin hatte keinen Einfluss auf Fertilität oder allgemeine Reproduktionsleistung.

Bei Ratten passierten Retigabin und/oder seine Metaboliten die Plazenta und führten bei den Muttertieren und Feten zu vergleichbaren Gewebekonzentrationen.

Nach Verabreichung von Retigabin an trächtige Tiere während der Periode der Organogenese gab es keine Hinweise auf eine Teratogenität. In einer Studie zur peri- und postnatalen Entwicklung an Ratten war Retigabin nach Verabreichung in der Schwangerschaft mit einer erhöhten perinatalen Mortalität verbunden. Darüber hinaus kam es zu einer Verzögerung der Entwicklung des akustisch erzeugten Startle-Reflexes. Diese Beobachtungen wurden bei niedrigeren Serumspiegeln sichtbar als denjenigen, die bei klinisch empfohlenen Dosierungen erreicht werden, und wurden von Toxizität bei den Muttertieren begleitet (einschließlich Ataxie, Hypokinesie, Tremor und eine verminderte Gewichtszunahme). Die Toxizität bei den Muttertieren verhinderte eine höhere Dosierung der Muttertiere und somit Schlüsse auf den Sicherheitsbereich im Hinblick auf die Therapie beim Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium
Hypromellose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose.

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Phospholipide aus Sojabohnen
Xanthangummi.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake Blisterpackungen aus PVC-PVDC-Aluminiumfolie.
Packungen mit 21 oder 84 Filtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/681/004-005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der erstmaligen Zulassung: 28/03/2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14 Jänner 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Retigabin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette .

Gelbe längliche Filmtabletten 7,1 mm x 14 mm groß, mit der Kennzeichnung „RTG-200“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trobalt ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere Kombinationen mit anderen geeigneten Arzneimitteln unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Trobalt muss entsprechend des individuellen Ansprechens des Patienten aufdosiert werden, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren.

Die maximale Gesamttagesdosis bei Therapiebeginn beträgt 300 mg (100 mg dreimal täglich). Anschließend wird die Gesamttagesdosis abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten und von der Verträglichkeit um maximal 150 mg pro Woche aufdosiert. Es wird erwartet, dass die wirksame Erhaltungsdosis zwischen 600 mg/Tag und 1.200 mg/Tag liegt.

Die maximale Gesamt-Erhaltungsdosis beträgt 1.200 mg/Tag. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Dosen oberhalb von 1.200 mg/Tag wurden nicht nachgewiesen.

Ein Patient, der eine oder mehrere Dosen ausgelassen hat, sollte, sobald er daran denkt, seine übliche Einzeldosis einnehmen.

Nach Einnahme einer ausgelassenen Dosis darf die nächste Dosis frühestens 3 Stunden später eingenommen werden. Anschließend sollte das normale Dosierschema wieder aufgenommen werden.

Bei Beendigung der Behandlung mit Trobalt muss die Dosis schrittweise, über eine Zeitdauer von mindestens 3 Wochen, reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Retigabin bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter vor. Bei älteren Patienten wird eine Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis empfohlen. Die Gesamttagesdosis bei Therapiebeginn beträgt 150 mg/Tag. Die Gesamttagesdosis während der Aufdosierungsphase sollte in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit um maximal 150 mg pro Woche erhöht werden. Dosierungen von über 900 mg/Tag werden nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Retigabin und seine Metaboliten werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden.

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min; siehe Abschnitt 5.2) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min; siehe Abschnitt 5.2) wird eine Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis von Trobalt um 50 % empfohlen. Die Gesamttagesdosis beträgt bei Therapiebeginn 150 mg Trobalt und es wird empfohlen, die Gesamttagesdosis in der Aufdosierungsphase um 50 mg pro Woche zu erhöhen, bis eine Gesamtdosis von maximal 600 mg/Tag erreicht ist.

Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium, welche eine Hämodialyse erhalten, sollen am Dialysetag wie gewohnt die drei täglichen Dosen einnehmen. Des Weiteren empfiehlt sich eine zusätzliche Dosis direkt nach der Hämodialyse. Wenn Durchbruch-Anfälle gegen Ende der Dialyse auftreten, kann eine weitere zusätzliche Dosis zu Beginn der nächstfolgenden Dialyse in Betracht gezogen werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 bis 6; siehe Abschnitt 5.2) ist keine Dosisreduktion erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≥ 7 ; siehe Abschnitt 5.2) wird eine Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis von Trobalt um 50 % empfohlen. Die Gesamttagesdosis beträgt bei Therapiebeginn 150 mg und es wird empfohlen, die Gesamttagesdosis in der Aufdosierungsphase um 50 mg pro Woche zu erhöhen, bis eine Gesamtdosis von maximal 600 mg/Tag erreicht ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Retigabin bei Kindern unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Die derzeit verfügbaren Daten zur Pharmakokinetik sind in Abschnitt 5.2 beschrieben, es kann jedoch keine Empfehlung zur Dosierung gemacht werden.

Art der Anwendung

Trobalt ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten werden dreimal täglich eingenommen. Die Tabletten sollten im Ganzen eingenommen und nicht zerkaut, zerstoßen oder zerteilt werden.

Trobalt kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Augenerkrankungen

Pigmentveränderungen (Verfärbungen) von Augengeweben, inklusive der Retina, wurden in klinischen Langzeitstudien mit Retigabin berichtet, manchmal, aber nicht immer in Verbindung mit Pigmentveränderungen von Haut, Lippen oder Nägeln (siehe untenstehenden Absatz und Abschnitt 4.8). Nach Absetzen von Retigabin wurde in einigen Fällen über eine Reversibilität der renalen Pigmentation berichtet. Die Langzeitprognose dieser Befunde ist derzeit unbekannt, aber manche der Berichte waren mit einer Sehverschlechterung assoziiert.

Zusätzlich wurde eine ausgeprägte Form von Makulamisbildung mit Merkmalen der vitelliformen Makuladegeneration (siehe Abschnitt 4.8) gefunden, in den meisten Fällen mittels der optischen Kohärenztomografie (OCT) diagnostiziert. Der Grad des Fortschreitens der vitelliformen Makuladegeneration und deren Einfluss auf die Netzhaut, Makulafunktion und Sehkraft ist unklar. Es wurde über Abnormalitäten der Sehkraft (Gesichtsfeldeinengung, Verlust der zentralen Sensitivität und reduzierte Sehschärfe) berichtet.

Bei allen Patienten soll eine umfassende ophthalmologische Untersuchung vor Behandlungsbeginn, und danach mindestens alle 6 Monate durchgeführt werden. Diese Untersuchung sollte Sehschärfe, Spaltlampenuntersuchung, Fundoskopie in Mydriasis und optische Kohärenztomografie beinhalten. Wenn Änderungen der Pigmentierung der Retina, vitelliforme Makuladegeneration oder Änderungen der Sehkraft festgestellt werden, sollte Trobalt nur nach sorgfältiger erneuter Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden. Falls die Behandlung fortgeführt wird, sollte der Patient genauer überwacht werden.

Hauterkrankungen

Pigmentveränderungen (Verfärbung) der Haut, Lippen oder Nägel wurden in klinischen Langzeitstudien mit Retigabin berichtet, manchmal aber nicht immer in Verbindung mit Pigmentveränderungen der Augengewebe (siehe Absatz oben und Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die diese Veränderungen entwickeln, sollte die Behandlung mit Trobalt nur nach sorgfältiger erneuter Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden.

Harnverhalt

In kontrollierten klinischen Studien zu Retigabin wurde über Fälle von Harnverhalt, Dysurie und Harnentleerungsverzögerung berichtet. Diese traten in der Regel innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf (siehe Abschnitt 4.8). Trobalt muss bei Patienten, bei denen das Risiko für einen Harnverhalt besteht, mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten über das Risiko für diese möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

QT-Intervall

Eine Studie zur Reizleitung im Herzen an gesunden Probanden zeigte, dass Retigabin bei einer Aufdosierung auf 1.200 mg/Tag einen QT-verlängernden Effekt verursachte. Eine durchschnittliche Erhöhung des individuellen korrigierten QT-Intervalls von bis zu 6,7 ms (obere Grenze des einseitigen 95 % Konfidenzintervalls 12,6 ms) ist innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme beobachtet worden. Bei gemeinsamer Verordnung von Trobalt mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit bekanntermaßen verlängertem QT-Intervall, dekompensierter Herzinsuffizienz, ventrikulärer Hypertrophie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie und bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn 65 Jahre und älter sind, ist Vorsicht geboten.

Bei diesen Patienten wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Trobalt ein Elektrokardiogramm (EKG) aufzuzeichnen. Bei Patienten mit einem korrigierten QT-Intervall > 440 ms als Ausgangswert sollte bei Erreichen der Erhaltungsdosis noch ein EKG aufgezeichnet werden.

Psychiatrische Erkrankungen

In kontrollierten klinischen Studien zu Retigabin wurden Verwirrheitszustände, psychotische Störungen und Halluzinationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Effekte traten im Allgemeinen innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf und führten bei den betroffenen Patienten häufig zu einem Absetzen der Behandlung. Die Patienten sollten über das Risiko für diese möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

Suizidrisiko

Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurden bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden. Auch eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für dieses Risiko ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos unter Retigabin nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen für Suizidgedanken und suizidales Verhalten überwacht und es sollte eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Ältere Patienten können ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von zentralnervösen Nebenwirkungen, Harnverhalt und Vorhofflimmern haben. Trobalt muss bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden und es wird eine reduzierte Anfangs- und Erhaltungsdosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Krampfanfälle bei Absetzen der Behandlung

Die Behandlung mit Trobalt muss allmählich ausgeschlichen werden, um das Potential für Rebound-Krampfanfälle möglichst gering zu halten. Es wird empfohlen, die Trobalt-Dosis über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen zu reduzieren, es sei denn, Bedenken bezüglich der Sicherheit erfordern ein abruptes Absetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Laboruntersuchungen

Es wurde gezeigt, dass Retigabin klinische Laboruntersuchungen auf Bilirubin in Serum und Urin beeinflusst und fälschlicherweise erhöhte Werte liefern kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Andere Antiepileptika

In vitro-Daten zeigten ein geringes Potential für Wechselwirkungen mit anderen Antiepileptika (siehe Abschnitt 5.2). Das Potential für Arzneimittelwechselwirkungen wurde daher auf Grundlage einer gepoolten Analyse von klinischen Studien bewertet. Obwohl diese Daten nicht als so robust betrachtet werden wie eigenständige Wechselwirkungsstudien, unterstützen die Ergebnisse die *in vitro*-Daten.

Auf der Grundlage dieser gepoolten Daten hatte Retigabin keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Tal-Plasmakonzentrationen der folgenden Antiepileptika:

- Carbamazepin, Clobazam, Clonazepam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramat, Valproat, Zonisamid.

Weiterhin hatten die folgenden Antiepileptika auf der Grundlage gepoolter Daten keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Retigabin:

- Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat, Valproat.

Diese Analyse zeigte ebenfalls keinen klinisch signifikanten Effekt der Induktoren (Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital) auf die Retigabin-Clearance.

Steady-State-Daten einer begrenzten Anzahl von Patienten in kleineren Phase-II-Studien deuteten jedoch darauf hin, dass:

- Phenytoin die systemische Retigabin-Exposition um 35 % reduzieren kann
- Carbamazepin die systemische Retigabin-Exposition um 33 % reduzieren kann

Wechselwirkung mit Digoxin

Die Daten einer *in vitro*-Studie zeigten, dass der N-Acetyl-Metabolit von Retigabin den P-Glykoprotein-vermittelten Transport von Digoxin konzentrationsabhängig hemmte

Basierend auf einer Studie, durchgeführt mit gesunden Probanden, haben therapeutische Dosen von Retigabin (600-1200 mg/Tag), mit einer oralen Einzelgabe von Digoxin, zu einem geringen Anstieg (8-18%) von Digoxin AUC geführt. Der Anstieg scheint unabhängig von der Retigabin Dosis zu sein und wird nicht als klinisch relevant betrachtet. Es gab keine bedeutende Veränderung bei Digoxin C_{max}. Es ist keine Dosisanpassung von Digoxin erforderlich.

Wechselwirkungen mit Anästhetika

Trobalat kann die Dauer einer durch einige Anästhetika induzierten Anästhesie verlängern (so zum Beispiel von Thiopental-Natrium; siehe Abschnitt 5.1).

Wechselwirkung mit Alkohol

Die gleichzeitige Einnahme von Ethanol (1,0 g/kg) mit Retigabin (200 mg) führte bei gesunden Probanden zu vermehrtem Schwommensehen. Die Patienten sollten über die möglichen Auswirkungen auf das Sehvermögen aufgeklärt werden, wenn sie Trobalat mit Alkohol einnehmen.

Orale Kontrazeptiva

Bei Retigabin Dosen von bis zu 750mg/Tag gab es keine klinisch signifikante Wirkung von Retigabin auf die Pharmakokinetik von Estrogen (Ethinylöstradiol) oder Progestogen (Norethindron) Komponenten der oralen kontrazeptiven Pille. Weiters gab es keine klinisch signifikante Wirkung der niedrigdosierten, oralen, kontrazeptiven Kombinationspille auf die Pharmakokinetik von Retigabin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Risiko im Zusammenhang mit Antiepileptika im Allgemeinen

Frauen, die schwanger werden können, sollten von einem Facharzt beraten werden. Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant, sollte die Notwendigkeit der Behandlung mit Antiepileptika neu überprüft werden. Bei Frauen, die wegen einer Epilepsie behandelt werden, ist ein plötzliches Absetzen der Antiepileptika zu vermeiden, da dies zu Durchbruch-Anfällen führen kann, die ernste Konsequenzen für die Mutter und das ungeborene Kind haben könnten.

Das Risiko für kongenitale Fehlbildungen ist bei Kindern von mit Antiepileptika behandelten Müttern um den Faktor 2 bis 3 gegenüber der in der Allgemeinbevölkerung erwarteten Inzidenz von ca. 3 % erhöht. Die am häufigsten berichteten Fehlbildungen sind Lippenspalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte. Eine Behandlung mit mehreren Antiepileptika ist mit einem höheren Risiko für kongenitale Missbildungen verbunden als eine Monotherapie, weshalb, sofern möglich, eine Monotherapie angewendet werden sollte.

Risiko im Zusammenhang mit Trobalt

Bisher liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Retigabin bei Schwangeren vor. Die tierexperimentellen Studien sind hinsichtlich der Reproduktionstoxizität nicht ausreichend, weil die in diesen Studien erreichten Plasmaspiegel niedriger lagen, als die beim Menschen erzielten Spiegel bei den empfohlenen Dosen (siehe Abschnitt 5.3). In einer Entwicklungsstudie an Ratten, deren Muttertiere in der Tragezeit mit Retigabin behandelt wurden, kam es bei den Nachkommen zu einer verzögerten Entwicklung des akustisch ausgelösten Startle-Reflexes (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

Trobalt wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Retigabin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien gingen Retigabin und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch über. Bei der Entscheidung, ob das Stillen fortzusetzen/zu beenden ist oder die Behandlung mit Trobalt fortzusetzen/zu beenden ist, sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien gab es keine behandlungsbedingten Auswirkungen von Retigabin auf die Fertilität. Allerdings waren die in diesen Studien erreichten Plasmaspiegel niedriger als die beim Menschen unter den empfohlenen Dosen erzielten Spiegel (siehe Abschnitt 5.3).

Die Auswirkungen von Retigabin auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht.

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

In kontrollierten klinischen Studien wurden Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, Müdigkeit, Diplopie und Verschwommensehen berichtet, und zwar insbesondere in der Aufdosierungsphase (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass die Patienten über das Risiko für derartige Nebenwirkungen zu Therapiebeginn und nach jedem Aufdosierungsschritt aufgeklärt werden. Darüber hinaus sind sie darüber aufzuklären, dass sie kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen sollen, bis sie wissen, welche Auswirkungen Trobalt auf sie hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen aus den gepoolten Sicherheitsdaten dreier multizentrischer, randomisierter, doppelblinder, placebokontrollierter Studien waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer ausgeprägt und wurden am häufigsten in den ersten 8 Behandlungswochen berichtet. Es gab eine offensichtliche Dosis-Abhängigkeit für Schwindel, Müdigkeit, Verwirrheitszustände, Aphasie, Koordinationsstörungen, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Gedächtnisstörungen, Gangstörungen, Verschwommensehen und Obstipation.

Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem Absetzen der Behandlung führten, waren Schwindel, Müdigkeit, Erschöpfung und Verwirrheitszustände.

Tabelle der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$
 Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$
 Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
 Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
 Sehr selten: $< 1/10.000$.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme Appetitzunahme	
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrheitszustände Psychotische Störungen Halluzinationen Desorientierung Angst	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Müdigkeit	Amnesie Aphasie Koordinationsstörungen Drehschwindel Parästhesien Tremor Gleichgewichtsstörung	Hypokinesie

		n Gedächtnisstörungen Wortfindungs- und Verständnisstörungen Dysarthrie Aufmerksamkeitsstörun- gen Gangstörungen Myoklonien	
Augenerkrankungen	Pigmentveränderun- gen (Verfärbungen) der Augengewebe, inklusive der Retina, wurden nach mehreren Jahren der Behandlung beobachtet. Manche dieser Berichte waren mit einer Sehverschlechterun- g assoziiert.	Diplopie Verschwommensehen Erworbene vitelliforme Makuladegeneration	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit Obstipation Dyspepsie Mundtrockenheit	Schluckstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Leberwerte	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blaugraue Verfärbung der Nägel, Lippen und/oder der Haut wurden beobachtet, im Allgemeinen bei höheren Dosierungen und nach mehreren Jahren der Behandlung.		Hautausschlag Hyperhidrosis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie Harnentleerungsverzöge- rung Hämaturie Chromaturie	Harnverhalt Nierensteine
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung	Asthenie Unwohlsein Periphere Ödeme	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Im gepoolten Datensatz zur Sicherheit wurden im Zusammenhang mit einer Funktionsstörung der Harnentleerung stehende Nebenwirkungen einschließlich Harnretention bei 5 % der mit Retigabin behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Mehrzahl der Ereignisse trat in den ersten 8 Behandlungswochen auf und es bestand keine offensichtliche Dosisabhängigkeit.

Bei 9 % der mit Retigabin behandelten Patienten des gepoolten Datensatzes wurden Verwirrheitszustände, bei 2 % Halluzinationen und bei 1 % psychotische Störungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Mehrzahl der Nebenwirkungen trat in den ersten 8 Behandlungswochen auf und nur bei den Verwirrheitszuständen wurde eine offensichtliche Dosisabhängigkeit festgestellt.

Nebenwirkungsdaten von Prüfungsteilnehmern in klinischen Studien zeigten eine Ereignisrate von 3,6% für Verfärbungen der Nägel, Lippen, Haut und/oder Schleimhaut pro Patientenjahr unter Exposition. Die kumulativen Inzidenzen eines Ereignisses nach 1 Jahr, 2 Jahren, 3 Jahren, 4 Jahren und 5 Jahren Exposition betragen ungefähr 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% bzw. 16,7%.

Ungefähr 30-40% der Prüfungsteilnehmer in klinischen Studien, die mit Retigabin behandelt wurden und bei denen eine Untersuchung der Haut und/oder der Augen stattfand, zeigten Verfärbungen der Nägel, Lippen, Haut und/oder Schleimhaut oder eine Pigmentierung von Augengewebe, die nicht die Retina betrifft. Bei ungefähr 15-30% der Prüfungsteilnehmer in klinischen Studien, die mit Retigabin behandelt wurden und bei denen eine Augenuntersuchung durchgeführt wurde, wurde eine Retinapigmentierung festgestellt. Zusätzlich wurden Fälle von erworbener Typ- vitelliformer Makuladegeneration sowohl in klinischen Studien als auch als Spontanberichte erkannt.

Daten von älteren Patienten weisen darauf hin, dass bei ihnen mit höherer Wahrscheinlichkeit bestimmte zentralnervöse Ereignisse wie Schläfrigkeit, Amnesie, Koordinationsstörungen, Schwindel, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Gedächtnisstörungen, Gangstörungen auftreten können.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es gibt begrenzte Erfahrungen zu Überdosierungen mit Retigabin.

In klinischen Studien wurden Retigabin-Überdosen von mehr als 2.500 mg/Tag berichtet. Symptome der Retigabin-Überdosis waren neben den unter therapeutischen Dosen beobachteten Nebenwirkungen Agitiertheit, aggressives Verhalten und Reizbarkeit. Es wurden keine bleibenden Schäden berichtet.

In einer Studie mit Probanden kam es bei zwei Personen innerhalb von 3 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis von 900 mg Retigabin zu Herzrhythmusstörungen (Herzstillstand/Asystolie oder ventrikuläre Tachykardie). Die Herzrhythmusstörungen klangen spontan ab und beide Probanden erholten sich ohne bleibende Schäden.

Behandlung

Im Falle einer Überdosis soll der Patient klinisch angemessene supportive Therapie und elektrokardiographische (EKG) Überwachung erhalten. Die weitere Behandlung sollte, sofern verfügbar, gemäß den Empfehlungen der nationalen Giftnotrufzentrale erfolgen.

Die Hämodialyse reduziert die Plasmakonzentration von Retigabin und NAMR um ungefähr 50%.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX21.

Wirkmechanismus

Kaliumkanäle gehören zu den spannungsabhängigen Ionenkanälen in Nervenzellen und sind wichtige Determinanten der neuronalen Aktivität. *In vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Retigabin vorwiegend dadurch wirkt, dass es Kaliumkanäle in Neuronen öffnet (KCNQ2 [Kv7.2] und KCNQ3 [Kv7.3]). Dadurch wird das Ruhemembranpotential stabilisiert und es kommt zu einer Kontrolle der elektrischen Erregbarkeit der Neuronen im Sub-Schwellenbereich, wodurch die Auslösung von epileptiformen Aktionspotentialentladungen verhindert wird. Mutationen der KCNQ-Kanäle liegen mehreren Erbkrankheiten des Menschen zugrunde, einschließlich der Epilepsie (KCNQ2 und 3). Der Wirkmechanismus von Retigabin auf Kaliumkanäle ist gut dokumentiert, allerdings müssen weitere Mechanismen, über die Retigabin eine antiepileptische Wirkung ausüben könnte, erst noch vollständig erforscht werden.

Retigabin erhöhte in einer Reihe von Anfallsmodellen die Schwelle für eine Anfallsinduktion durch maximale Elektroschocks, Pentylentetrazol, Picrotoxin und N-Methyl-D-Aspartat (NMDA). Darüber hinaus zeigte Retigabin in zahlreichen Kindling-Modellen, wie zum Beispiel dem voll gekindleten Zustand und einigen Fällen während der Kindling-Entwicklung, inhibitorische Eigenschaften. Retigabin erzielte zudem bei Nagern mit Kobalt-induzierten epileptogenen Läsionen eine effektive Prävention eines Status epilepticus und hemmte bei genetisch prädisponierten Mäusen tonische Extensoren-Krampfanfälle. Die Relevanz dieser Modelle für die Epilepsie beim Menschen ist allerdings nicht bekannt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Ratten verlängerte Retigabin die durch Thiopental-Natrium induzierte Schlafzeit von etwa 4 min auf 53 min und die Propofol-induzierte Schlafzeit von etwa 8 min auf 12 min. Es gab keine Wirkung auf die durch Halothan oder Methohexital-Natrium induzierte Schlafzeit. Retigabin kann die durch bestimmte Anästhetika (zum Beispiel Thiopental-Natrium) induzierte Anästhesie verlängern.

Klinische Wirksamkeit von Retigabin als Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen

Es wurden drei multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit insgesamt 1.239 erwachsenen Patienten durchgeführt, in denen die Wirksamkeit von Retigabin als Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung untersucht wurde. Die Studien schlossen Patienten ein, deren Anfälle durch 1 bis 3 begleitend verabreichte Antiepileptika nicht adäquat kontrolliert waren. Mehr als 75 % der Patienten nahmen ≥ 2 begleitende Antiepileptika ein. Die Dauer der Epilepsie betrug bei den Patienten über alle Studien im Mittel 22 Jahre und die mediane Anfallsfrequenz war bei Studienbeginn 8 bis 12 pro 28 Tage. Die Patienten wurden einer Zusatzbehandlung mit Placebo oder Retigabin in Dosen von 600, 900 oder 1.200 mg/Tag (siehe Tabelle 1) randomisiert zugeteilt. Sie mussten in einer 8-wöchigen Baseline-Phase ≥ 4 partielle Krampfanfälle pro 28 Tage aufweisen und durften nicht länger als 21 Tage anfallsfrei sein. Die Dauer der Erhaltungsphase betrug 8 oder 12 Wochen.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren:

- prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen pro 28 Tage zwischen der Baseline-Phase und der doppelblinden Behandlungsphase (kombinierte Aufdosierungs- und Erhaltungsphase) in allen drei Studien
- Ansprechrate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Krampfanfälle pro 28 Tage um ≥ 50 %) von der Baseline- bis zur Erhaltungsphase (nur Studien 301 und 302).

Retigabin war in drei klinischen Studien als Zusatztherapie bei Erwachsenen mit fokalen Krampfanfällen wirksam (Tabelle 1). Retigabin war Placebo in den Dosen 600 mg/Tag (eine Studie), 900 mg/Tag (zwei Studien) und 1.200 mg/Tag (zwei Studien) statistisch signifikant überlegen.

Die Studien waren nicht darauf ausgelegt, bestimmte Kombinationen von Antiepileptika zu bewerten. Daher wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Retigabin bei gleichzeitiger Gabe mit Antiepileptika, die in den klinischen Prüfungen weniger häufig als Basistherapie eingesetzt wurden, einschließlich Levetiracetam, nicht eindeutig gezeigt.

Tabelle 1. Zusammenfassung der prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen pro 28 Tage und Ansprechraten

Studie (n=Population in der doppelblinden Phase; n=Population in der Erhaltungsphase)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/Tag	900 mg/Tag	1.200 mg/Tag
Studie 205 (n=396; n=303)				
Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen (Median) % Änderung	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Ansprechrate (sekundärer Endpunkt)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305; n=256)				
Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen (Median) % Änderung	-18 %	~	~	-44 %*
Ansprechrate	23 %	~	~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen (Median) % Änderung	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Ansprechrate	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statistisch signifikant, $p \leq 0,05$

~ Dosis nicht untersucht

In den unverblindeten Verlängerungsstudien der drei placebokontrollierten Studien blieb die Wirksamkeit über eine Beobachtungsphase von mindestens 12 Monaten erhalten (365 Patienten).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Trobalt von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern im Alter von 0 bis unter 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 zur Information für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trobalt die Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren mit fokalen Krampfanfällen zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 zur Information für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Retigabin wird nach einmaliger oder mehrmaliger oraler Gabe schnell resorbiert und die medianen t_{\max} -Werte werden im Allgemeinen nach 0,5 bis 2 Stunden erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Retigabin betrug im Vergleich zu einer intravenösen Dosis etwa 60 %.

Die Einnahme von Retigabin mit einer fettreichen Mahlzeit führte zu keiner Änderung im Ausmaß der Retigabin-Resorption insgesamt, aber Nahrung reduzierte die Variabilität von C_{\max} (23 %) zwischen den Probanden im Vergleich zum nüchternen Zustand (41 %) und führte zu einer Erhöhung von C_{\max} (38 %). Die Auswirkung von Nahrung auf C_{\max} unter normalen klinischen Bedingungen wird als klinisch nicht relevant betrachtet. Daher kann Trobalt mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Retigabin wird über den Konzentrationsbereich von 0,1 bis 2 $\mu\text{g/ml}$ zu etwa 80 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen im Steady-State von Retigabin beträgt nach intravenöser Dosierung 2 bis 3 l/kg.

Biotransformation

Retigabin wird im Menschen extensiv metabolisiert. Ein nennenswerter Teil der Retigabin-Dosis wird in inaktive N-Glukuronide umgewandelt. Retigabin wird darüber hinaus in einen N-Acetyl-Metaboliten umgewandelt, der anschließend ebenfalls glukuronidiert wird. Der N-Acetyl-Metabolit besitzt eine antiepileptische Wirkung, die aber in Epilepsiemodellen an Tieren weniger ausgeprägt war als die Wirkung von Retigabin.

Es gibt keine Hinweise auf einen oxidativen Metabolismus von Retigabin oder des N-Acetyl-Metaboliten durch Cytochrom-P450-Enzyme in der Leber. Daher hat die gleichzeitige Einnahme mit Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P450-Enzymen wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Retigabin oder des N-Acetyl-Metaboliten.

In vitro-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zufolge hatte Retigabin nur ein geringes oder kein Potential für eine Hemmung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4/5). Darüber hinaus induzierten weder Retigabin noch der N-Acetyl-Metabolit in primären Hepatozyten des Menschen CYP1A2 oder CYP3A4/5. Daher hat Retigabin wahrscheinlich keinen über hemmende oder induzierende

Mechanismen vermittelten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Substraten der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme.

Elimination

Die Elimination von Retigabin erfolgt über eine Kombination aus hepatischem Metabolismus und renaler Exkretion. Insgesamt lassen sich etwa 84 % der Dosis im Urin nachweisen, einschließlich dem N-Acetyl-Metaboliten (18 %), der N-Glukuronide der aktiven Muttersubstanz und des N-Acetyl-Metaboliten (24 %) sowie der aktiven Muttersubstanz (36 %). Nur 14 % der Retigabin-Dosis werden im Stuhl ausgeschieden. Retigabin besitzt eine Plasmahalbwertszeit von etwa 6 bis 10 Stunden. Die Gesamtplasmaclearance von Retigabin beträgt nach intravenöser Gabe typischerweise 0,4 bis 0,6 l/h/kg.

Linearität

Die Pharmakokinetik von Retigabin ist über die Einzeldosisspanne von 25 bis 600 mg bei gesunden Probanden und bis zu 1.200 mg/Tag bei Patienten mit Epilepsie im Wesentlichen linear. Nach wiederholter Einnahme kommt es zu keiner unerwarteten Akkumulation.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

In einer Einzeldosisstudie stieg die AUC von Retigabin bei Probanden mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min) gegenüber gesunden Probanden um etwa 30 % und bei solchen mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) um etwa 100 % an. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Anpassung der Trobalt-Dosis empfohlen. Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wird aber keine Anpassung der Trobalt-Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

In einer Einzeldosisstudie mit gesunden Probanden und Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz nahm die AUC von Retigabin bei Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz gegenüber gesunden Probanden um etwa 100 % zu.

Eine zweite Einzeldosisstudie mit Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz welche chronische Hämodialyse erhalten (n=8), mit Beginn der Dialyse ungefähr 4 Stunden nach einer Einzeldosis von Retigabin (100 mg), resultierte in einer medianen Reduktion der Retigabin Plasma Konzentration von 52% vom Start bis zum Ende der Dialyse. Die prozentuelle Abnahme der Plasma Konzentration während der Dialyse lag zwischen 34% bis 60% mit Ausnahme eines Probanden der eine Reduktion von 17% hatte.

Leberfunktionsstörung

In einer Einzeldosisstudie gab es bei Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 bis 6) keinen klinisch relevanten Einfluss auf die AUC von Retigabin. Bei Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7 bis 9) war die Retigabin-AUC gegenüber gesunden Probanden um etwa 50 % und bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score > 9) um etwa 100 % erhöht. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung von Trobalt empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Körpergewicht

In einer populations-pharmakokinetischen Analyse nahm die Retigabin-Clearance mit zunehmender Körperoberfläche zu. Allerdings wird diese Zunahme nicht als klinisch bedeutend betrachtet. Da Retigabin zudem nach dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit aufdosiert wird, sind keine Dosisanpassungen auf Basis des Körpergewichts erforderlich.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Retigabin wurde in einer Einzeldosisstudie von gesunden älteren Menschen (66 bis 82 Jahre) langsamer eliminiert als von gesunden jungen Erwachsenen. Dies führte zu einer höheren AUC (etwa 40 bis 50 %) und einer längeren terminalen Halbwertszeit (30 %) (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Die Ergebnisse einer Einzeldosisstudie zeigten, dass die C_{\max} von Retigabin bezogen auf gesunde junge Erwachsene bei Frauen um etwa 65 % höher war als bei Männern. Bezogen auf ältere Menschen (66 bis 82 Jahre) war die C_{\max} von Retigabin bei Frauen um etwa 75 % höher als bei Männern. Nach Normalisierung der C_{\max} auf das Körpergewicht waren die Werte bei jungen Frauen um etwa 30 % und bei älteren Frauen um etwa 40 % höher als bei Männern. Allerdings gab es keinen offensichtlichen geschlechtsabhängigen Unterschied bei der auf das Gewicht normalisierten Clearance. Da Retigabin nach dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit aufdosiert wird, ist keine Dosisanpassung auf Basis des Geschlechts erforderlich.

Rasse

Eine Post-hoc-Analyse über mehrere Studien an gesunden Probanden zeigte eine Reduktion der Retigabin-Clearance bei gesunden schwarzen gegenüber gesunden kaukasischen Probanden um 20 %. Allerdings wird diese Wirkung nicht als klinisch signifikant betrachtet, so dass eine Anpassung der Trobalt-Dosis nicht empfohlen wird.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Retigabin bei Kindern unter 12 Jahren wurde nicht untersucht.

In einer offenen, pharmakokinetischen Studie mit Mehrfachdosierung zur Sicherheit und Verträglichkeit an fünf Personen im Alter zwischen 12 Jahren bis unter 18 Jahren mit partiellen Krampfanfällen zeigte sich, dass die Pharmakokinetik von Retigabin bei Jugendlichen und Erwachsenen übereinstimmt.

Allerdings konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Retigabin bei Jugendlichen nicht festgestellt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit Mehrfachgabe wurden die maximalen Dosen durch übersteigerte pharmakologische Wirkungen von Retigabin begrenzt (einschließlich Ataxie, Hypokinesie und Tremor). In diesen Studien war die Exposition der Tiere auf dem „No-observed-Effekt“-Niveau im Allgemeinen geringer als diejenige beim Menschen unter den empfohlenen klinischen Dosen.

In Studien an Hunden wurde eine Erweiterung der Gallenblase beobachtet, es gab jedoch keine Hinweise auf eine Cholestase oder andere Zeichen einer Funktionsstörung der Gallenblase und das Gallenejektionsvolumen war unverändert. Die bei Hunden beobachtete Erweiterung der Gallenblase führte zu einer fokalen Kompression der Leber. Klinisch wurden keine Hinweise auf eine Funktionsstörung der Gallenblase beobachtet.

Basierend auf den Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxikologie

Retigabin hatte keinen Einfluss auf Fertilität oder allgemeine Reproduktionsleistung.

Bei Ratten passierten Retigabin und/oder seine Metaboliten die Plazenta und führten bei den Muttertieren und Feten zu vergleichbaren Gewebekonzentrationen.

Nach Verabreichung von Retigabin an trächtige Tiere während der Periode der Organogenese gab es keine Hinweise auf eine Teratogenität. In einer Studie zur peri- und postnatalen Entwicklung an Ratten war Retigabin nach Verabreichung in der Schwangerschaft mit einer erhöhten perinatalen Mortalität verbunden. Darüber hinaus kam es zu einer Verzögerung der Entwicklung des akustisch erzeugten Startle-Reflexes. Diese Beobachtungen wurden bei niedrigeren Serumspiegeln sichtbar als denjenigen, die bei klinisch empfohlenen Dosierungen erreicht werden, und wurden von Toxizität bei den Muttertieren begleitet (einschließlich Ataxie, Hypokinesie, Tremor und eine verminderte Gewichtszunahme). Die Toxizität bei den Muttertieren verhinderte eine höhere Dosierung der Muttertiere und somit Schlüsse auf den Sicherheitsbereich im Hinblick auf die Therapie beim Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium
Hypromellose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose.

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Phospholipide aus Sojabohnen
Xanthangummi.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake Blisterpackungen aus PVC-PVDC-Aluminiumfolie.
Packungen mit 84 Filmtabletten; Bündelpackungen mit 168 (2 x 84) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/681/007 -008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der erstmaligen Zulassung: 28/03/2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14 Jänner 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 300 mg Retigabin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Grüne längliche Filmtabletten 7,1mm x 16mm groß, mit der Kennzeichnung „RTG-300“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trobalt ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere Kombinationen mit anderen geeigneten Arzneimitteln unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Trobalt muss entsprechend des individuellen Ansprechens des Patienten aufdosiert werden, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren.

Die maximale Gesamttagesdosis bei Therapiebeginn beträgt 300 mg (100 mg dreimal täglich). Anschließend wird die Gesamttagesdosis abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten und von der Verträglichkeit um maximal 150 mg pro Woche aufdosiert. Es wird erwartet, dass die wirksame Erhaltungsdosis zwischen 600 mg/Tag und 1.200 mg/Tag liegt.

Die maximale Gesamt-Erhaltungsdosis beträgt 1.200 mg/Tag. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Dosen oberhalb von 1.200 mg/Tag wurden nicht nachgewiesen.

Ein Patient, der eine oder mehrere Dosen ausgelassen hat, sollte, sobald er daran denkt, seine übliche Einzeldosis einnehmen.

Nach Einnahme einer ausgelassenen Dosis darf die nächste Dosis frühestens 3 Stunden später eingenommen werden. Anschließend sollte das normale Dosierschema wieder aufgenommen werden.

Bei Beendigung der Behandlung mit Trobalt muss die Dosis schrittweise, über eine Zeitdauer von mindestens 3 Wochen, reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Retigabin bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter vor. Bei älteren Patienten wird eine Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis empfohlen. Die Gesamttagesdosis bei Therapiebeginn beträgt 150 mg/Tag. Die Gesamttagesdosis während der Aufdosierungsphase sollte in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit um maximal 150 mg pro Woche erhöht werden. Dosierungen von über 900 mg/Tag werden nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Retigabin und seine Metaboliten werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden.

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min; siehe Abschnitt 5.2) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min; siehe Abschnitt 5.2) wird eine Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis von Trobalt um 50 % empfohlen. Die Gesamttagesdosis beträgt bei Therapiebeginn 150 mg Trobalt und es wird empfohlen, die Gesamttagesdosis in der Aufdosierungsphase um 50 mg pro Woche zu erhöhen, bis eine Gesamtdosis von maximal 600 mg/Tag erreicht ist.

Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium, welche eine Hämodialyse erhalten, sollen am Dialysetag wie gewohnt die drei täglichen Dosen einnehmen. Des Weiteren empfiehlt sich eine zusätzliche Dosis direkt nach der Hämodialyse. Wenn Durchbruch-Anfälle gegen Ende der Dialyse auftreten, kann eine weitere zusätzliche Dosis zu Beginn der nächstfolgenden Dialyse in Betracht gezogen werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 bis 6; siehe Abschnitt 5.2) ist keine Dosisreduktion erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≥ 7 ; siehe Abschnitt 5.2) wird eine Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis von Trobalt um 50 % empfohlen. Die Gesamttagesdosis beträgt bei Therapiebeginn 150 mg und es wird empfohlen, die Gesamttagesdosis in der Aufdosierungsphase um 50 mg pro Woche zu erhöhen, bis eine Gesamtdosis von maximal 600 mg/Tag erreicht ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Retigabin bei Kindern unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Die derzeit verfügbaren Daten zur Pharmakokinetik sind in Abschnitt 5.2 beschrieben, es kann jedoch keine Empfehlung zur Dosierung gemacht werden.

Art der Anwendung

Trobalt ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten werden dreimal täglich eingenommen. Die Tabletten sollten im Ganzen eingenommen und nicht zerkaut, zerstoßen oder zerteilt werden.

Trobalt kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Augenerkrankungen

Pigmentveränderungen (Verfärbungen) von Augengeweben, inklusive der Retina, wurden in klinischen Langzeitstudien mit Retigabin berichtet, manchmal, aber nicht immer in Verbindung mit Pigmentveränderungen von Haut, Lippen oder Nägeln (siehe untenstehenden Absatz und Abschnitt 4.8). Nach Absetzen von Retigabin wurde in einigen Fällen über eine Reversibilität der renalen Pigmentation berichtet. Die Langzeitprognose dieser Befunde ist derzeit unbekannt, aber manche der Berichte waren mit einer Sehverschlechterung assoziiert.

Zusätzlich wurde eine ausgeprägte Form von Makulamisbildung mit Merkmalen der vitelliformen Makuladegeneration (siehe Abschnitt 4.8) gefunden, in den meisten Fällen mittels der optischen Kohärenztomografie (OCT) diagnostiziert. Der Grad des Fortschreitens der vitelliformen Makuladegeneration und deren Einfluss auf die Netzhaut, Makulafunktion und Sehkraft ist unklar. Es wurde über Abnormalitäten der Sehkraft (Gesichtsfeldeinengung, Verlust der zentralen Sensitivität und reduzierte Sehschärfe) berichtet.

Bei allen Patienten soll eine umfassende ophthalmologische Untersuchung vor Behandlungsbeginn, und danach mindestens alle 6 Monate durchgeführt werden. Diese Untersuchung sollte Sehschärfe, Spaltlampenuntersuchung, Fundoskopie in Mydriasis und optische Kohärenztomografie beinhalten. Wenn Änderungen der Pigmentierung der Retina, vitelliforme Makuladegeneration oder Änderungen der Sehkraft festgestellt werden, sollte Trobalt nur nach sorgfältiger erneuter Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden. Falls die Behandlung fortgeführt wird, sollte der Patient genauer überwacht werden.

Hauterkrankungen

Pigmentveränderungen (Verfärbung) der Haut, Lippen oder Nägel wurden in klinischen Langzeitstudien mit Retigabin berichtet, manchmal aber nicht immer in Verbindung mit Pigmentveränderungen der Augengewebe (siehe Absatz oben und Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die diese Veränderungen entwickeln, sollte die Behandlung mit Trobalt nur nach sorgfältiger erneuter Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden.

Harnverhalt

In kontrollierten klinischen Studien zu Retigabin wurde über Fälle von Harnverhalt, Dysurie und Harnentleerungsverzögerung berichtet. Diese traten in der Regel innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf (siehe Abschnitt 4.8). Trobalt muss bei Patienten, bei denen das Risiko für einen Harnverhalt besteht, mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten über das Risiko für diese möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

QT-Intervall

Eine Studie zur Reizleitung im Herzen an gesunden Probanden zeigte, dass Retigabin bei einer Aufdosierung auf 1.200 mg/Tag einen QT-verlängernden Effekt verursachte. Eine durchschnittliche Erhöhung des individuellen korrigierten QT-Intervalls von bis zu 6,7 ms (obere Grenze des einseitigen 95 % Konfidenzintervalls 12,6 ms) ist innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme beobachtet worden. Bei gemeinsamer Verordnung von Trobalt mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit bekanntermaßen verlängertem QT-Intervall, dekompensierter Herzinsuffizienz, ventrikulärer Hypertrophie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie und bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn 65 Jahre und älter sind, ist Vorsicht geboten.

Bei diesen Patienten wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Trobalt ein Elektrokardiogramm (EKG) aufzuzeichnen. Bei Patienten mit einem korrigierten QT-Intervall > 440 ms als Ausgangswert sollte bei Erreichen der Erhaltungsdosis noch ein EKG aufgezeichnet werden.

Psychiatrische Erkrankungen

In kontrollierten klinischen Studien zu Retigabin wurden Verwirrheitszustände, psychotische Störungen und Halluzinationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Effekte traten im Allgemeinen innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf und führten bei den betroffenen Patienten häufig zu einem Absetzen der Behandlung. Die Patienten sollten über das Risiko für diese möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

Suizidrisiko

Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurden bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden. Auch eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für dieses Risiko ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos unter Retigabin nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen für Suizidgedanken und suizidales Verhalten überwacht und es sollte eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Ältere Patienten können ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von zentralnervösen Nebenwirkungen, Harnverhalt und Vorhofflimmern haben. Trobalt muss bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden und es wird eine reduzierte Anfangs- und Erhaltungsdosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Krampfanfälle bei Absetzen der Behandlung

Die Behandlung mit Trobalt muss allmählich ausgeschlichen werden, um das Potential für Rebound-Krampfanfälle möglichst gering zu halten. Es wird empfohlen, die Trobalt-Dosis über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen zu reduzieren, es sei denn, Bedenken bezüglich der Sicherheit erfordern ein abruptes Absetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Laboruntersuchungen

Es wurde gezeigt, dass Retigabin klinische Laboruntersuchungen auf Bilirubin in Serum und Urin beeinflusst und fälschlicherweise erhöhte Werte liefern kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Andere Antiepileptika

In vitro-Daten zeigten ein geringes Potential für Wechselwirkungen mit anderen Antiepileptika (siehe Abschnitt 5.2). Das Potential für Arzneimittelwechselwirkungen wurde daher auf Grundlage einer gepoolten Analyse von klinischen Studien bewertet. Obwohl diese Daten nicht als so robust betrachtet werden wie eigenständige Wechselwirkungsstudien, unterstützen die Ergebnisse die *in vitro*-Daten.

Auf der Grundlage dieser gepoolten Daten hatte Retigabin keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Tal-Plasmakonzentrationen der folgenden Antiepileptika:

- Carbamazepin, Clobazam, Clonazepam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramat, Valproat, Zonisamid.

Weiterhin hatten die folgenden Antiepileptika auf der Grundlage gepoolter Daten keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Retigabin:

- Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat, Valproat.

Diese Analyse zeigte ebenfalls keinen klinisch signifikanten Effekt der Induktoren (Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital) auf die Retigabin-Clearance.

Steady-State-Daten einer begrenzten Anzahl von Patienten in kleineren Phase-II-Studien deuteten jedoch darauf hin, dass:

- Phenytoin die systemische Retigabin-Exposition um 35 % reduzieren kann
- Carbamazepin die systemische Retigabin-Exposition um 33 % reduzieren kann

Wechselwirkung mit Digoxin

Die Daten einer *in vitro*-Studie zeigten, dass der N-Acetyl-Metabolit von Retigabin den P-Glykoprotein-vermittelten Transport von Digoxin konzentrationsabhängig hemmte

Basierend auf einer Studie, durchgeführt mit gesunden Probanden, haben therapeutische Dosen von Retigabin (600-1200 mg/Tag), mit einer oralen Einzelgabe von Digoxin, zu einem geringen Anstieg (8-18%) von Digoxin AUC geführt. Der Anstieg scheint unabhängig von der Retigabin Dosis zu sein und wird nicht als klinisch relevant betrachtet. Es gab keine bedeutende Veränderung bei Digoxin C_{max}. Es ist keine Dosisanpassung von Digoxin erforderlich.

Wechselwirkungen mit Anästhetika

Trobalat kann die Dauer einer durch einige Anästhetika induzierten Anästhesie verlängern (so zum Beispiel von Thiopental-Natrium; siehe Abschnitt 5.1).

Wechselwirkung mit Alkohol

Die gleichzeitige Einnahme von Ethanol (1,0 g/kg) mit Retigabin (200 mg) führte bei gesunden Probanden zu vermehrtem Schwommensehen. Die Patienten sollten über die möglichen Auswirkungen auf das Sehvermögen aufgeklärt werden, wenn sie Trobalat mit Alkohol einnehmen.

Orale Kontrazeptiva

Bei Retigabin Dosen von bis zu 750mg/Tag gab es keine klinisch signifikante Wirkung von Retigabin auf die Pharmakokinetik von Estrogen (Ethinylöstradiol) oder Progestogen (Norethindron) Komponenten der oralen kontrazeptiven Pille. Weiters gab es keine klinisch signifikante Wirkung der niedrigdosierte, oralen, kontrazeptiven Kombinationspille auf die Pharmakokinetik von Retigabin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Risiko im Zusammenhang mit Antiepileptika im Allgemeinen

Frauen, die schwanger werden können, sollten von einem Facharzt beraten werden. Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant, sollte die Notwendigkeit der Behandlung mit Antiepileptika neu überprüft werden. Bei Frauen, die wegen einer Epilepsie behandelt werden, ist ein plötzliches Absetzen der Antiepileptika zu vermeiden, da dies zu Durchbruch-Anfällen führen kann, die ernste Konsequenzen für die Mutter und das ungeborene Kind haben könnten.

Das Risiko für kongenitale Fehlbildungen ist bei Kindern von mit Antiepileptika behandelten Müttern um den Faktor 2 bis 3 gegenüber der in der Allgemeinbevölkerung erwarteten Inzidenz von ca. 3 % erhöht. Die am häufigsten berichteten Fehlbildungen sind Lippenspalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte. Eine Behandlung mit mehreren Antiepileptika ist mit einem höheren Risiko für kongenitale Missbildungen verbunden als eine Monotherapie, weshalb, sofern möglich, eine Monotherapie angewendet werden sollte.

Risiko im Zusammenhang mit Trobalt

Bisher liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Retigabin bei Schwangeren vor. Die tierexperimentellen Studien sind hinsichtlich der Reproduktionstoxizität nicht ausreichend, weil die in diesen Studien erreichten Plasmaspiegel niedriger lagen, als die beim Menschen erzielten Spiegel bei den empfohlenen Dosen (siehe Abschnitt 5.3). In einer Entwicklungsstudie an Ratten, deren Muttertiere in der Tragezeit mit Retigabin behandelt wurden, kam es bei den Nachkommen zu einer verzögerten Entwicklung des akustisch ausgelösten Startle-Reflexes (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

Trobalt wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Retigabin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien gingen Retigabin und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch über. Bei der Entscheidung, ob das Stillen fortzusetzen/zu beenden ist oder die Behandlung mit Trobalt fortzusetzen/zu beenden ist, sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien gab es keine behandlungsbedingten Auswirkungen von Retigabin auf die Fertilität. Allerdings waren die in diesen Studien erreichten Plasmaspiegel niedriger als die beim Menschen unter den empfohlenen Dosen erzielten Spiegel (siehe Abschnitt 5.3).

Die Auswirkungen von Retigabin auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht.

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

In kontrollierten klinischen Studien wurden Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, Müdigkeit, Diplopie und Verschwommensehen berichtet, und zwar insbesondere in der Aufdosierungsphase (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass die Patienten über das Risiko für derartige Nebenwirkungen zu Therapiebeginn und nach jedem Aufdosierungsschritt aufgeklärt werden. Darüber hinaus sind sie darüber aufzuklären, dass sie kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen sollen, bis sie wissen, welche Auswirkungen Trobalt auf sie hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen aus den gepoolten Sicherheitsdaten dreier multizentrischer, randomisierter, doppelblinder, placebokontrollierter Studien waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer ausgeprägt und wurden am häufigsten in den ersten 8 Behandlungswochen berichtet. Es gab eine offensichtliche Dosis-Abhängigkeit für Schwindel, Müdigkeit, Verwirrheitszustände, Aphasie, Koordinationsstörungen, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Gedächtnisstörungen, Gangstörungen, Verschwommensehen und Obstipation.

Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem Absetzen der Behandlung führten, waren Schwindel, Müdigkeit, Erschöpfung und Verwirrheitszustände.

Tabelle der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$
 Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$
 Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
 Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
 Sehr selten: $< 1/10.000$.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme Appetitzunahme	
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrheitszustände Psychotische Störungen Halluzinationen Desorientierung Angst	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Müdigkeit	Amnesie Aphasie Koordinationsstörungen Drehschwindel Parästhesien Tremor Gleichgewichtsstörungen Gedächtnisstörungen Wortfindungs- und Verständnisstörungen Dysarthrie Aufmerksamkeitsstörungen Gangstörungen Myoklonien	Hypokinesie

Augenerkrankungen	Pigmentveränderungen (Verfärbungen) der Augengewebe, inklusive der Retina, wurden nach mehreren Jahren der Behandlung beobachtet. Manche dieser Berichte waren mit einer Sehverschlechterung assoziiert.	Diplopie Verschwommensehen Erworbene vitelliforme Makuladegeneration	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit Obstipation Dyspepsie Mundtrockenheit	Schluckstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Leberwerte	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blaugraue Verfärbung der Nägel, Lippen und/oder der Haut wurden beobachtet, im Allgemeinen bei höheren Dosierungen und nach mehreren Jahren der Behandlung.		Hautausschlag Hyperhidrosis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie Harnentleerungsverzögerung Hämaturie Chromaturie	Harnverhalt Nierensteine
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung	Asthenie Unwohlsein Periphere Ödeme	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Im gepoolten Datensatz zur Sicherheit wurden im Zusammenhang mit einer Funktionsstörung der Harnentleerung stehende Nebenwirkungen einschließlich Harnretention bei 5 % der mit Retigabin behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Mehrzahl der Ereignisse trat in den ersten 8 Behandlungswochen auf und es bestand keine offensichtliche Dosisabhängigkeit.

Bei 9 % der mit Retigabin behandelten Patienten des gepoolten Datensatzes wurden Verwirrheitszustände, bei 2 % Halluzinationen und bei 1 % psychotische Störungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Mehrzahl der Nebenwirkungen trat in den ersten 8 Behandlungswochen auf und nur bei den Verwirrheitszuständen wurde eine offensichtliche Dosisabhängigkeit festgestellt.

Nebenwirkungsdaten von Prüfungsteilnehmern in klinischen Studien zeigten eine Ereignisrate von 3,6% für Verfärbungen der Nägel, Lippen, Haut und/oder Schleimhaut pro Patientenjahr unter Exposition. Die kumulativen Inzidenzen eines Ereignisses nach 1 Jahr, 2 Jahren, 3 Jahren, 4 Jahren und 5 Jahren Exposition betragen ungefähr 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% bzw. 16,7%.

Ungefähr 30-40% der Prüfungsteilnehmer in klinischen Studien, die mit Retigabin behandelt wurden und bei denen eine Untersuchung der Haut und/oder der Augen stattfand, zeigten Verfärbungen der Nägel, Lippen, Haut und/oder Schleimhaut oder eine Pigmentierung von Augengewebe, die nicht die Retina betrifft. Bei ungefähr 15-30% der Prüfungsteilnehmer in klinischen Studien, die mit Retigabin behandelt wurden und bei denen eine Augenuntersuchung durchgeführt wurde, wurde eine Retinapigmentierung festgestellt. Zusätzlich wurden Fälle von erworbener Typ- vitelliformer Makuladegeneration sowohl in klinischen Studien als auch als Spontanberichte erkannt.

Daten von älteren Patienten weisen darauf hin, dass bei ihnen mit höherer Wahrscheinlichkeit bestimmte zentralnervöse Ereignisse wie Schläfrigkeit, Amnesie, Koordinationsstörungen, Schwindel, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Gedächtnisstörungen, Gangstörungen auftreten können.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es gibt begrenzte Erfahrungen zu Überdosierungen mit Retigabin.

In klinischen Studien wurden Retigabin-Überdosen von mehr als 2.500 mg/Tag berichtet. Symptome der Retigabin-Überdosis waren neben den unter therapeutischen Dosen beobachteten Nebenwirkungen Agitiertheit, aggressives Verhalten und Reizbarkeit. Es wurden keine bleibenden Schäden berichtet.

In einer Studie mit Probanden kam es bei zwei Personen innerhalb von 3 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis von 900 mg Retigabin zu Herzrhythmusstörungen (Herzstillstand/Asystolie oder ventrikuläre Tachykardie). Die Herzrhythmusstörungen klangen spontan ab und beide Probanden erholten sich ohne bleibende Schäden.

Behandlung

Im Falle einer Überdosis soll der Patient klinisch angemessene supportive Therapie und elektrokardiographische (EKG) Überwachung erhalten. Die weitere Behandlung sollte, sofern verfügbar, gemäß den Empfehlungen der nationalen Giftnotrufzentrale erfolgen.

Die Hämodialyse reduziert die Plasmakonzentration von Retigabin und NAMR um ungefähr 50%.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX21.

Wirkmechanismus

Kaliumkanäle gehören zu den spannungsabhängigen Ionenkanälen in Nervenzellen und sind wichtige Determinanten der neuronalen Aktivität. *In vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Retigabin vorwiegend dadurch wirkt, dass es Kaliumkanäle in Neuronen öffnet (KCNQ2 [Kv7.2] und KCNQ3 [Kv7.3]). Dadurch wird das Ruhemembranpotential stabilisiert und es kommt zu einer Kontrolle der elektrischen Erregbarkeit der Neuronen im Sub-Schwellenbereich, wodurch die Auslösung von epileptiformen Aktionspotentialentladungen verhindert wird. Mutationen der KCNQ-Kanäle liegen mehreren Erbkrankheiten des Menschen zugrunde, einschließlich der Epilepsie (KCNQ2 und 3). Der Wirkmechanismus von Retigabin auf Kaliumkanäle ist gut dokumentiert, allerdings müssen weitere Mechanismen, über die Retigabin eine antiepileptische Wirkung ausüben könnte, erst noch vollständig erforscht werden.

Retigabin erhöhte in einer Reihe von Anfallsmodellen die Schwelle für eine Anfallsinduktion durch maximale Elektroschocks, Pentylentetrazol, Picrotoxin und N-Methyl-D-Aspartat (NMDA). Darüber hinaus zeigte Retigabin in zahlreichen Kindling-Modellen, wie zum Beispiel dem voll gekindleten Zustand und einigen Fällen während der Kindling-Entwicklung, inhibitorische Eigenschaften. Retigabin erzielte zudem bei Nagern mit Kobalt-induzierten epileptogenen Läsionen eine effektive Prävention eines Status epilepticus und hemmte bei genetisch prädisponierten Mäusen tonische Extensoren-Krampfanfälle. Die Relevanz dieser Modelle für die Epilepsie beim Menschen ist allerdings nicht bekannt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Ratten verlängerte Retigabin die durch Thiopental-Natrium induzierte Schlafzeit von etwa 4 min auf 53 min und die Propofol-induzierte Schlafzeit von etwa 8 min auf 12 min. Es gab keine Wirkung auf die durch Halothan oder Methohexital-Natrium induzierte Schlafzeit. Retigabin kann die durch bestimmte Anästhetika (zum Beispiel Thiopental-Natrium) induzierte Anästhesie verlängern.

Klinische Wirksamkeit von Retigabin als Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen

Es wurden drei multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit insgesamt 1.239 erwachsenen Patienten durchgeführt, in denen die Wirksamkeit von Retigabin als Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung untersucht wurde. Die Studien schlossen Patienten ein, deren Anfälle durch 1 bis 3 begleitend verabreichte Antiepileptika nicht adäquat kontrolliert waren. Mehr als 75 % der Patienten nahmen ≥ 2 begleitende Antiepileptika ein. Die Dauer der Epilepsie betrug bei den Patienten über alle Studien im Mittel 22 Jahre und die mediane Anfallsfrequenz war bei Studienbeginn 8 bis 12 pro 28 Tage. Die Patienten wurden einer Zusatzbehandlung mit Placebo oder Retigabin in Dosen von 600, 900 oder 1.200 mg/Tag (siehe Tabelle 1) randomisiert zugeteilt. Sie mussten in einer 8-wöchigen Baseline-Phase ≥ 4 partielle Krampfanfälle pro 28 Tage aufweisen und durften nicht länger als 21 Tage anfallsfrei sein. Die Dauer der Erhaltungsphase betrug 8 oder 12 Wochen.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren:

- prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen pro 28 Tage zwischen der Baseline-Phase und der doppelblinden Behandlungsphase (kombinierte Aufdosierungs- und Erhaltungsphase) in allen drei Studien
- Ansprechrates (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Krampfanfälle pro 28 Tage um ≥ 50 %) von der Baseline- bis zur Erhaltungsphase (nur Studien 301 und 302).

Retigabin war in drei klinischen Studien als Zusatztherapie bei Erwachsenen mit fokalen Krampfanfällen wirksam (Tabelle 1). Retigabin war Placebo in den Dosen 600 mg/Tag (eine Studie), 900 mg/Tag (zwei Studien) und 1.200 mg/Tag (zwei Studien) statistisch signifikant überlegen.

Die Studien waren nicht darauf ausgelegt, bestimmte Kombinationen von Antiepileptika zu bewerten. Daher wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Retigabin bei gleichzeitiger Gabe mit Antiepileptika, die in den klinischen Prüfungen weniger häufig als Basistherapie eingesetzt wurden, einschließlich Levetiracetam, nicht eindeutig gezeigt.

Tabelle 1. Zusammenfassung der prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen pro 28 Tage und Ansprechraten

Studie (n=Population in der doppelblinden Phase; n=Population in der Erhaltungsphase)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/Tag	900 mg/Tag	1.200 mg/Tag
Studie 205 (n=396; n=303)				
Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen (Median) % Änderung	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Ansprechrate (sekundärer Endpunkt)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305; n=256)				
Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen (Median) % Änderung	-18 %	~	~	-44 %*
Ansprechrate	23 %	~	~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen (Median) % Änderung	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Ansprechrate	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statistisch signifikant, $p \leq 0,05$

~ Dosis nicht untersucht

In den unverblindeten Verlängerungsstudien der drei placebokontrollierten Studien blieb die Wirksamkeit über eine Beobachtungsphase von mindestens 12 Monaten erhalten (365 Patienten).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Trobalt von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern im Alter von 0 bis unter 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 zur Information für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trobalt die Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren mit fokalen Krampfanfällen zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 zur Information für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Retigabin wird nach einmaliger oder mehrmaliger oraler Gabe schnell resorbiert und die medianen t_{\max} -Werte werden im Allgemeinen nach 0,5 bis 2 Stunden erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Retigabin betrug im Vergleich zu einer intravenösen Dosis etwa 60 %.

Die Einnahme von Retigabin mit einer fettreichen Mahlzeit führte zu keiner Änderung im Ausmaß der Retigabin-Resorption insgesamt, aber Nahrung reduzierte die Variabilität von C_{\max} (23 %) zwischen

den Probanden im Vergleich zum nüchternen Zustand (41 %) und führte zu einer Erhöhung von C_{\max} (38 %). Die Auswirkung von Nahrung auf C_{\max} unter normalen klinischen Bedingungen wird als klinisch nicht relevant betrachtet. Daher kann Trobalt mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Retigabin wird über den Konzentrationsbereich von 0,1 bis 2 µg/ml zu etwa 80 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen im Steady-State von Retigabin beträgt nach intravenöser Dosierung 2 bis 3 l/kg.

Biotransformation

Retigabin wird im Menschen extensiv metabolisiert. Ein nennenswerter Teil der Retigabin-Dosis wird in inaktive N-Glukuronide umgewandelt. Retigabin wird darüber hinaus in einen N-Acetyl-Metaboliten umgewandelt, der anschließend ebenfalls glukuronidiert wird. Der N-Acetyl-Metabolit besitzt eine antiepileptische Wirkung, die aber in Epilepsiemodellen an Tieren weniger ausgeprägt war als die Wirkung von Retigabin.

Es gibt keine Hinweise auf einen oxidativen Metabolismus von Retigabin oder des N-Acetyl-Metaboliten durch Cytochrom-P450-Enzyme in der Leber. Daher hat die gleichzeitige Einnahme mit Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P450-Enzymen wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Retigabin oder des N-Acetyl-Metaboliten.

In vitro-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zufolge hatte Retigabin nur ein geringes oder kein Potential für eine Hemmung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4/5). Darüber hinaus induzierten weder Retigabin noch der N-Acetyl-Metabolit in primären Hepatozyten des Menschen CYP1A2 oder CYP3A4/5. Daher hat Retigabin wahrscheinlich keinen über hemmende oder induzierende Mechanismen vermittelten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Substraten der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme.

Elimination

Die Elimination von Retigabin erfolgt über eine Kombination aus hepatischem Metabolismus und renaler Exkretion. Insgesamt lassen sich etwa 84 % der Dosis im Urin nachweisen, einschließlich dem N-Acetyl-Metaboliten (18 %), der N-Glukuronide der aktiven Muttersubstanz und des N-Acetyl-Metaboliten (24 %) sowie der aktiven Muttersubstanz (36 %). Nur 14 % der Retigabin-Dosis werden im Stuhl ausgeschieden. Retigabin besitzt eine Plasmahalbwertszeit von etwa 6 bis 10 Stunden. Die Gesamtplasmaclearance von Retigabin beträgt nach intravenöser Gabe typischerweise 0,4 bis 0,6 l/h/kg.

Linearität

Die Pharmakokinetik von Retigabin ist über die Einzeldosisspanne von 25 bis 600 mg bei gesunden Probanden und bis zu 1.200 mg/Tag bei Patienten mit Epilepsie im Wesentlichen linear. Nach wiederholter Einnahme kommt es zu keiner unerwarteten Akkumulation.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

In einer Einzeldosisstudie stieg die AUC von Retigabin bei Probanden mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min) gegenüber gesunden Probanden um etwa 30 % und bei solchen mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) um etwa 100 % an. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer

Nierenfunktionsstörung wird eine Anpassung der Trobalt-Dosis empfohlen. Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wird aber keine Anpassung der Trobalt-Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

In einer Einzeldosisstudie mit gesunden Probanden und Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz nahm die AUC von Retigabin bei Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz gegenüber gesunden Probanden um etwa 100 % zu.

Eine zweite Einzeldosisstudie mit Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz welche chronische Hämodialyse erhalten (n=8), mit Beginn der Dialyse ungefähr 4 Stunden nach einer Einzeldosis von Retigabin (100 mg), resultierte in einer medianen Reduktion der Retigabin Plasma Konzentration von 52% vom Start bis zum Ende der Dialyse. Die prozentuelle Abnahme der Plasma Konzentration während der Dialyse lag zwischen 34% bis 60% mit Ausnahme eines Probanden der eine Reduktion von 17% hatte.

Leberfunktionsstörung

In einer Einzeldosisstudie gab es bei Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 bis 6) keinen klinisch relevanten Einfluss auf die AUC von Retigabin. Bei Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7 bis 9) war die Retigabin-AUC gegenüber gesunden Probanden um etwa 50 % und bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score > 9) um etwa 100 % erhöht. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung von Trobalt empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Körpergewicht

In einer populations-pharmakokinetischen Analyse nahm die Retigabin-Clearance mit zunehmender Körperoberfläche zu. Allerdings wird diese Zunahme nicht als klinisch bedeutend betrachtet. Da Retigabin zudem nach dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit aufdosiert wird, sind keine Dosisanpassungen auf Basis des Körpergewichts erforderlich.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Retigabin wurde in einer Einzeldosisstudie von gesunden älteren Menschen (66 bis 82 Jahre) langsamer eliminiert als von gesunden jungen Erwachsenen. Dies führte zu einer höheren AUC (etwa 40 bis 50 %) und einer längeren terminalen Halbwertszeit (30 %) (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Die Ergebnisse einer Einzeldosisstudie zeigten, dass die C_{\max} von Retigabin bezogen auf gesunde junge Erwachsene bei Frauen um etwa 65 % höher war als bei Männern. Bezogen auf ältere Menschen (66 bis 82 Jahre) war die C_{\max} von Retigabin bei Frauen um etwa 75 % höher als bei Männern. Nach Normalisierung der C_{\max} auf das Körpergewicht waren die Werte bei jungen Frauen um etwa 30 % und bei älteren Frauen um etwa 40 % höher als bei Männern. Allerdings gab es keinen offensichtlichen geschlechtsabhängigen Unterschied bei der auf das Gewicht normalisierten Clearance. Da Retigabin nach dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit aufdosiert wird, ist keine Dosisanpassung auf Basis des Geschlechts erforderlich.

Rasse

Eine Post-hoc-Analyse über mehrere Studien an gesunden Probanden zeigte eine Reduktion der Retigabin-Clearance bei gesunden schwarzen gegenüber gesunden kaukasischen Probanden um 20 %. Allerdings wird diese Wirkung nicht als klinisch signifikant betrachtet, so dass eine Anpassung der Trobalt-Dosis nicht empfohlen wird.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Retigabin bei Kindern unter 12 Jahren wurde nicht untersucht.

In einer offenen, pharmakokinetischen Studie mit Mehrfachdosierung zur Sicherheit und Verträglichkeit an fünf Personen im Alter zwischen 12 Jahren bis unter 18 Jahren mit partiellen

Krampfanfällen zeigte sich, dass die Pharmakokinetik von Retigabin bei Jugendlichen und Erwachsenen übereinstimmt.
Allerdings konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Retigabin bei Jugendlichen nicht festgestellt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit Mehrfachgabe wurden die maximalen Dosen durch übersteigerte pharmakologische Wirkungen von Retigabin begrenzt (einschließlich Ataxie, Hypokinesie und Tremor). In diesen Studien war die Exposition der Tiere auf dem „No-observed-Effekt“-Niveau im Allgemeinen geringer als diejenige beim Menschen unter den empfohlenen klinischen Dosen.

In Studien an Hunden wurde eine Erweiterung der Gallenblase beobachtet, es gab jedoch keine Hinweise auf eine Cholestase oder andere Zeichen einer Funktionsstörung der Gallenblase und das Gallenejektionsvolumen war unverändert. Die bei Hunden beobachtete Erweiterung der Gallenblase führte zu einer fokalen Kompression der Leber. Klinisch wurden keine Hinweise auf eine Funktionsstörung der Gallenblase beobachtet.

Basierend auf den Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxikologie

Retigabin hatte keinen Einfluss auf Fertilität oder allgemeine Reproduktionsleistung.

Bei Ratten passierten Retigabin und/oder seine Metaboliten die Plazenta und führten bei den Muttertieren und Feten zu vergleichbaren Gewebekonzentrationen.

Nach Verabreichung von Retigabin an trächtige Tiere während der Periode der Organogenese gab es keine Hinweise auf eine Teratogenität. In einer Studie zur peri- und postnatalen Entwicklung an Ratten war Retigabin nach Verabreichung in der Schwangerschaft mit einer erhöhten perinatalen Mortalität verbunden. Darüber hinaus kam es zu einer Verzögerung der Entwicklung des akustisch erzeugten Startle-Reflexes. Diese Beobachtungen wurden bei niedrigeren Serumspiegeln sichtbar als denjenigen, die bei klinisch empfohlenen Dosierungen erreicht werden, und wurden von Toxizität bei den Muttertieren begleitet (einschließlich Ataxie, Hypokinesie, Tremor und eine verminderte Gewichtszunahme). Die Toxizität bei den Muttertieren verhinderte eine höhere Dosierung der Muttertiere und somit Schlüsse auf den Sicherheitsbereich im Hinblick auf die Therapie beim Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium
Hypromellose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose.

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Talkum (E553b)

Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Phospholipide aus Sojabohnen

Xanthangummi.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake Blisterpackungen aus PVC-PVDC-Aluminiumfolie.

Packungen mit 84 Filmtabletten; Bündelpackungen mit 168 (2 x 84) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/681/009 -010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der erstmaligen Zulassung: 28/03/2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14 Jänner 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Retigabin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette .

Violette längliche Filmtabletten 8,1mm x 18mm groß, mit der Kennzeichnung „RTG-400“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trobalt ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere Kombinationen mit anderen geeigneten Arzneimitteln unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Trobalt muss entsprechend des individuellen Ansprechens des Patienten aufdosiert werden, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren.

Die maximale Gesamttagesdosis bei Therapiebeginn beträgt 300 mg (100 mg dreimal täglich). Anschließend wird die Gesamttagesdosis abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten und von der Verträglichkeit um maximal 150 mg pro Woche aufdosiert. Es wird erwartet, dass die wirksame Erhaltungsdosis zwischen 600 mg/Tag und 1.200 mg/Tag liegt.

Die maximale Gesamt-Erhaltungsdosis beträgt 1.200 mg/Tag. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Dosen oberhalb von 1.200 mg/Tag wurden nicht nachgewiesen.

Ein Patient, der eine oder mehrere Dosen ausgelassen hat, sollte, sobald er daran denkt, seine übliche Einzeldosis einnehmen.

Nach Einnahme einer ausgelassenen Dosis darf die nächste Dosis frühestens 3 Stunden später eingenommen werden. Anschließend sollte das normale Dosierschema wieder aufgenommen werden.

Bei Beendigung der Behandlung mit Trobalt muss die Dosis schrittweise, über eine Zeitdauer von mindestens 3 Wochen, reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Retigabin bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter vor. Bei älteren Patienten wird eine Reduktion der Anfangs- und

Erhaltungsdosis empfohlen. Die Gesamttagesdosis bei Therapiebeginn beträgt 150 mg/Tag. Die Gesamttagesdosis während der Aufdosierungsphase sollte in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit um maximal 150 mg pro Woche erhöht werden. Dosierungen von über 900 mg/Tag werden nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Retigabin und seine Metaboliten werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden.

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min; siehe Abschnitt 5.2) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min; siehe Abschnitt 5.2) wird eine Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis von Trobalt um 50 % empfohlen. Die Gesamttagesdosis beträgt bei Therapiebeginn 150 mg Trobalt und es wird empfohlen, die Gesamttagesdosis in der Aufdosierungsphase um 50 mg pro Woche zu erhöhen, bis eine Gesamtdosis von maximal 600 mg/Tag erreicht ist.

Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium, welche eine Hämodialyse erhalten, sollen am Dialysetag wie gewohnt die drei täglichen Dosen einnehmen. Des Weiteren empfiehlt sich eine zusätzliche Dosis direkt nach der Hämodialyse. Wenn Durchbruch-Anfälle gegen Ende der Dialyse auftreten, kann eine weitere zusätzliche Dosis zu Beginn der nächstfolgenden Dialyse in Betracht gezogen werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 bis 6; siehe Abschnitt 5.2) ist keine Dosisreduktion erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≥ 7 ; siehe Abschnitt 5.2) wird eine Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis von Trobalt um 50 % empfohlen. Die Gesamttagesdosis beträgt bei Therapiebeginn 150 mg und es wird empfohlen, die Gesamttagesdosis in der Aufdosierungsphase um 50 mg pro Woche zu erhöhen, bis eine Gesamtdosis von maximal 600 mg/Tag erreicht ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Retigabin bei Kindern unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Die derzeit verfügbaren Daten zur Pharmakokinetik sind in Abschnitt 5.2 beschrieben, es kann jedoch keine Empfehlung zur Dosierung gemacht werden.

Art der Anwendung

Trobalt ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten werden dreimal täglich eingenommen. Die Tabletten sollten im Ganzen eingenommen und nicht zerkaut, zerstoßen oder zerteilt werden.

Trobalt kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Augenerkrankungen

Pigmentveränderungen (Verfärbungen) von Augengeweben, inklusive der Retina, wurden in klinischen Langzeitstudien mit Retigabin berichtet, manchmal, aber nicht immer in Verbindung mit Pigmentveränderungen von Haut, Lippen oder Nägeln (siehe untenstehenden Absatz und Abschnitt 4.8). Nach Absetzen von Retigabin wurde in einigen Fällen über eine Reversibilität der renalen Pigmentation berichtet. Die Langzeitprognose dieser Befunde ist derzeit unbekannt, aber manche der Berichte waren mit einer Sehverschlechterung assoziiert.

Zusätzlich wurde eine ausgeprägte Form von Makulamisbildung mit Merkmalen der vitelliformen Makuladegeneration (siehe Abschnitt 4.8) gefunden, in den meisten Fällen mittels der optischen Kohärenztomografie (OCT) diagnostiziert. Der Grad des Fortschreitens der vitelliformen Makuladegeneration und deren Einfluss auf die Netzhaut, Makulafunktion und Sehkraft ist unklar. Es wurde über Abnormalitäten der Sehkraft (Gesichtsfeldeinengung, Verlust der zentralen Sensitivität und reduzierte Sehschärfe) berichtet.

Bei allen Patienten soll eine umfassende ophthalmologische Untersuchung vor Behandlungsbeginn, und danach mindestens alle 6 Monate durchgeführt werden. Diese Untersuchung sollte Sehschärfe, Spaltlampenuntersuchung, Fundoskopie in Mydriasis und optische Kohärenztomografie beinhalten. Wenn Änderungen der Pigmentierung der Retina, vitelliforme Makuladegeneration oder Änderungen der Sehkraft festgestellt werden, sollte Trobalt nur nach sorgfältiger erneuter Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden. Falls die Behandlung fortgeführt wird, sollte der Patient genauer überwacht werden.

Hauterkrankungen

Pigmentveränderungen (Verfärbung) der Haut, Lippen oder Nägel wurden in klinischen Langzeitstudien mit Retigabin berichtet, manchmal aber nicht immer in Verbindung mit Pigmentveränderungen der Augengewebe (siehe Absatz oben und Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die diese Veränderungen entwickeln, sollte die Behandlung mit Trobalt nur nach sorgfältiger erneuter Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden.

Harnverhalt

In kontrollierten klinischen Studien zu Retigabin wurde über Fälle von Harnverhalt, Dysurie und Harnentleerungsverzögerung berichtet. Diese traten in der Regel innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf (siehe Abschnitt 4.8). Trobalt muss bei Patienten, bei denen das Risiko für einen Harnverhalt besteht, mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten über das Risiko für diese möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

QT-Intervall

Eine Studie zur Reizleitung im Herzen an gesunden Probanden zeigte, dass Retigabin bei einer Aufdosierung auf 1.200 mg/Tag einen QT-verlängernden Effekt verursachte. Eine durchschnittliche Erhöhung des individuellen korrigierten QT-Intervalls von bis zu 6,7 ms (obere Grenze des einseitigen 95 % Konfidenzintervalls 12,6 ms) ist innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme beobachtet worden. Bei gemeinsamer Verordnung von Trobalt mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit bekanntermaßen verlängertem QT-Intervall, dekompensierter Herzinsuffizienz, ventrikulärer Hypertrophie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie und bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn 65 Jahre und älter sind, ist Vorsicht geboten.

Bei diesen Patienten wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Trobalt ein Elektrokardiogramm (EKG) aufzuzeichnen. Bei Patienten mit einem korrigierten QT-Intervall > 440 ms als Ausgangswert sollte bei Erreichen der Erhaltungsdosis noch ein EKG aufgezeichnet werden.

Psychiatrische Erkrankungen

In kontrollierten klinischen Studien zu Retigabin wurden Verwirrheitszustände, psychotische Störungen und Halluzinationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Effekte traten im Allgemeinen innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf und führten bei den betroffenen Patienten häufig zu einem Absetzen der Behandlung. Die Patienten sollten über das Risiko für diese möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

Suizidrisiko

Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurden bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden. Auch eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für dieses Risiko ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos unter Retigabin nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen für Suizidgedanken und suizidales Verhalten überwacht und es sollte eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Ältere Patienten können ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von zentralnervösen Nebenwirkungen, Harnverhalt und Vorhofflimmern haben. Trobalt muss bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden und es wird eine reduzierte Anfangs- und Erhaltungsdosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Krampfanfälle bei Absetzen der Behandlung

Die Behandlung mit Trobalt muss allmählich ausgeschlichen werden, um das Potential für Rebound-Krampfanfälle möglichst gering zu halten. Es wird empfohlen, die Trobalt-Dosis über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen zu reduzieren, es sei denn, Bedenken bezüglich der Sicherheit erfordern ein abruptes Absetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Laboruntersuchungen

Es wurde gezeigt, dass Retigabin klinische Laboruntersuchungen auf Bilirubin in Serum und Urin beeinflusst und fälschlicherweise erhöhte Werte liefern kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Andere Antiepileptika

In vitro-Daten zeigten ein geringes Potential für Wechselwirkungen mit anderen Antiepileptika (siehe Abschnitt 5.2). Das Potential für Arzneimittelwechselwirkungen wurde daher auf Grundlage einer gepoolten Analyse von klinischen Studien bewertet. Obwohl diese Daten nicht als so robust betrachtet werden wie eigenständige Wechselwirkungsstudien, unterstützen die Ergebnisse die *in vitro*-Daten.

Auf der Grundlage dieser gepoolten Daten hatte Retigabin keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Tal-Plasmakonzentrationen der folgenden Antiepileptika:

- Carbamazepin, Clobazam, Clonazepam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramat, Valproat, Zonisamid.

Weiterhin hatten die folgenden Antiepileptika auf der Grundlage gepoolter Daten keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Retigabin:

- Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat, Valproat.

Diese Analyse zeigte ebenfalls keinen klinisch signifikanten Effekt der Induktoren (Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital) auf die Retigabin-Clearance.

Steady-State-Daten einer begrenzten Anzahl von Patienten in kleineren Phase-II-Studien deuteten jedoch darauf hin, dass:

- Phenytoin die systemische Retigabin-Exposition um 35 % reduzieren kann
- Carbamazepin die systemische Retigabin-Exposition um 33 % reduzieren kann

Wechselwirkung mit Digoxin

Die Daten einer *in vitro*-Studie zeigten, dass der N-Acetyl-Metabolit von Retigabin den P-Glykoprotein-vermittelten Transport von Digoxin konzentrationsabhängig hemmte

Basierend auf einer Studie, durchgeführt mit gesunden Probanden, haben therapeutische Dosen von Retigabin (600-1200 mg/Tag), mit einer oralen Einzelgabe von Digoxin, zu einem geringen Anstieg (8-18%) von Digoxin AUC geführt. Der Anstieg scheint unabhängig von der Retigabin Dosis zu sein und wird nicht als klinisch relevant betrachtet. Es gab keine bedeutende Veränderung bei Digoxin C_{max}. Es ist keine Dosisanpassung von Digoxin erforderlich.

Wechselwirkungen mit Anästhetika

Trobalat kann die Dauer einer durch einige Anästhetika induzierten Anästhesie verlängern (so zum Beispiel von Thiopental-Natrium; siehe Abschnitt 5.1).

Wechselwirkung mit Alkohol

Die gleichzeitige Einnahme von Ethanol (1,0 g/kg) mit Retigabin (200 mg) führte bei gesunden Probanden zu vermehrtem Schwommensehen. Die Patienten sollten über die möglichen Auswirkungen auf das Sehvermögen aufgeklärt werden, wenn sie Trobalat mit Alkohol einnehmen.

Orale Kontrazeptiva

Bei Retigabin Dosen von bis zu 750mg/Tag gab es keine klinisch signifikante Wirkung von Retigabin auf die Pharmakokinetik von Estrogen (Ethinylöstradiol) oder Progestogen (Norethindron) Komponenten der oralen kontrazeptiven Pille. Weiters gab es keine klinisch signifikante Wirkung der niedrigdosierte, oralen, kontrazeptiven Kombinationspille auf die Pharmakokinetik von Retigabin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Risiko im Zusammenhang mit Antiepileptika im Allgemeinen

Frauen, die schwanger werden können, sollten von einem Facharzt beraten werden. Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant, sollte die Notwendigkeit der Behandlung mit Antiepileptika neu überprüft werden. Bei Frauen, die wegen einer Epilepsie behandelt werden, ist ein plötzliches Absetzen der Antiepileptika zu vermeiden, da dies zu Durchbruch-Anfällen führen kann, die ernste Konsequenzen für die Mutter und das ungeborene Kind haben könnten.

Das Risiko für kongenitale Fehlbildungen ist bei Kindern von mit Antiepileptika behandelten Müttern um den Faktor 2 bis 3 gegenüber der in der Allgemeinbevölkerung erwarteten Inzidenz von ca. 3 % erhöht. Die am häufigsten berichteten Fehlbildungen sind Lippenspalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte. Eine Behandlung mit mehreren Antiepileptika ist mit einem höheren Risiko für kongenitale Missbildungen verbunden als eine Monotherapie, weshalb, sofern möglich, eine Monotherapie angewendet werden sollte.

Risiko im Zusammenhang mit Trobalt

Bisher liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Retigabin bei Schwangeren vor. Die tierexperimentellen Studien sind hinsichtlich der Reproduktionstoxizität nicht ausreichend, weil die in diesen Studien erreichten Plasmaspiegel niedriger lagen, als die beim Menschen erzielten Spiegel bei den empfohlenen Dosen (siehe Abschnitt 5.3). In einer Entwicklungsstudie an Ratten, deren Muttertiere in der Tragezeit mit Retigabin behandelt wurden, kam es bei den Nachkommen zu einer verzögerten Entwicklung des akustisch ausgelösten Startle-Reflexes (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

Trobalt wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Retigabin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien gingen Retigabin und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch über. Bei der Entscheidung, ob das Stillen fortzusetzen/zu beenden ist oder die Behandlung mit Trobalt fortzusetzen/zu beenden ist, sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien gab es keine behandlungsbedingten Auswirkungen von Retigabin auf die Fertilität. Allerdings waren die in diesen Studien erreichten Plasmaspiegel niedriger als die beim Menschen unter den empfohlenen Dosen erzielten Spiegel (siehe Abschnitt 5.3).

Die Auswirkungen von Retigabin auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht.

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

In kontrollierten klinischen Studien wurden Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, Müdigkeit, Diplopie und Verschwommensehen berichtet, und zwar insbesondere in der Aufdosierungsphase (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass die Patienten über das Risiko für derartige Nebenwirkungen zu Therapiebeginn und nach jedem Aufdosierungsschritt aufgeklärt werden. Darüber hinaus sind sie darüber aufzuklären, dass sie kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen sollen, bis sie wissen, welche Auswirkungen Trobalt auf sie hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen aus den gepoolten Sicherheitsdaten dreier multizentrischer, randomisierter, doppelblinder, placebokontrollierter Studien waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer ausgeprägt und wurden am häufigsten in den ersten 8 Behandlungswochen berichtet. Es gab eine offensichtliche Dosis-Abhängigkeit für Schwindel, Müdigkeit, Verwirrheitszustände, Aphasie, Koordinationsstörungen, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Gedächtnisstörungen, Gangstörungen, Verschwommensehen und Obstipation.

Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem Absetzen der Behandlung führten, waren Schwindel, Müdigkeit, Erschöpfung und Verwirrheitszustände.

Tabelle der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$
 Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$
 Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
 Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
 Sehr selten: $< 1/10.000$.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme Appetitzunahme	
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrheitszustände Psychotische Störungen Halluzinationen Desorientierung Angst	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Müdigkeit	Amnesie Aphasie Koordinationsstörungen Drehschwindel Parästhesien Tremor Gleichgewichtsstörung	Hypokinesie

		n Gedächtnisstörungen Wortfindungs- und Verständnisstörungen Dysarthrie Aufmerksamkeitsstörun- gen Gangstörungen Myoklonien	
Augenerkrankungen	Pigmentveränderun- gen (Verfärbungen) der Augengewebe, inklusive der Retina, wurden nach mehreren Jahren der Behandlung beobachtet. Manche dieser Berichte waren mit einer Sehverschlechterun- g assoziiert.	Diplopie Verschwommensehen Erworbene vitelliforme Makuladegeneration	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit Obstipation Dyspepsie Mundtrockenheit	Schluckstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Leberwerte	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blaugraue Verfärbung der Nägel, Lippen und/oder der Haut wurden beobachtet, im Allgemeinen bei höheren Dosierungen und nach mehreren Jahren der Behandlung.		Hautausschlag Hyperhidrosis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie Harnentleerungsverzöge- rung Hämaturie Chromaturie	Harnverhalt Nierensteine
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung	Asthenie Unwohlsein Periphere Ödeme	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Im gepoolten Datensatz zur Sicherheit wurden im Zusammenhang mit einer Funktionsstörung der Harnentleerung stehende Nebenwirkungen einschließlich Harnretention bei 5 % der mit Retigabin behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Mehrzahl der Ereignisse trat in den ersten 8 Behandlungswochen auf und es bestand keine offensichtliche Dosisabhängigkeit.

Bei 9 % der mit Retigabin behandelten Patienten des gepoolten Datensatzes wurden Verwirrheitszustände, bei 2 % Halluzinationen und bei 1 % psychotische Störungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Mehrzahl der Nebenwirkungen trat in den ersten 8 Behandlungswochen auf und nur bei den Verwirrheitszuständen wurde eine offensichtliche Dosisabhängigkeit festgestellt.

Nebenwirkungsdaten von Prüfungsteilnehmern in klinischen Studien zeigten eine Ereignisrate von 3,6% für Verfärbungen der Nägel, Lippen, Haut und/oder Schleimhaut pro Patientenjahr unter Exposition. Die kumulativen Inzidenzen eines Ereignisses nach 1 Jahr, 2 Jahren, 3 Jahren, 4 Jahren und 5 Jahren Exposition betragen ungefähr 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% bzw. 16,7%.

Ungefähr 30-40% der Prüfungsteilnehmer in klinischen Studien, die mit Retigabin behandelt wurden und bei denen eine Untersuchung der Haut und/oder der Augen stattfand, zeigten Verfärbungen der Nägel, Lippen, Haut und/oder Schleimhaut oder eine Pigmentierung von Augengewebe, die nicht die Retina betrifft. Bei ungefähr 15-30% der Prüfungsteilnehmer in klinischen Studien, die mit Retigabin behandelt wurden und bei denen eine Augenuntersuchung durchgeführt wurde, wurde eine Retinapigmentierung festgestellt. Zusätzlich wurden Fälle von erworbener Typ- vitelliformer Makuladegeneration sowohl in klinischen Studien als auch als Spontanberichte erkannt.

Daten von älteren Patienten weisen darauf hin, dass bei ihnen mit höherer Wahrscheinlichkeit bestimmte zentralnervöse Ereignisse wie Schläfrigkeit, Amnesie, Koordinationsstörungen, Drehschwindel, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Gedächtnisstörungen, Gangstörungen auftreten können.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es gibt begrenzte Erfahrungen zu Überdosierungen mit Retigabin.

In klinischen Studien wurden Retigabin-Überdosen von mehr als 2.500 mg/Tag berichtet. Symptome der Retigabin-Überdosis waren neben den unter therapeutischen Dosen beobachteten Nebenwirkungen Agitiertheit, aggressives Verhalten und Reizbarkeit. Es wurden keine bleibenden Schäden berichtet.

In einer Studie mit Probanden kam es bei zwei Personen innerhalb von 3 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis von 900 mg Retigabin zu Herzrhythmusstörungen (Herzstillstand/Asystolie oder ventrikuläre Tachykardie). Die Herzrhythmusstörungen klangen spontan ab und beide Probanden erholten sich ohne bleibende Schäden.

Behandlung

Im Falle einer Überdosis soll der Patient klinisch angemessene supportive Therapie und elektrokardiographische (EKG) Überwachung erhalten. Die weitere Behandlung sollte, sofern verfügbar, gemäß den Empfehlungen der nationalen Giftnotrufzentrale erfolgen.

Die Hämodialyse reduziert die Plasmakonzentration von Retigabin und NAMR um ungefähr 50%.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX21.

Wirkmechanismus

Kaliumkanäle gehören zu den spannungsabhängigen Ionenkanälen in Nervenzellen und sind wichtige Determinanten der neuronalen Aktivität. *In vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Retigabin vorwiegend dadurch wirkt, dass es Kaliumkanäle in Neuronen öffnet (KCNQ2 [Kv7.2] und KCNQ3 [Kv7.3]). Dadurch wird das Ruhemembranpotential stabilisiert und es kommt zu einer Kontrolle der elektrischen Erregbarkeit der Neuronen im Sub-Schwellenbereich, wodurch die Auslösung von epileptiformen Aktionspotentialentladungen verhindert wird. Mutationen der KCNQ-Kanäle liegen mehreren Erbkrankheiten des Menschen zugrunde, einschließlich der Epilepsie (KCNQ2 und 3). Der Wirkmechanismus von Retigabin auf Kaliumkanäle ist gut dokumentiert, allerdings müssen weitere Mechanismen, über die Retigabin eine antiepileptische Wirkung ausüben könnte, erst noch vollständig erforscht werden.

Retigabin erhöhte in einer Reihe von Anfallsmodellen die Schwelle für eine Anfallsinduktion durch maximale Elektroschocks, Pentylentetrazol, Picrotoxin und N-Methyl-D-Aspartat (NMDA). Darüber hinaus zeigte Retigabin in zahlreichen Kindling-Modellen, wie zum Beispiel dem voll gekindleten Zustand und einigen Fällen während der Kindling-Entwicklung, inhibitorische Eigenschaften. Retigabin erzielte zudem bei Nagern mit Kobalt-induzierten epileptogenen Läsionen eine effektive Prävention eines Status epilepticus und hemmte bei genetisch prädisponierten Mäusen tonische Extensoren-Krampfanfälle. Die Relevanz dieser Modelle für die Epilepsie beim Menschen ist allerdings nicht bekannt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Ratten verlängerte Retigabin die durch Thiopental-Natrium induzierte Schlafzeit von etwa 4 min auf 53 min und die Propofol-induzierte Schlafzeit von etwa 8 min auf 12 min. Es gab keine Wirkung auf die durch Halothan oder Methohexital-Natrium induzierte Schlafzeit. Retigabin kann die durch bestimmte Anästhetika (zum Beispiel Thiopental-Natrium) induzierte Anästhesie verlängern.

Klinische Wirksamkeit von Retigabin als Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen

Es wurden drei multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit insgesamt 1.239 erwachsenen Patienten durchgeführt, in denen die Wirksamkeit von Retigabin als Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung untersucht wurde. Die Studien schlossen Patienten ein, deren Anfälle durch 1 bis 3 begleitend verabreichte Antiepileptika nicht adäquat kontrolliert waren. Mehr als 75 % der Patienten nahmen ≥ 2 begleitende Antiepileptika ein. Die Dauer der Epilepsie betrug bei den Patienten über alle Studien im Mittel 22 Jahre und die mediane Anfallsfrequenz war bei Studienbeginn 8 bis 12 pro 28 Tage. Die Patienten wurden einer Zusatzbehandlung mit Placebo oder Retigabin in Dosen von 600, 900 oder 1.200 mg/Tag (siehe Tabelle 1) randomisiert zugeteilt. Sie mussten in einer 8-wöchigen Baseline-Phase ≥ 4 partielle Krampfanfälle pro 28 Tage aufweisen und durften nicht länger als 21 Tage anfallsfrei sein. Die Dauer der Erhaltungsphase betrug 8 oder 12 Wochen.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren:

- prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen pro 28 Tage zwischen der Baseline-Phase und der doppelblinden Behandlungsphase (kombinierte Aufdosierungs- und Erhaltungsphase) in allen drei Studien
- Ansprechrates (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Krampfanfälle pro 28 Tage um ≥ 50 %) von der Baseline- bis zur Erhaltungsphase (nur Studien 301 und 302).

Retigabin war in drei klinischen Studien als Zusatztherapie bei Erwachsenen mit fokalen Krampfanfällen wirksam (Tabelle 1). Retigabin war Placebo in den Dosen 600 mg/Tag (eine Studie), 900 mg/Tag (zwei Studien) und 1.200 mg/Tag (zwei Studien) statistisch signifikant überlegen.

Die Studien waren nicht darauf ausgelegt, bestimmte Kombinationen von Antiepileptika zu bewerten. Daher wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Retigabin bei gleichzeitiger Gabe mit Antiepileptika, die in den klinischen Prüfungen weniger häufig als Basistherapie eingesetzt wurden, einschließlich Levetiracetam, nicht eindeutig gezeigt.

Tabelle 1. Zusammenfassung der prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen pro 28 Tage und Ansprechraten

Studie (n=Population in der doppelblinden Phase; n=Population in der Erhaltungsphase)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/Tag	900 mg/Tag	1.200 mg/Tag
Studie 205 (n=396; n=303)				
Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen (Median) % Änderung	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Ansprechrates (sekundärer Endpunkt)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305; n=256)				
Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen (Median) % Änderung	-18 %	~	~	-44 %*
Ansprechrates	23 %	~	~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen (Median) % Änderung	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Ansprechrates	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statistisch signifikant, $p \leq 0,05$

~ Dosis nicht untersucht

In den unverblindeten Verlängerungsstudien der drei placebokontrollierten Studien blieb die Wirksamkeit über eine Beobachtungsphase von mindestens 12 Monaten erhalten (365 Patienten).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Trobalt von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern im Alter von 0 bis unter 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 zur Information für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trobalt die Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren mit fokalen Krampfanfällen zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 zur Information für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Retigabin wird nach einmaliger oder mehrmaliger oraler Gabe schnell resorbiert und die medianen t_{\max} -Werte werden im Allgemeinen nach 0,5 bis 2 Stunden erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Retigabin betrug im Vergleich zu einer intravenösen Dosis etwa 60 %.

Die Einnahme von Retigabin mit einer fettreichen Mahlzeit führte zu keiner Änderung im Ausmaß der Retigabin-Resorption insgesamt, aber Nahrung reduzierte die Variabilität von C_{\max} (23 %) zwischen den Probanden im Vergleich zum nüchternen Zustand (41 %) und führte zu einer Erhöhung von C_{\max} (38 %). Die Auswirkung von Nahrung auf C_{\max} unter normalen klinischen Bedingungen wird als klinisch nicht relevant betrachtet. Daher kann Trobalt mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Retigabin wird über den Konzentrationsbereich von 0,1 bis 2 µg/ml zu etwa 80 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen im Steady-State von Retigabin beträgt nach intravenöser Dosierung 2 bis 3 l/kg.

Biotransformation

Retigabin wird im Menschen extensiv metabolisiert. Ein nennenswerter Teil der Retigabin-Dosis wird in inaktive N-Glukuronide umgewandelt. Retigabin wird darüber hinaus in einen N-Acetyl-Metaboliten umgewandelt, der anschließend ebenfalls glukuronidiert wird. Der N-Acetyl-Metabolit besitzt eine antiepileptische Wirkung, die aber in Epilepsiemodellen an Tieren weniger ausgeprägt war als die Wirkung von Retigabin.

Es gibt keine Hinweise auf einen oxidativen Metabolismus von Retigabin oder des N-Acetyl-Metaboliten durch Cytochrom-P450-Enzyme in der Leber. Daher hat die gleichzeitige Einnahme mit Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P450-Enzymen wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Retigabin oder des N-Acetyl-Metaboliten.

In vitro-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zufolge hatte Retigabin nur ein geringes oder kein Potential für eine Hemmung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4/5). Darüber hinaus induzierten weder Retigabin noch der N-Acetyl-Metabolit in primären Hepatozyten des Menschen CYP1A2 oder CYP3A4/5. Daher hat Retigabin wahrscheinlich keinen über hemmende oder induzierende

Mechanismen vermittelten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Substraten der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme.

Elimination

Die Elimination von Retigabin erfolgt über eine Kombination aus hepatischem Metabolismus und renaler Exkretion. Insgesamt lassen sich etwa 84 % der Dosis im Urin nachweisen, einschließlich dem N-Acetyl-Metaboliten (18 %), der N-Glukuronide der aktiven Muttersubstanz und des N-Acetyl-Metaboliten (24 %) sowie der aktiven Muttersubstanz (36 %). Nur 14 % der Retigabin-Dosis werden im Stuhl ausgeschieden. Retigabin besitzt eine Plasmahalbwertszeit von etwa 6 bis 10 Stunden. Die Gesamtplasmaclearance von Retigabin beträgt nach intravenöser Gabe typischerweise 0,4 bis 0,6 l/h/kg.

Linearität

Die Pharmakokinetik von Retigabin ist über die Einzeldosisspanne von 25 bis 600 mg bei gesunden Probanden und bis zu 1.200 mg/Tag bei Patienten mit Epilepsie im Wesentlichen linear. Nach wiederholter Einnahme kommt es zu keiner unerwarteten Akkumulation.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

In einer Einzeldosisstudie stieg die AUC von Retigabin bei Probanden mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min) gegenüber gesunden Probanden um etwa 30 % und bei solchen mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) um etwa 100 % an. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Anpassung der Trobalt-Dosis empfohlen. Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wird aber keine Anpassung der Trobalt-Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

In einer Einzeldosisstudie mit gesunden Probanden und Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz nahm die AUC von Retigabin bei Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz gegenüber gesunden Probanden um etwa 100 % zu.

Eine zweite Einzeldosisstudie mit Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz welche chronische Hämodialyse erhalten (n=8), mit Beginn der Dialyse ungefähr 4 Stunden nach einer Einzeldosis von Retigabin (100 mg), resultierte in einer medianen Reduktion der Retigabin Plasma Konzentration von 52% vom Start bis zum Ende der Dialyse. Die prozentuelle Abnahme der Plasma Konzentration während der Dialyse lag zwischen 34% bis 60% mit Ausnahme eines Probanden der eine Reduktion von 17% hatte.

Leberfunktionsstörung

In einer Einzeldosisstudie gab es bei Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 bis 6) keinen klinisch relevanten Einfluss auf die AUC von Retigabin. Bei Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7 bis 9) war die Retigabin-AUC gegenüber gesunden Probanden um etwa 50 % und bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score > 9) um etwa 100 % erhöht. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung von Trobalt empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Körpergewicht

In einer populations-pharmakokinetischen Analyse nahm die Retigabin-Clearance mit zunehmender Körperoberfläche zu. Allerdings wird diese Zunahme nicht als klinisch bedeutend betrachtet. Da Retigabin zudem nach dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit aufdosiert wird, sind keine Dosisanpassungen auf Basis des Körpergewichts erforderlich.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Retigabin wurde in einer Einzeldosisstudie von gesunden älteren Menschen (66 bis 82 Jahre) langsamer eliminiert als von gesunden jungen Erwachsenen. Dies führte zu einer höheren AUC (etwa 40 bis 50 %) und einer längeren terminalen Halbwertszeit (30 %) (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Die Ergebnisse einer Einzeldosisstudie zeigten, dass die C_{\max} von Retigabin bezogen auf gesunde junge Erwachsene bei Frauen um etwa 65 % höher war als bei Männern. Bezogen auf ältere Menschen (66 bis 82 Jahre) war die C_{\max} von Retigabin bei Frauen um etwa 75 % höher als bei Männern. Nach Normalisierung der C_{\max} auf das Körpergewicht waren die Werte bei jungen Frauen um etwa 30 % und bei älteren Frauen um etwa 40 % höher als bei Männern. Allerdings gab es keinen offensichtlichen geschlechtsabhängigen Unterschied bei der auf das Gewicht normalisierten Clearance. Da Retigabin nach dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit aufdosiert wird, ist keine Dosisanpassung auf Basis des Geschlechts erforderlich.

Rasse

Eine Post-hoc-Analyse über mehrere Studien an gesunden Probanden zeigte eine Reduktion der Retigabin-Clearance bei gesunden schwarzen gegenüber gesunden kaukasischen Probanden um 20 %. Allerdings wird diese Wirkung nicht als klinisch signifikant betrachtet, so dass eine Anpassung der Trobalt-Dosis nicht empfohlen wird.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Retigabin bei Kindern unter 12 Jahren wurde nicht untersucht.

In einer offenen, pharmakokinetischen Studie mit Mehrfachdosierung zur Sicherheit und Verträglichkeit an fünf Personen im Alter zwischen 12 Jahren bis unter 18 Jahren mit partiellen Krampfanfällen zeigte sich, dass die Pharmakokinetik von Retigabin bei Jugendlichen und Erwachsenen übereinstimmt.

Allerdings konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Retigabin bei Jugendlichen nicht festgestellt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit Mehrfachgabe wurden die maximalen Dosen durch übersteigerte pharmakologische Wirkungen von Retigabin begrenzt (einschließlich Ataxie, Hypokinesie und Tremor). In diesen Studien war die Exposition der Tiere auf dem „No-observed-Effekt“-Niveau im Allgemeinen geringer als diejenige beim Menschen unter den empfohlenen klinischen Dosen.

In Studien an Hunden wurde eine Erweiterung der Gallenblase beobachtet, es gab jedoch keine Hinweise auf eine Cholestase oder andere Zeichen einer Funktionsstörung der Gallenblase und das Gallenejektionsvolumen war unverändert. Die bei Hunden beobachtete Erweiterung der Gallenblase führte zu einer fokalen Kompression der Leber. Klinisch wurden keine Hinweise auf eine Funktionsstörung der Gallenblase beobachtet.

Basierend auf den Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxikologie

Retigabin hatte keinen Einfluss auf Fertilität oder allgemeine Reproduktionsleistung.

Bei Ratten passierten Retigabin und/oder seine Metaboliten die Plazenta und führten bei den Muttertieren und Feten zu vergleichbaren Gewebekonzentrationen.

Nach Verabreichung von Retigabin an trächtige Tiere während der Periode der Organogenese gab es keine Hinweise auf eine Teratogenität. In einer Studie zur peri- und postnatalen Entwicklung an Ratten war Retigabin nach Verabreichung in der Schwangerschaft mit einer erhöhten perinatalen Mortalität verbunden. Darüber hinaus kam es zu einer Verzögerung der Entwicklung des akustisch erzeugten Startle-Reflexes. Diese Beobachtungen wurden bei niedrigeren Serumspiegeln sichtbar als denjenigen, die bei klinisch empfohlenen Dosierungen erreicht werden, und wurden von Toxizität bei den Muttertieren begleitet (einschließlich Ataxie, Hypokinesie, Tremor und eine verminderte Gewichtszunahme). Die Toxizität bei den Muttertieren verhinderte eine höhere Dosierung der Muttertiere und somit Schlüsse auf den Sicherheitsbereich im Hinblick auf die Therapie beim Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium
Hypromellose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose.

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)
Carmin (E120)
Phospholipide aus Sojabohnen
Xanthangummi.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake Blisterpackungen aus PVC-PVDC-Aluminiumfolie.
Packungen mit 84 Filmtabletten; Bündelpackung mit 168 (2 x 84) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/681/011 -012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der erstmaligen Zulassung: 28/03/2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14 Jänner 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Glaxo Wellcome S.A.

Avda Extremadura 3

Aranda de Duero

E-09400 Burgos

Spanien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor dem erstmaligen Inverkehrbringen in jedem Mitgliedstaat, und nach Änderungen der Kernaussagen, das finale Schulungsmaterial mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass Neurologen, Ophthalmologen und anderem medizinischem Fachpersonal (entsprechend den nationalen Anforderungen), zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens und danach ein Informationspaket für Ärzte zur Verfügung gestellt wird, das die folgenden Bestandteile enthält:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Ein Ärzteleitfaden zur Verordnung. Wenn zutreffend soll ein Anschreiben, das alle wichtigsten Änderungen enthält, dem Schulungsmaterial beigelegt werden. Der Ärzteleitfaden soll folgende Kernaussagen enthalten:
 - Die Notwendigkeit, Patienten darüber zu informieren, dass TROBALT möglicherweise Symptome von Harnverhalt/Harnentleerungsverzögerung verursacht oder verstärkt
 - Die Notwendigkeit, Patienten über Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Verlängerung des QT-Intervalls zu informieren
 - Vorsicht bei der Anwendung von TROBALT bei Patienten mit einer Herzerkrankung oder Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie eine QT-Verlängerung verursachen
 - Die Notwendigkeit, Patienten darüber zu informieren, sich an die Aufdosierung zu halten, um das Risiko von Halluzinationen und psychotischen Störungen zu minimieren.
 - Die Notwendigkeit, Patienten darüber zu informieren, dass TROBALT Pigmentveränderungen von Augengewebe, einschließlich der Retina, und auch von Haut, Lippen und/oder Nägeln verursachen kann, sowie eine ausgeprägte Form der Makuladegeneration mit Merkmalen der vitelliformen Makuladegeneration bewirken kann.
 - Die Notwendigkeit, umfassende ophthalmologische Untersuchungen inklusive Sehschärfe, Spaltlampenuntersuchung, Fundoskopie in Mydriasis und eine optische Kohärenztomografie der Makula (OCT) vor Behandlungsbeginn, und danach unter fortgesetzter Behandlung mindestens alle 6 Monate, durchzuführen. Wenn Pigmentierung der Retina, vitelliforme Makuladegeneration oder Änderung der Sehkraft festgestellt werden, ist die Behandlung mit Trobalt nur nach sorgfältiger Bewertung des Nutzen / Risiko-Verhältnisses weiterzuführen. Im Falle einer Fortsetzung der Behandlung ist der Patient engmaschig zu kontrollieren.
 -

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 50 mg Filmtabletten
Retigabin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 50 mg Retigabin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

21 Filmtabletten
84 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/681/01
EU/1/11/681/02

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

trobalt 50 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 50 mg Filmtabletten
Retigabin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Glaxo Group Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 100 mg Filmtabletten
Retigabin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Retigabin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

21 Filmtabletten
84 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/681/04
EU/1/11/681/05

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

trobalt 100 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 100 mg Filmtabletten
Retigabin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Glaxo Group Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 200 mg Filmtabletten
Retigabin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Retigabin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

84 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/681/07

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

trobalt 200 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 200 mg Filmtabletten
Retigabin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Glaxo Group Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 300 mg Filmtabletten
Retigabin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Retigabin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

84 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/681/09

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

trobalt 300 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 300 mg Filmtabletten
Retigabin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Glaxo Group Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 400 mg Filmtabletten
Retigabin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 400 mg Retigabin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

84 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/681/11

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

trobalt 400 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 400 mg Filmtabletten
Retigabin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Glaxo Group Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ETIKETT (MIT BLUE BOX – NUR BÜNDELPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 200 mg Filmtabletten
Retigabin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Retigabin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 168 (2 Packungen mit 84) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Glaxo Group Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/681/08

13. CHARGENBEZEICHNUNG

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ETIKETT (MIT BLUE BOX – NUR BÜNDELPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 300 mg Filmtabletten
Retigabin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Retigabin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 168 (2 Packungen mit 84) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Glaxo Group Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/681/10

13. CHARGENBEZEICHNUNG

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ETIKETT (MIT BLUE BOX – NUR BÜNDELPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 400 mg Filmtabletten
Retigabin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 400 mg Retigabin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 168 (2 Packungen mit 84) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Glaxo Group Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/681/12

13. CHARGENBEZEICHNUNG

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INTERMEDIÄRVERPACKUNG (OHNE BLUE BOX – NUR BÜNDELPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 200 mg Filmtabletten
Retigabin

2. WIKRSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Retigabin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

84 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf nicht gestattet.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/681/8

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

trobalt 200 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INTERMEDIÄRVERPACKUNG (OHNE BLUE BOX – NUR BÜNDELPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 300 mg Filmtabletten
Retigabin

2. WIKRSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Retigabin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

84 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf nicht gestattet.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/681/10

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

trobalt 300 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INTERMEDIÄRVERPACKUNG (OHNE BLUE BOX – NUR BÜNDELPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt 400 mg Filmtabletten
Retigabin

2. WIKRSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 400 mg Retigabin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

84 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf nicht gestattet.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/681/12

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

trobalt 400 mg

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Trobalt 50 mg Filmtabletten
Trobalt 100 mg Filmtabletten
Trobalt 200 mg Filmtabletten
Trobalt 300 mg Filmtabletten
Trobalt 400 mg Filmtabletten
Retigabin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Trobalt und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Trobalt beachten?
3. Wie ist Trobalt einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Trobalt aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Trobalt und wofür wird es angewendet?

Trobalt enthält den Wirkstoff Retigabin. Trobalt gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die *Antiepileptika* genannt werden. Trobalt erzielt seine Wirkung, indem es die Überaktivität des Gehirns, die zu epileptischen Krampfanfällen führt, verhindert.

Trobalt wird angewendet um Krampfanfälle zu behandeln, die einen Teil des Gehirns betreffen (partieller Krampfanfall) und die sich möglicherweise auf größere Bereiche zu beiden Seiten des Gehirns ausdehnen können (sekundäre Generalisierung). Es wird zusammen mit anderen Antiepileptika angewendet zur Behandlung Erwachsener, bei denen weiterhin Krampfanfälle auftreten und bei denen Kombinationen anderer antiepileptischer Arzneimittel nicht gut gewirkt haben.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Trobalt beachten?

Trobalt darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Retigabin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Trobalt sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Trobalt einnehmen:

- wenn Sie 65 Jahre oder älter sind.
- wenn Sie Probleme mit den Nieren oder der Leber haben.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Situationen auf Sie zutrifft. Möglicherweise wird Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verordnen.

Achten Sie auf schwerwiegende Symptome

Trobalt kann schwerwiegende Nebenwirkungen haben, wie zum Beispiel die Unfähigkeit, Wasser zu lassen (*Harnretention*), und eine Beeinträchtigung der psychischen (seelischen) Verfassung. Sie müssen während der Einnahme von Trobalt auf bestimmte Symptome achten, um das Risiko für Probleme zu verringern. Bitte lesen Sie hierzu den Abschnitt „Achten Sie auf schwerwiegende Symptome“ in Abschnitt 4.

Verfärbungen von Haut, Nägel, Lippen und Augen, sowie Augenerkrankungen, verursacht durch Veränderungen in der Mitte der Netzhaut (Makulopathie).

Verfärbungen von Teilen des Auges, einschließlich der Netzhaut (innere Augenhaut an der Rückseite des Auges), wurden von Personen berichtet, die Trobalt über mehrere Jahre einnahmen (siehe Abschnitt 4).

Augenerkrankungen, verursacht durch Veränderungen in der Mitte der Netzhaut (Makulopathie), wurden bei Personen berichtet, die Trobalt einnahmen (siehe Abschnitt 4).

Ihr Arzt wird Ihnen vor Beginn der Behandlung eine Augenuntersuchung empfehlen. Diese Augenuntersuchung sollte unter fortgesetzter Trobalt-Behandlung mindestens alle 6 Monate wiederholt werden. Wenn irgendwelche Probleme festgestellt werden, wird die Behandlung beendet, es sei denn, es sind keine anderen geeigneten Behandlungsmöglichkeiten verfügbar. Falls die Behandlung fortgeführt wird, wird Ihr Arzt sie genauer überwachen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Trobalt Änderungen des Sehvermögens wahrnehmen.

Eine blau-graue Verfärbung der Haut, Lippen oder Nägel wurde ebenfalls von Personen die über mehrere Jahre Trobalt einnahmen berichtet (siehe Abschnitt 4). Dies kann manchmal zusammen mit einer Verfärbung von Teilen der Augen vorkommen. Wenn Sie solche Veränderungen während der Behandlung mit dem Arzneimittel wahrnehmen, informieren Sie Ihren Arzt. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob die Behandlung mit Trobalt fortgesetzt werden soll.

Herzerkrankungen

Trobalt kann Ihren Herzrhythmus beeinflussen. Eine derartige Wirkung ist wahrscheinlicher,

- wenn Sie weitere Arzneimittel einnehmen
- wenn Sie bereits eine Herzerkrankung haben
- wenn Ihr Kalium-Gehalt (*Hypokaliämie*) oder Magnesium-Gehalt (*Hypomagnesiämie*) im Blut erniedrigt ist
- wenn Sie 65 Jahre oder älter sind.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Situationen auf Sie zutrifft oder wenn Sie ungewöhnliche Veränderungen Ihres Herzschlags (wie zum Beispiel einen zu schnellen oder zu langsamen Herzschlag) bemerken. Es kann sein, dass Sie zusätzliche Untersuchungen (einschließlich eines Elektrokardiogramms [EKG], ein Test, der die elektrische Aktivität Ihres Herzens aufzeichnet) benötigen, während Sie Trobalt einnehmen.

Gedanken an eine Selbstverletzung oder Selbsttötung

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Trobalt behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt solche Gedanken haben,

Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Wenn bei Ihnen eine Untersuchung von Blut oder Urin erforderlich ist

Trobalt kann die Ergebnisse einiger Untersuchungen beeinflussen. Wenn bei Ihnen eine Untersuchung von Blut oder Urin erforderlich ist:

Setzen Sie die Person, die die Untersuchung anfordert, darüber in Kenntnis, dass Sie Trobalt einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Trobalt wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe sind noch nicht bekannt.

Einnahme von Trobalt zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

Trobalt kann bestimmte Narkosemittel (zum Beispiel Thiopental-Natrium) beeinflussen. Wenn bei Ihnen eine Operation in Vollnarkose geplant ist:

Setzen Sie den Arzt frühzeitig darüber in Kenntnis, dass Sie Trobalt einnehmen.

Einnahme von Trobalt zusammen mit Alkohol

Wenn Sie während Ihrer Behandlung mit Trobalt Alkohol trinken, kann das bei Ihnen zu verschwommenem Sehen führen. Seien Sie besonders vorsichtig, bis Sie wissen, wie sich Trobalt und Alkohol bei Ihnen auswirken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Informationen über die Sicherheit von Trobalt bei schwangeren Frauen vor. Daher wird Trobalt während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Sie müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um zu vermeiden, dass Sie schwanger werden, während Sie mit Trobalt behandelt werden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Beenden Sie die Behandlung nicht, ohne zuvor Rücksprache mit Ihrem Arzt zu halten. Der Arzt wird den Nutzen für Sie gegen eventuelle Risiken für ihr Kind abwägen, wenn Sie Trobalt während der Schwangerschaft einnehmen.

Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff von Trobalt in die Muttermilch übergehen kann.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Einnahme von Trobalt stillen möchten. Ihr Arzt wird den Nutzen für Sie gegen eventuelle Risiken für Ihr Kind abwägen, wenn Sie Trobalt in der Stillzeit einnehmen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trobalt kann bei Ihnen zu Schwindelgefühl oder Schläfrigkeit und Doppeltsehen oder verschwommenem Sehen führen.

Sie dürfen kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bevor Sie wissen, wie sich Trobalt bei Ihnen auswirkt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über den Einfluss Ihrer Epilepsie auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

3. Wie ist Trobalt einzunehmen?

Nehmen Sie das Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Einzunehmende Menge

Die Höchstdosis zu Beginn der Behandlung mit Trobalt beträgt dreimal täglich 100 mg (insgesamt 300 mg pro Tag). Ihr Arzt kann Ihre Dosis über einige Wochen allmählich anpassen, so dass Ihre Krampfanfälle besser unter Kontrolle und Nebenwirkungen möglichst gering ausgeprägt sind. Die Höchstdosis beträgt dreimal täglich 400 mg (insgesamt 1.200 mg pro Tag). Wenn Sie älter als 65 Jahre sind, werden Sie normalerweise eine geringere Anfangsdosis erhalten und Ihr Arzt kann die Höchstdosis auf 900 mg pro Tag begrenzen.

Wenn Sie an Nieren- oder Leberproblemen leiden, kann Ihr Arzt Ihnen möglicherweise eine geringere Dosis von Trobalt verordnen.

Nehmen Sie keine größere Menge Trobalt ein als Ihr Arzt Ihnen verordnet hat. Es kann einige Wochen dauern, die richtige Dosis Trobalt für Sie zu bestimmen.

Art der Einnahme

Trobalt ist zum Einnehmen. Nehmen Sie die Tabletten im Ganzen ein. Sie dürfen die Tabletten nicht zerkauen, zerdrücken oder teilen. Sie können Trobalt zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Trobalt eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Tabletten Trobalt eingenommen haben, steigt das Risiko für Nebenwirkungen oder die folgenden Beschwerden:

- Erregtheit, Aggressivität oder Reizbarkeit
- Änderung des Herzrhythmus.

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, wenn Sie eine größere Menge von Trobalt eingenommen haben, als Sie sollten. Zeigen Sie, wenn möglich, die Packung vor.

Wenn Sie die Einnahme von Trobalt vergessen haben

Wenn Sie eine oder mehrere Einnahmen vergessen haben, nehmen Sie nur eine Dosis ein, sobald Sie daran denken. Warten Sie anschließend mindestens 3 Stunden, bevor Sie die nächste Dosis einnehmen.

Nehmen Sie nicht mehr als eine Dosis auf einmal ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen.

Beenden Sie die Einnahme von Trobalt nicht ohne ärztlichen Rat

Nehmen Sie Trobalt so lange ein, wie Ihr Arzt es Ihnen empfiehlt. Beenden Sie die Einnahme nicht ohne ärztlichen Rat.

Wenn Sie die Einnahme von Trobalt abbrechen

Wenn Sie die Einnahme von Trobalt plötzlich beenden, können Ihre Krampfanfälle wieder auftreten oder sich verstärken. Verringern Sie Ihre Dosis nicht ohne ärztliche Anweisung. Bei Beendigung der Einnahme von Trobalt muss die Dosis über mindestens 3 Wochen schrittweise verringert werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Trobalt Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. **Achten Sie auf schwerwiegende Symptome**

Verfärbung von Teilen der Augen, einschließlich der Retina (hintere Augenninnenseite): Dies kann bei Personen, die Trobalt mehrere Jahre einnehmen sehr häufig vorkommen.

Augenerkrankungen verursacht durch Veränderungen in der Mitte der Netzhaut

(Makulopathie): Dies kann bei Personen, die Trobalt einnehmen, häufig vorkommen. Sie können ein Verschwimmen des zentralen Sehens wahrnehmen und Schwierigkeiten beim Lesen und Erkennen von Gesichtern bemerken. Es kann sein, dass diese Veränderungen zuerst ihr Sehvermögen nicht beeinflussen, aber mit der Zeit kann es zu einer Verschlechterung kommen

In einigen Fällen können sich die Veränderungen der Pigmentierung der Augen nach Absetzen von Trobalt verbessern.

Ihr Arzt sollte Ihnen empfehlen vor Beginn der Behandlung eine Augenuntersuchung durchzuführen. Diese Augenuntersuchung sollte mindestens alle sechs Monate während der Einnahme von Trobalt wiederholt werden. Die Behandlung wird beendet, wenn irgendwelche Probleme gefunden werden, es sei denn, es sind keine anderen geeigneten Behandlungen verfügbar. Ihr Arzt wird Sie enghmaschiger überwachen, wenn die Behandlung mit Trobalt fortgesetzt wird.

Blau-graue Verfärbung der Haut, Lippen oder Nägel: Dies ist bei Personen die über mehrere Jahre Trobalt einnehmen sehr häufig. Dies kann manchmal zusammen mit einer Verfärbung von Teilen der Augen vorkommen. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob die Behandlung mit Trobalt fortgesetzt werden soll.

Probleme beim Wasserlassen

Diese sind bei Personen, die Trobalt einnehmen, häufig, und können dazu führen, dass Sie gar nicht mehr Wasserlassen können. Ein solcher Effekt ist in den ersten Monaten der Behandlung mit Trobalt am wahrscheinlichsten. Mögliche Beschwerden sind:

- Schmerzen beim Wasserlassen (*Dysurie*)
- Schwierigkeiten, mit der Blasenentleerung zu beginnen (*Harnentleerungsverzögerung*)
- Unfähigkeit, Wasser zu lassen (*Harnverhalt*).

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen derartige Beschwerden auftreten.

Beeinträchtigung der psychischen (seelischen) Verfassung

Diese Probleme sind bei Personen, die Trobalt einnehmen, häufig und treten meist in den ersten Behandlungsmonaten auf. Mögliche Beschwerden sind:

- Verwirrtheit
 - Psychotische (wahnhafte) Störungen (schwere psychiatrische Erkrankungen)
 - Halluzinationen (das Sehen und Hören von Dingen, die nicht da sind).
- Informieren Sie möglichst umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt. Ihr Arzt kann entscheiden, dass Trobalt nicht für Sie geeignet ist.

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen:

- Schwindelgefühl
- Schläfrigkeit
- Mangelnde Energie.

Häufige Nebenwirkungen

Diese können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen:

- Blut im Urin; ungewöhnliche Färbung des Urins
- Orientierungslosigkeit; Angst
- Gedächtnisstörungen (*Ammesie*)
- Schwierigkeiten mit dem Lesen, Schreiben oder Aussprechen dessen, was Sie sagen möchten, oder Schwierigkeiten mit dem Wortverständnis
- Probleme mit der Aufmerksamkeit
- Störungen der Koordination; Drehschwindel (*Schwindel*); Gleichgewichtsstörungen; Probleme beim Gehen
- Zittern; plötzliches Muskelzucken (*Myoclonus*)
- Kribbeln oder Gefühlslosigkeit in den Händen oder Füßen
- Doppeltsehen oder verschwommenes Sehen
- Verstopfung; Übelkeit; Verdauungsstörungen; Mundtrockenheit
- Gewichtszunahme; Appetitzunahme
- Schwellung von Unterschenkeln und Füßen
- Schwächegefühl oder allgemeines Unwohlsein
- Veränderungen der Leberfunktion, die sich in Blutuntersuchungen äußern.

Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen

Diese können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen:

- Langsame oder verringerte Muskelbewegungen
- Schluckbeschwerden
- Hautausschlag
- Übermäßig starkes Schwitzen
- Nierensteine.

Ältere Patienten

Wenn Sie 65 Jahre oder älter sind, können Sie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit als ein jüngerer Erwachsener folgende Beschwerden bekommen:

- Schläfrigkeit
- Gedächtnisstörungen
- Gleichgewichtsstörungen, Störungen der Koordination, Drehschwindel (*Schwindel*), Probleme beim Gehen
- Zittern

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können

Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Trobalt aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Packung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Trobalt enthält

Der Wirkstoff ist: Retigabin. Jede Filmtablette enthält 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg oder 400 mg Retigabin.

Die sonstigen Bestandteile sind: Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), mikrokristalline Cellulose, Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Phospholipide aus Sojabohnen und Xanthangummi.

Die Filmtabletten zu 50 mg und 400 mg enthalten außerdem Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132) und Carmin (E120).

Die Filmtabletten zu 100 mg und 300 mg enthalten außerdem Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Die Filmtabletten zu 200 mg enthalten außerdem Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Wie Trobalt aussieht und Inhalt der Packung

Trobalt 50 mg Filmtabletten sind violett, rund und tragen auf einer Seite die Kennzeichnung „RTG 50“. Jede Packung enthält Blisterpackungen mit 21 oder 84 Filmtabletten.

Trobalt 100 mg Filmtabletten sind grün, rund und tragen auf einer Seite die Kennzeichnung „RTG 100“. Jede Packung enthält Blisterpackungen mit 21 oder 84 Filmtabletten.

Trobalt 200 mg Filmtabletten sind gelb, länglich und tragen auf einer Seite die Kennzeichnung „RTG-200“. Jede Packung enthält Blisterpackungen mit 84 oder 2 x 84 Filmtabletten.

Trobalt 300 mg Filmtabletten sind grün, länglich und tragen auf einer Seite die Kennzeichnung „RTG-300“. Jede Packung enthält Blisterpackungen mit 84 oder 2 x 84 Filmtabletten.

Trobalt 400 mg Filmtabletten sind violett, länglich und tragen auf einer Seite die Kennzeichnung „RTG-400“. Jede Packung enthält Blisterpackungen mit 84 oder 2 x 84 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Vereinigtes Königreich.

Hersteller

Glaxo Wellcome, S.A, Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Spanien.

Falls Sie weitere Informationen über dieses Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: +385 1 6051999

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ireland**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG IV

GRÜNDE FÜR EINE ZUSÄTZLICHE VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

GRÜNDE FÜR EINE ZUSÄTZLICHE VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Der CHMP ist auf Grundlage der Daten, die seit der Erteilung der Zulassung verfügbar wurden, der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Trobalt positiv bleibt, ist jedoch der Ansicht, dass das Sicherheitsprofil aus folgenden Gründen engmaschig zu überwachen ist:

Während der Anwendung von Trobalt wurden Augenerkrankungen beobachtet, einschließlich Veränderungen der Pigmentierung der Retina. Es besteht Ungewissheit hinsichtlich der Auswirkung dieses Risikos auf die Patienten, da eine Retinopathie mit der Möglichkeit funktionaler Abweichungen assoziiert ist, einschließlich potentiell schwerwiegender Beeinträchtigung der Sehfähigkeit.

Daher, ist der CHMP, basierend auf dem Sicherheitsprofil für Trobalt, zu der Schlussfolgerung gelangt, dass der Inhaber der Zulassung in 5 Jahren einen zusätzlichen Antrag auf Verlängerung der Zulassung einreichen soll.