

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trobalt 50 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 50 mg retigabin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Lilla, runde, filmovertrukne tabletter på 5,6 mm, mærket "RTG 50" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Trobalt er indiceret som tillægsbehandling ved lægemiddelresistente partielle epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne i alderen 18 år og derover, hvor andre passende kombinationer med andre lægemidler har vist sig utilstrækkelige eller ikke tåles.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Trobalt skal titreres i henhold til den enkelte patients respons, med henblik på at opnå en optimal effekt med færrest mulige bivirkninger.

Den maksimale totale daglige startdosis er 300 mg (100 mg 3 gange daglig). Herefter øges den totale daglige dosis med maksimalt 150 mg hver uge alt efter den enkelte patients respons og tolerance. En effektiv vedligeholdelsesdosis forventes at ligge mellem 600 mg/dag og 1.200 mg/dag.

Den maksimale totale vedligeholdelsesdosis er 1.200 mg/dag. Sikkerheden og virkningen af doser højere end 1.200 mg/dag er ikke fastlagt.

Hvis patienter undlader at tage en eller flere doser, anbefales det, at de tager en enkelt dosis, så snart de kommer i tanke om det.

Når en oversprungen dosis er taget, skal der gå mindst 3 timer, før den næste dosis tages, og herefter skal den sædvanlige doseringsplan igen følges.

Når Trobalt seponeres, skal doseringen gradvist reduceres over en periode på mindst 3 uger (se pkt. 4.4).

Ældre (65 år og derover)

Der foreligger kun begrænsede data for sikkerhed og virkning af retigabin hos patienter i alderen 65 år og derover. Det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis af Trobalt hos ældre patienter. Den totale daglige startdosis er 150 mg/dag, og den totale daglige dosis bør i titreringsperioden øges med maksimalt 150 mg hver uge alt efter den enkelte patients respons og tolerance. Doser på mere end 900 mg/dag anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Retigabin og dets metabolitter elimineres primært via renal udskillelse.

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på 50-80 ml/min, se pkt. 5.2).

Det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis af Trobalt med 50 % hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min, se pkt. 5.2). Den totale daglige startdosis er 150 mg, og det anbefales, at den totale daglige dosis i titreringsperioden øges med 50 mg hver uge til en maksimal total dosis på 600 mg/dag.

Hos patienter med terminal nyreinsufficiens i hæmodialyse skal de tre daglige doser tages som sædvanligt på dialysedagen. En enkelt, supplerende dosis anbefales desuden umiddelbart efter hæmodialyse. Hvis der opstår gennembrudsanfald hen imod slutningen af dialysen, bør en yderligere supplerende dosis overvejes ved starten af efterfølgende dialyser.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på 5 til 6, se pkt. 5.2).

Det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis af Trobalt med 50 % hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score ≥ 7 , se pkt. 5.2). Den totale daglige startdosis er 150 mg, og det anbefales, at den totale daglige dosis i titreringsperioden øges med 50 mg hver uge til en maksimal total dosis på 600 mg/dag.

Pædiatrisk population

Retigabins sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt (se pkt. 5.2). Nuværende tilgængelige farmakokinetiske data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives anbefaling om dosering.

Administration

Trobalt er til oral anvendelse. Tabletterne skal indtages fordelt på tre doser hver dag. Tabletterne skal synkes hele og må ikke tygges, knuses eller brækkes over.

Trobalt kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Øjenlidelser

Pigmentforandringer (misfarvning) i øjenvæv, herunder nethinden, har været rapporteret i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har i nogle tilfælde, men ikke altid, været set i forbindelse med pigmentforandringer i hud, læber eller negle (se afsnittet nedenfor og pkt. 4.8). Reversibilitet af pigmentforandringer i øjenvæv efter seponering af retigabin har været rapporteret hos nogle personer. Langtidsprognosen for disse fund er endnu ukendt, men i nogle rapporter har det været forbundet med nedsat syn.

Derudover er der også identificeret en særlig form for makulær abnormalitet med udslag af vitelliform maculopati (se pkt. 4.8), i de fleste tilfælde diagnosticeret med optisk koherens-tomografi (OCT). Hastigheden som vitelliform maculopati udvikler sig med og dets påvirkning af retinal og makulær funktion og syn er usikker. Synsabnormaliteter (begrænsning i synsfelt, tab af central følsomhed og nedsat synsskarphe) er rapporteret.

Alle patienter skal igennem udvidede oftalmologiske undersøgelser ved start og mindst hver 6. måned. Undersøgelserne skal inkludere visus-undersøgelse, spaltelampeundersøgelse, udvidet fundus fotografering og makulært OCT scan. Hvis der opdages pigmentforandringer i nethinden, vitelliform maculopati eller synsforandringer, må behandling med Trobalt kun fortsættes efter en grundig reevaluering af fordele og risici. Hvis behandlingen fortsættes, skal patienten monitoreres tættere.

Hudlidelser

Pigmentforandringer (misfarvning) i hud, læber og negle har været rapporteret i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har i nogle tilfælde, men ikke altid, været set i forbindelse med pigmentforandringer i øjenvæv (se afsnittet ovenfor og pkt. 4.8). Hvis patienten, der udvikler disse forandringer, må behandling med Trobalt kun fortsættes efter en grundig reevaluering af fordele og risici.

Urinretention

Urinretention, dysuri og nedsat evne til at påbegynde vandladningen blev rapporteret i kontrollerede kliniske studier med retigabin. Disse bivirkninger opstod generelt inden for de første 8 uger af behandlingen (se pkt. 4.8). Trobalt skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der har en risiko for at få urinretention, og det anbefales, at patienterne informeres om risikoen for disse mulige bivirkninger.

QT-interval

I et kardielt overledningsstudie hos raske forsøgspersoner blev det påvist, at retigabin titreret til 1.200 mg/dag medførte en forlængelse af QT-intervallet. En gennemsnitlig stigning af Individual Corrected QT Interval (QTcI) på op til 6,7 ms (øvre grænse for 95 % ensidet konfidensinterval var 12,6 ms) blev observeret inden for 3 timer efter dosering. Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings af Trobalt sammen med lægemidler, som er kendt for at forlænge QT-intervallet, og hos patienter med kendt langt QT-interval, kongestiv herteinsufficiens, ventrikulær hypertrofi, hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi samt hos patienter, der er 65 år eller ældre.

Hos disse patienter anbefales det at tage elektrokardiogram (ekg) inden behandling med Trobalt påbegyndes. Hos patienter med et korrigeret QT-interval > 440 ms ved baseline, bør ekg tages på det tidspunkt, hvor vedligeholdelsesdosis opnås.

Psyriske forstyrrelser

Der blev rapporteret konfusion, psyriske forstyrrelser og hallucinationer i kontrollerede kliniske studier med retigabin (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger forekom generelt inden for de første 8 uger af behandlingen og førte hyppigt til seponering af behandlingen hos de pågældende patienter. Det anbefales, at patienterne informeres om risikoen for disse mulige bivirkninger.

Selvordsrisiko

Der er indberettet selvmordstanker og selvmordsadfærd hos patienter, som er blevet behandlet med antiepileptika ved flere indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede studier med antiepileptika har desuden vist, at der er en let forøget risiko for selvmordstanker og selvmordsadfærd. Mekanismen for denne risiko kendes ikke, og muligheden for en forøget risiko ved behandling med retigabin kan ikke udelukkes ud fra de foreliggende data.

Patienter bør derfor monitoreres for tegn på selvmordstanker og selvmordsadfærd, og hensigtsmæssig behandling bør overvejes. Patienter (og pårørende samt plejepersonale) bør rådgives til at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn på selvmordstanker og selvmordsadfærd.

Ældre (65 år og derover)

Ældre patienter kan have en forøget risiko for bivirkninger i centralnervesystemet, urinretention, samt atrieflimren. Trobalt skal anvendes med forsigtighed til denne population og det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis (se pkt. 4.2 og 5.2).

Anfald i forbindelse med seponering

Trobalt skal seponeres gradvist for at minimere risikoen for anfald som følge af seponeringen. Det anbefales, at dosis af Trobalt reduceres over en periode på mindst 3 uger, medmindre der af sikkerhedsmæssige årsager kræves en øjeblikkelig seponering (se pkt. 4.2).

Laboratorieanalyser

Det er vist, at retigabin interagerer med laboratorieanalyser af både serum- og urinbilirubin, hvilket kan resultere i falsk forhøjede værdier.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Andre antiepileptika

In vitro data indikerede et lavt potentiale for interaktion med andre antiepileptika (se pkt. 5.2).

Potentialet for lægemiddelinteraktioner blev derfor vurderet på basis af en samlet analyse på tværs af kliniske studier. Selvom denne type analyse ikke kan anses som værende ligeså robust som egentlige kliniske interaktionsstudier, støttede analysens resultater de fundne *in vitro* data.

Retigabin havde på grundlag af disse samlede data ikke klinisk signifikant påvirkning af dalværdien af plasmakonzentrationerne af følgende antiepileptika:

- carbamazepin, clobazam, clonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, topiramat, valproat og zonisamid.

På grundlag af sammenlagte data var der dog ingen klinisk signifikant påvirkning af følgende antiepileptika på retigabins farmakokinetik:

- lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin, topiramat og valproat.

Yderligere viste denne analyse ingen klinisk signifikant påvirkning af induktorer (phenytoin, carbamazepin og phenobarbital) på retigabins clearance.

Steady state data fra et begrænset antal patienter i mindre fase II-studier indikerede dog at:

- phenytoin kan reducere den systemiske eksposition for retigabin med 35 %
- carbamazepin kan reducere den systemiske eksposition for retigabin med 33 %.

Interaktion med digoxin

Data fra et *in vitro*-studie viste, at N-acetyl-metabolitten af retigabin (NAMR) hæmmede den P-glycoprotein-medierede transport af digoxin på en koncentrationsafhængig måde.

Baseret på et studie med raske frivillige resulterede terapeutiske doser af retigabin (600-1.200 mg/dag) i en mindre (8-18%) stigning i digoxin-AUC efter en enkelt oral digoxindosis. Stigningen syntes ikke at være afhængig af retigabindosis og anses ikke som klinisk relevant. Der var ingen klinisk relevant ændring i digoxins C_{max} . Justering af digoxindosis er ikke nødvendig.

Interaktion med anæstetika

Trobalt kan øge varigheden af anæstesi induceret af visse anæstetika (f.eks. thiopentalnatrium, se pkt. 5.1).

Interaktion med alkohol

Samtidig administration af ethanol (1,0 g/kg) og retigabin (200 mg) resulterede i en øget forekomst af tågesyn hos raske frivillige forsøgspersoner. Det anbefales, at patienter informeres om den mulige påvirkning af synet, hvis de drikker alkohol, mens de er i behandling med Trobalt.

Orale kontraceptiva

Ved retigabindoser på op til 750 mg/dag havde retigabin ingen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken af østrogenkomponenten (ethinylestradiol) eller gestagenkomponenten (norethisteron) i p-piller, og lavdosis-kombinations-p-pillen havde ingen klinisk signifikant virkning på retigabins farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Generelle risici ved antiepileptika

Fertile kvinder bør rådgives af en specialist. Behovet for behandling med antiepileptika bør vurderes, når en kvinde planlægger at blive gravid. Antiepileptika må ikke seponeres pludseligt hos kvinder, der behandles mod epilepsi, da dette kan føre til gennembrudsanfald, som kan få alvorlige konsekvenser for kvinden og det ufødte barn.

Risikoen for medfødte misdannelser øges med en faktor 2 til 3 hos børn af mødre, der behandles med antiepileptika, i forhold til den forventede incidens på ca. 3 % hos den almene befolkning. De hyppigst indberettede misdannelser er læbespalte, kardiovaskulære misdannelser og neuralrørsdefekter. Behandling med flere antiepileptika er forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi, og derfor bør monoterapi altid benyttes, når det er muligt.

Risici ved Trobalt

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af retigabin til gravide kvinder. Dyrestudier er ikke tilstrækkelige, hvad angår reproduktions toksicitet, da plasmaniveauerne, der blev opnået i disse studier, var lavere end de niveauer, der blev set hos mennesker ved de anbefalede doser (se pkt. 5.3). I et studie vedrørende udviklingen hos rotter, hvis mødre blev behandlet med retigabin i drægtighedsperioden, var der en forsinket udvikling af afkommets startle response (se pkt. 5.3). Den kliniske signifikans af dette fund kendes ikke.

Trobalt anbefales ikke under graviditet og til kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender prævention.

Amning

Det vides ikke om retigabin udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at retigabin og/eller dets metaboliter udskilles i modermælken. Ved beslutning om, hvorvidt amningen skal fortsætte eller ophøre, eller behandling med Trobalt skal fortsætte eller ophøre, bør der tages højde for barnets fordel ved at blive ammet og moderens fordel ved behandling med Trobalt.

Fertilitet

I dyrestudier sås ingen behandlingsrelaterede virkninger af retigabin på fertiliteten. Plasmaniveauerne, der blev opnået i disse studier, var imidlertid lavere end de niveauer, der blev set hos mennesker ved de anbefalede doser (se pkt. 5.3).

Effekten af retigabin på fertiliteten hos mennesker er ikke fastlagt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bivirkninger som svimmelhed, døsighed, diplopi og tågesyn blev rapporteret i kontrollerede kliniske studier, særligt under titreringen (se pkt. 4.8). Det anbefales, at patienter informeres om risikoen for sådanne bivirkninger i starten af behandlingsforløbet og efter hvert titreringstrin, samt at de instrueres i ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, før de ved, hvordan Trobalt påvirker dem.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sammenlagte sikkerhedsdata fra tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier viste, at bivirkningerne generelt var milde til moderate i intensitet og hyppigst blev rapporteret i de første 8 uger af behandlingen. Der var en tilsyneladende sammenhæng mellem dosis og graden af svimmelhed, døsighed, konfusion, afasi, koordinationsbesvær, tremor, balanceforstyrrelser, hukommelsesbesvær, gangforstyrrelser, tågesyn og obstipation.

De hyppigst rapporterede bivirkninger, der førte til seponering, var svimmelhed, døsighed, træthed og konfusion.

Tabel over bivirkninger

Der er benyttet følgende konvention til klassificering af bivirkninger:

Meget almindelig: $\geq 1/10$

Almindelig: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Ikke almindelig: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Sjælden: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$

Meget sjælden: $< 1/10.000$.

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring		Vægtøgning Øget appetit	
Psykiske forstyrrelser		Konfusion Psykotiske forstyrrelser Hallucinationer Desorientering Angst	

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet	Svimmelhed døsighed	Amnesi Afasi Koordinationsbesvær Vertigo Paræstesi Tremor Balanceforstyrrelser Hukommelsesbesvær Dysfasi Dysartri Opmærksomhedsforstyrrelser Gangforstyrrelser Myoclonus	Hypokinesi
Øjne	Pigmentforandringer (misfarvning) i øjenvæv, herunder nethinden, er set efter flere års behandling. Nogle af disse tilfælde har været forbundet med nedsat syn.	Diplopi Tågesyn Erhvervet vitelliform maculopati	
Mave-tarmkanalen		Kvalme Obstipation Dyspepsi Mundtørhed	Dysfagi
Lever og galdeveje		Forhøjede værdier ved leverfunktionsundersøgelser	
Hud og subkutane væv	Blågrå misfarvning af negle, læber og øller hud er set, normalt ved høje doser og efter flere års behandling.		Udslæt Hyperhidrose
Nyrer og urinveje		Dysuri Nedsat evne til at påbegynde vandladning Hæmaturi Chromaturi	Urinretention Nyresten
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Asteni Utilpashed Perifert ødem	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der blev rapporteret bivirkninger relateret til vandladningsproblemer, herunder urinretention, hos 5 % af de patienter, som blev behandlet med retigabin, i det samlede sikkerhedsdatasæt (se pkt. 4.4). Størstedelen af hændelserne opstod i de første 8 uger af behandlingen, og der var ingen klar sammenhæng med dosis.

I det samlede datasæt over patienter, der blev behandlet med retigabin, blev der rapporteret om konfusion hos 9 % af patienterne, hallucinationer hos 2 % af patienterne og psykotiske forstyrrelser hos 1 % af patienterne (se pkt. 4.4). Størstedelen af bivirkningerne opstod i de første 8 uger af behandlingen, og der var kun en klar sammenhæng med dosis i forbindelse med konfusion.

Bivirkningsdata fra kliniske studier viste en hyppighed på 3,6 % pr. patientår for bivirkningen misfarvning af negle, læber, hud og/eller slimhinder. Den kumulative frekvens for en sådan bivirkning efter 1 år, 2 år, 3 år, 4 år og 5 års eksponering er henholdsvis ca. 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % og 16,7 %.

Omkring 30-40 % af de personer i de kliniske forsøg, som blev behandlet med retigabin, og som fik foretaget hudundersøgelse og/eller oftamologisk undersøgelse, havde misfarvning af negle, læber, hud og/eller slimhinder eller ikke-retinale pigmentforandringer i øjnene, og ca. 15-30 % af de personer i de kliniske forsøg, som blev behandlet med retigabin, og som fik foretaget en oftamologisk undersøgelse, havde retinale pigmentforandringer. Derudover er der identificeret tilfælde af erhvervet maculopati af vitelliformtypen, både i kliniske studier og som spontane indberetninger.

Data fra ældre patienter indikerer, at de har højere risiko for at opleve bivirkninger i centralnervesystemet, herunder somnolens, amnesi, abnormal koordination, vertigo, tremor, balanceforstyrrelser, påvirket hukommelse og gangforstyrrelse.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Der er begrænset erfaring med overdosering af retigabin.

I kliniske studier er der rapporteret om overdoseringer med retigabin-doser på over 2.500 mg/dag. Ud over de bivirkninger, der er set ved administration af terapeutiske doser, omfattede symptomerne på overdosering af retigabin agitation, aggressiv adfærd og irritabilitet. Der blev ikke rapporteret nogen følger.

I et studie hos frivillige forsøgspersoner opstod der hjertearytmi (hjertestop/asystoli eller ventrikulær takykardi) hos 2 forsøgspersoner inden for 3 timer efter administration af en enkelt dosis retigabin på 900 mg. Arytmierne forsvandt spontant, og begge frivillige forsøgspersoner kom sig uden følger.

Behandling

I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten får en passende understøttende behandling, som klinisk indikeret herunder overvågning med ekg-optagelser. Yderligere behandling skal ske i henhold til Giftlinjens anbefalinger.

Det er vist, at hæmodialyse reducerer plasmakoncentrationerne af retigabin og NAMR med omkring 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX21.

Virkningsmekanisme

Kaliumkanaler er én af flere spændingsstyrede ionkanaler, der findes i neuronale celler, og de er vigtige determinanter af neuronal aktivitet. *In vitro*-studier indikerer, at retigabin primært virker ved at åbne neuronale kaliumkanaler af typen KCNQ2 [Kv7.2] og KCNQ3 [Kv7.3]. Dette stabiliserer

membranens hvilepotentiale, og kontrollerer neuronets sub-threshold excitabilitet, så initiering af epileptiforme aktionspotentialer forhindres. Mutationer i KCNQ-kanalerne ligger til grund for flere arvelige forstyrrelser hos mennesker, herunder epilepsi (KCNQ2 og KCNQ3). Mekanismen for retigabins virkning på kaliumkanaler er veldokumenteret, mens andre af retigabins mekanismer, som eventuelt kan have en antiepileptisk effekt endnu ikke er fuldt belyst.

I en række epilepsimodeller hævede retigabin tærsklen for induktion af anfald fremkaldt af maksimalt elektrochok, pentylenetetrazol, picrotoxin og N-methyl-D-aspartat (NMDA). Retigabin viste også hæmmende egenskaber i flere kindling-modeller, for eksempel i den fuldt kindlede tilstand og i nogle tilfælde under udviklingen af kindling. Derudover forhindrede retigabin effektivt status epilepticus-anfald hos gnave med cobolt-inducerede epileptogene læsioner og hæmmede toniske anfald i ekstensorer hos genetisk disponerede mus. Relevansen af disse modeller for epilepsi hos mennesker kendes imidlertid ikke.

Farmakodynamisk virkning

Hos rotter forlængede retigabin sovetiden induceret af thiopentalnatrium fra ca. 4 min til 55 min, og den propofol-inducerede sovetid fra ca. 8 min til 12 min. Der var ingen effekt på sovetiden induceret af halothan og methohexitalnatrium. Retigabin kan øge varigheden af anæstesi induceret af visse anæstetika (f.eks. thiopentalnatrium).

Klinisk virkning af tillægsbehandling med retigabin ved partielle anfald

Der er udført tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, multicenter-studier, som omfattede 1.239 voksne patienter, med henblik på at vurdere virkningen af retigabin som tillægsbehandling ved partielle anfald med eller uden sekundær generalisering. Alle inkluderede patienter skulle have haft anfald, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med 1 til 3 samtidigt administrerede antiepileptika. Over 75 % af alle patienterne var i samtidig behandling med ≥ 2 antiepileptika. Patienterne havde på tværs af alle studierne haft epilepsi i gennemsnitligt 22 år og en medianfrekvens af anfald ved baseline på 8-12 pr. 28 dage. Patienterne blev randomiseret til placebo eller doser af retigabin på 600, 900 eller 1.200 mg/dag (se tabel 1). Patienterne skulle have ≥ 4 partielle anfald pr. 28 dage i løbet af en baselineperiode på 8 uger. Patienterne måtte ikke være anfaldsfri i ≥ 21 dage. Vedligeholdelsesfasen varede 8 eller 12 uger.

De primære effekt endepunkter var:

- den procentvise ændring i den samlede frekvens af partielle anfald i løbet af 28 dage fra baseline til den dobbeltblindede fase (titerings- og vedligeholdelsesfasen kombineret) i alle tre studier
- respondentraten (defineret som procentdel af patienter med en reduktion på ≥ 50 % i den samlede frekvens af partielle anfald i løbet af 28 dage) fra baseline til vedligeholdelsesfasen (kun studie 301 og 302).

Retigabin var effektiv som tillægsbehandling hos voksne med partielle anfald i tre kliniske studier (tabel 1). Retigabin var statistisk signifikant bedre end placebo, ved dosis på 600 mg/dag (ét studie), 900 mg/dag (to studier) og 1.200 mg/dag (to studier).

Studierne var ikke designet med det formål at vurdere specifikke kombinationer af antiepileptika. Virkningen og sikkerheden af retigabin taget sammen med antiepileptika, som mindre ofte blev anvendt som baggrundsbehandling i de kliniske studier, herunder levetiracetam, er derfor ikke blevet påvist med sikkerhed.

Tabel 1 Oversigt over procentvise ændringer i den samlede frekvens af partielle anfald i løbet af 28 dage og respondentrater

Studie (n = population i dobbeltblindet fase, n = population i vedligeholdelsesfase)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1.200 mg/dag
Studie 205 (n=396, n=303)				
Samlet frekvens af partielle anfald (median), ændring i %	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Respondentrater (sekundært endepunkt)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305, n=256)				
Samlet frekvens af partielle anfald (median), ændring i %	-18 %	~	~	14 %*
Respondentrater	23 %	~	~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Samlet frekvens af partielle anfald (median), ændring i %	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Respondentrater	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statistisk signifikant, $p \leq 0,05$.

~ Dosis ikke undersøgt.

I åbne forlængelser af de tre placebokontrollerede studier blev den vedvarende virkning bibeholdt over en evalueringsperiode på mindst 12 måneder (365 patienter).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Trobalt hos pædiatriske patienter i alderen fra 0 til under 2 år med Lennox-Gastaut-syndrom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Trobalt hos pædiatriske patienter i alderen fra 2 til under 18 år med Lennox-Gastaut-syndrom og hos pædiatriske patienter i alderen fra 0 til under 18 år med partielle anfald (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter både enkelt-doser og gentagne doser administreret oralt absorberes retigabin hurtigt med median-værdier af $t_{\max}$ generelt på mellem 0,5 og 2 timer. Den absolutte biotilgængelighed af oralt administreret retigabin i forhold til intravenøs dosering er ca. 60 %.

Administration af retigabin sammen med et måltid med et højt fedtindhold resulterede ikke i ændring i det samlede omfang af absorption af retigabin, men med reducerede between-subject variability i $C_{\max}$ (23 %) sammenlignet med fastende tilstand (41 %) og medførte en stigning i $C_{\max}$ (38 %). Fødepåvirkning af $C_{\max}$ under sædvanlige kliniske forhold anses ikke for at være klinisk relevant. Trobalt kan derfor tages med eller uden mad.

Distribution

Retigabin er ca. 80 % bundet til plasmaprotein over koncentrationsintervallet fra 0,1 til 2 µg/ml. Retigabins fordelingsvolumen ved steady state er 2 til 3 l/kg efter intravenøs dosering.

Biotransformation

Retigabin metaboliseres i udtalt grad hos mennesker. En væsentlig del af retigabin-dosis omdannes til inaktive N-glucuronider. Retigabin metaboliseres desuden til en N-acetyl-metabolit (NAMR), som også efterfølgende glucuroniseres. NAMR har antiepileptisk aktivitet, men er mindre potent end retigabin i dyremodeller af epilepsi.

Der er ingen tegn på en hepatisk oxidativ metabolisering af retigabin eller NAMR forårsaget af cytochrom P450-enzymet. Derfor er det ikke sandsynligt, at samtidig administration med hæmmere eller induktorer af cytochrom P450-enzymet har indflydelse på farmakokinetikken af retigabin eller NAMR.

In vitro-studier, hvor der blev anvendt humane levermikrosomer, viste, at retigabin havde et lille eller intet potentiale til at hæmme de primære cytochrom P450-isoenzymet (herunder CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 og CYP 3A4/5). Derudover inducerede retigabin og NAMR ikke CYP 1A2 eller CYP 3A4/5 i humane primære hepatocytter. Derfor er det usandsynligt, at retigabin vil påvirke farmakokinetikken af substrater af de primære cytochrom P450-isoenzymet gennem hæmnings- eller induktionsmekanismer.

Elimination

Retigabin elimineres gennem en kombination af hepatisk metabolisering og renal udskillelse. I alt ca. 84 % af dosis genfindes i urinen, herunder N-acetyl-metabolitten (18 %), N-glucuronider af det aktive stof og af N-acetyl-metabolitten (24 %) eller uomdannet aktivt stof (36 %). Kun 14 % af retigabin-dosis udskilles i fæces. Retigabin har en plasmahalveringstid på ca. 6-10 timer. Den totale clearance af retigabin fra plasma efter intravenøs dosering er typisk 0,4-0,6 l/kg.

Linearitet

Farmakokinetikken for retigabin er essentielt lineær over enkeltdosis-intervallet fra 25 til 600 mg hos raske frivillige forsøgspersoner og op til 1.200 mg daglig hos patienter med epilepsi, og der er ingen uventet akkumulation efter gentagen administration.

Særlige patientpopulationer

Nedsat nyrefunktion

I et studie med enkeltdoser blev AUC for retigabin øget med ca. 30 % hos frivillige forsøgspersoner med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på 50-80 ml/min), og med ca. 100 % hos frivillige forsøgspersoner med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min), i forhold til hos raske frivillige forsøgspersoner. Justering af dosis af Trobalt anbefales hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion, mens der ikke anbefales dosisjustering hos patienter med let nedsat nyrefunktion (Se pkt. 4.2).

I et studie med enkeltdoser hos frivillige raske forsøgspersoner og personer med nyresygdom i slutstadiet blev AUC for retigabin øget med ca. 100 % hos personer med nyresygdom i slutstadiet i forhold til hos raske frivillige forsøgspersoner.

I et andet studie med enkeltdoser hos personer med nyresygdom i slutstadiet, der fik vedvarende hæmodialyse (n=8), resulterede initiering af dialyse ca. fire timer efter en enkelt dosis retigabin (100 mg) i en gennemsnitlig reduktion af retigabins plasmakonzentration på 52 % fra starten til slutningen af dialysen. Det procentvise fald i plasmakonzentrationen under dialyse var fra 34 % til 60 % med undtagelse af en person, der havde 17 % reduktion.

Nedsat leverfunktion

I et studie med enkeltdoser var der ingen klinisk signifikante effekter på AUC for retigabin hos frivillige forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på 5 til 6). AUC for retigabin blev øget med ca. 50 % hos frivillige forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på 7 til 9) og med ca. 100 % hos frivillige forsøgspersoner med svært nedsat

leverfunktion (Child-Pugh-score > 9) i forhold til hos raske frivillige forsøgspersoner. Det anbefales at justere dosis af Trobalt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Legemsvægt

I en populationsfarmakokinetisk analyse steg clearance for retigabin med stigende kropsoverfladeareal. Denne stigning anses imidlertid ikke for at have klinisk betydning, og da retigabin titreres i henhold til den enkelte patients respons og tolerance, er det ikke nødvendigt at foretage dosisjusteringer på grundlag af legemsvægten.

Ældre (65 år og derover)

I et studie med enkeltdoser blev retigabin elimineret langsommere af raske ældre frivillige forsøgspersoner (66-82 år) end af raske unge voksne frivillige forsøgspersoner, hvilket resulterede i en større AUC (ca. 40-50 %) og en længere terminal halveringstid (30 %) (se pkt. 4.2).

Køn

Resultaterne af et studie med enkeltdoser viste, at $C_{\max}$ for retigabin hos unge voksne frivillige forsøgspersoner var ca. 65 % højere hos kvinder end hos mænd, og hos ældre frivillige forsøgspersoner (66-82 år) var $C_{\max}$ for retigabin ca. 75 % højere hos kvinder end hos mænd. Når $C_{\max}$ blev normaliseret for vægt, var værdierne ca. 30 % højere hos unge kvinder end hos mænd og 40 % højere hos ældre kvinder end hos mænd. Der var dog ingen klar forskel i den vægt-normaliserede clearance mellem kønnene, og da retigabin titreres i henhold til den enkelte patients respons og tolerance, er det ikke nødvendigt at foretage dosisjusteringer på grundlag af kønnet.

Etnisk tilhørsforhold

Det blev i en post hoc-analyse på tværs af flere studier hos raske frivillige forsøgspersoner påvist, at der var en reduktion på 20 % i clearance for retigabin hos raske sorte frivillige forsøgspersoner i forhold til hos raske kaukasiske frivillige forsøgspersoner. Denne virkning anses dog ikke for at være klinisk signifikant, og derfor anbefales der ingen dosisjustering af Trobalt.

Pædiatrisk population

Retigabins farmakokinetik er ikke undersøgt hos børn under 12 år.

Et åbent, multidosis, farmakokinetisk sikkerheds- og tolerabilitetsstudie hos fem forsøgspersoner i alderen fra 12 år til under 18 år med partielle epileptiske anfald påviste, at retigabins farmakokinetik hos unge var sammenlignelig med farmakokinetikken hos voksne. Retigabins virkning og sikkerhed er imidlertid ikke klarlagt hos unge.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Maksimumsdosis- og toksicitetsstudier med gentagne doser var begrænsede af retigabins udtalte farmakologiske virkninger (herunder ataksi, hypokinesi og tremor). Ved dosisniveauer, hvor ingen effekt har kunnet observeres, var eksponeringen hos dyr i disse studier generelt lavere end den eksponering, der ses hos mennesker ved de anbefalede kliniske doser.

Der blev observeret udspiling af galdeblæren i studier af hunde, men der blev ikke set kolestase eller andre tegn på dysfunktion af galdeblæren, og udstrømningsvolumenet af galde var uændret. Udspilingen af galdeblæren hos hunden resulterede i fokal sammenpresning af leveren. Klinisk blev der ikke set tegn på dysfunktion af galdeblæren.

Nonkliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra studier af genotoksicitets- og karcinogenicitetspotentiale.

Reproduktionstoksikologi

Retigabin havde ingen effekt på fertiliteten eller den generelle reproduktionsevne.

Hos rotter passerede retigabin og/eller dets metabolitter placenta, hvilket resulterede i vævskoncentrationer, der var af samme størrelsesorden hos moderdyrene og i fostrene.

Der blev ikke observeret teratogenicitet efter administration af retigabin til drægtige dyr i perioden med organogenese. I et studie, hvor den peri- og postnatale udvikling hos rotter blev undersøgt, blev retigabin forbundet med en øget perinatal mortalitet efter administration i drægtighedsperioden. Derudover var der en forsinket udvikling af afkommets startle response. Disse fund blev åbenlyst ved lavere eksponeringsniveau end dem, der blev opnået ved de anbefalede kliniske doser og var forbundet med maternal toksicitet (herunder ataksi, hypokinesi, tremor og reduceret øgning af kropsvægten). Den maternale toksicitet interfererede med højere dosering hos moderdyrene og doseringerne kan derfor ikke bruges som sikkerhedsmarginer i forbindelse med evalueringen af reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Croscarmellosenatrium
Hypromellose
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose.

Filmovertræk

50 mg tabletter:
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Talcum (E553b)
Indigocarmin aluminiumpigment (E132)
Carmin (E120)
Lecithin (soja)
Xanthangummi.

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringsbetingelser

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

50 mg tabletter:
Uigennemsigtig PVC-PVDC-aluminiumsfolieblister. Pakningerne indeholder 21 eller 84 filmovertrukne tabletter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/681/001, EU/1/11/681/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. marts 2011
Dato for seneste fornyelse: 14. januar 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trobalt 100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg retigabin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Grønne, runde, filmovertrukne tabletter på 7,1 mm, mærket "RTG 100" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Trobalt er indiceret som tillægsbehandling ved lægemiddelresistente partielle epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne i alderen 18 år og derover, hvor andre passende kombinationer med andre lægemidler har vist sig utilstrækkelige eller ikke tåles.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Trobalt skal titreres i henhold til den enkelte patients respons, med henblik på at opnå en optimal effekt med færrest mulige bivirkninger.

Den maksimale totale daglige startdosis er 300 mg (100 mg 3 gange daglig). Herefter øges den totale daglige dosis med maksimalt 150 mg hver uge alt efter den enkelte patients respons og tolerance. En effektiv vedligeholdelsesdosis forventes at ligge mellem 600 mg/dag og 1.200 mg/dag.

Den maksimale totale vedligeholdelsesdosis er 1.200 mg/dag. Sikkerheden og virkningen af doser højere end 1.200 mg/dag er ikke fastlagt.

Hvis patienter undlader at tage en eller flere doser, anbefales det, at de tager en enkelt dosis, så snart de kommer i tanke om det.

Når en oversprungen dosis er taget, skal der gå mindst 3 timer, før den næste dosis tages, og herefter skal den sædvanlige doseringsplan igen følges.

Når Trobalt seponeres, skal doseringen gradvist reduceres over en periode på mindst 3 uger (se pkt. 4.4).

Ældre (65 år og derover)

Der foreligger kun begrænsede data for sikkerhed og virkning af retigabin hos patienter i alderen 65 år og derover. Det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis af Trobalt hos ældre patienter. Den totale daglige startdosis er 150 mg/dag, og den totale daglige dosis bør i titreringsperioden øges med maksimalt 150 mg hver uge alt efter den enkelte patients respons og tolerance. Doser på mere end 900 mg/dag anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Retigabin og dets metabolitter elimineres primært via renal udskillelse.

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på 50-80 ml/min, se pkt. 5.2).

Det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis af Trobalt med 50 % hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min, se pkt. 5.2). Den totale daglige startdosis er 150 mg, og det anbefales, at den totale daglige dosis i titreringsperioden øges med 50 mg hver uge til en maksimal total dosis på 600 mg/dag.

Hos patienter med terminal nyreinsufficiens i hæmodialyse skal de tre daglige doser tages som sædvanligt på dialysedagen. En enkelt, supplerende dosis anbefales desuden umiddelbart efter hæmodialyse. Hvis der opstår gennembrudsanfald hen imod slutningen af dialysen, bør en yderligere supplerende dosis overvejes ved starten af efterfølgende dialyser.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på 5 til 6, se pkt. 5.2).

Det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis af Trobalt med 50 % hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score ≥ 7 , se pkt. 5.2). Den totale daglige startdosis er 150 mg, og det anbefales, at den totale daglige dosis i titreringsperioden øges med 50 mg hver uge til en maksimal total dosis på 600 mg/dag.

Pædiatrisk population

Retigabins sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt (se pkt. 5.2). Nuværende tilgængelige farmakokinetiske data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives anbefaling om dosering.

Administration

Trobalt er til oral anvendelse. Tabletterne skal indtages fordelt på tre doser hver dag. Det kan indtages med eller uden mad (se pkt. 5.2). Tabletterne skal synkes hele og må ikke tygges, knuses eller brækkes over.

Trobalt kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Øjenlidelser

Pigmentforandringer (misfarvning) i øjenvæv, herunder nethinden, har været rapporteret i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har i nogle tilfælde, men ikke altid, været set i forbindelse med pigmentforandringer i hud, læber eller negle (se afsnittet nedenfor og pkt. 4.8). Reversibilitet af

pigmentforandringer i øjenvæv efter seponering af retigabin har været rapporteret hos nogle personer. Langtidsprognosen for disse fund er endnu ukendt, men i nogle rapporter har det været forbundet med nedsat syn.

Derudover er der også identificeret en særlig form for makulær abnormalitet med udslag af vitelliform maculopati (se pkt. 4.8), i de fleste tilfælde diagnosticeret med optisk koherens-tomografi (OCT). Hastigheden som vitelliform maculopati udvikler sig med og dets påvirkning af retinal og makulær funktion og syn er usikker. Synsabnormaliteter (begrænsning i synsfelt, tab af central følsomhed og nedsat synsskarphe

Alle patienter skal igennem udvidede oftalmologiske undersøgelser ved start og mindst hver 6. måned. Undersøgelserne skal inkludere visus-undersøgelse, spaltelampeundersøgelse, udvidet fundusfotografering og makulært OCT scan. Hvis der opdages pigmentforandringer i nethinden, vitelliform maculopati eller synsforandringer, må behandling med Trobalt kun fortsættes efter en grundig reevaluering af fordele og risici. Hvis behandlingen fortsættes, skal patienten monitoreres tættere.

Hudlidelser

Pigmentforandringer (misfarvning) i hud, læber og negle har været rapporteret i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har i nogle tilfælde, men ikke altid, været set i forbindelse med pigmentforandringer i øjenvæv (se afsnittet ovenfor og pkt. 4.8). Hvis patienten, der udvikler disse forandringer, må behandling med Trobalt kun fortsættes efter en grundig reevaluering af fordele og risici.

Urinretention

Urinretention, dysuri og nedsat evne til at påbegynde vandladning blev rapporteret i kontrollerede kliniske studier med retigabin. Disse bivirkninger opstod generelt inden for de første 8 uger af behandlingen (se pkt. 4.8). Trobalt skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der har en risiko for at få urinretention, og det anbefales, at patienterne informeres om risikoen for disse mulige bivirkninger.

QT-interval

I et kardielt overledningsstudie hos raske forsøgspersoner blev det påvist, at retigabin titreret til 1.200 mg/dag medførte en forlængelse af QT-intervallet. En gennemsnitlig stigning af Individual Corrected QT Interval (QTcI) på op til 6,7 ms (øvre grænse for 95 % ensidet konfidensinterval var 12,6 ms) blev observeret inden for 3 timer efter dosering. Der bør udvises forsigtighed ved ordiner

Hos disse patienter anbefales det at tage elektrokardiogram (ekg) inden behandling med Trobalt påbegyndes. Hos patienter med et korrigeret QT-interval > 440 ms ved baseline, bør ekg tages på det tidspunkt, hvor vedligeholdelsesdosis opnås.

Psykliske forstyrrelser

Der blev rapporteret konfusion, psykotiske forstyrrelser og hallucinationer i kontrollerede kliniske studier med retigabin (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger forekom generelt inden for de første 8 uger af behandlingen og førte hyppigt til seponering af behandlingen hos de pågældende patienter. Det anbefales, at patienterne informeres om risikoen for disse mulige bivirkninger.

Selvmondsrisiko

Der er indberettet selvmordstanker og selvmordsadfærd hos patienter, som er blevet behandlet med antiepileptika ved flere indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede studier med antiepileptika har desuden vist, at der er en let forøget risiko for selvmordstanker og selvmordsadfærd. Mekanismen for denne risiko kendes ikke, og muligheden for en forøget risiko ved behandling med retigabin kan ikke udelukkes ud fra de foreliggende data.

Patienter bør derfor monitoreres for tegn på selvmordstanker og selvmordsadfærd, og hensigtsmæssig behandling bør overvejes. Patienter (og pårørende samt plejepersonale) bør rådgives til at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn på selvmordstanker og selvmordsadfærd.

Ældre (65 år og derover)

Ældre patienter kan have en forøget risiko for bivirkninger i centralnervesystemet, urinretention, samt atrieflimren. Trobalt skal anvendes med forsigtighed til denne population og det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis (se pkt. 4.2 og 5.2).

Anfald i forbindelse med seponering

Trobalt skal seponeres gradvist for at minimere risikoen for anfald som følge af seponeringen. Det anbefales, at dosis af Trobalt reduceres over en periode på mindst 3 uger, medmindre der af sikkerhedsmæssige årsager kræves en øjeblikkelig seponering (se pkt. 4.2).

Laboratorieanalyser

Det er vist, at retigabin interagerer med laboratorieanalyser af både serum- og urinbilirubin, hvilket kan resultere i falsk forhøjede værdier.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Andre antiepileptika

In vitro data indikerede et lavt potentiale for interaktion med andre antiepileptika (se pkt. 5.2).

Potentialet for lægemiddelinteraktioner blev derfor vurderet på basis af en samlet analyse på tværs af kliniske studier. Selvom denne type analyse ikke kan anses som værende ligeså robust som egentlige kliniske interaktionsstudier, støttede analysens resultater de fundne *in vitro* data.

Retigabin havde på grundlag af disse samlede data ikke klinisk signifikant påvirkning af dalværdien af plasmakonzentrationerne af følgende antiepileptika:

- carbamazepin, clobazam, clonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, topiramat, valproat og zonisamid.

På grundlag af sammenlagte data var der derudover ingen klinisk signifikant påvirkning af følgende antiepileptika på retigabins farmakokinetik:

- lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin, topiramat og valproat.

Yderligere viste denne analyse ingen klinisk signifikant påvirkning af induktorer (phenytoin, carbamazepin og phenobarbital) på retigabins clearance.

Steady state data fra et begrænset antal patienter i mindre fase II-studier indikerede dog at:

- phenytoin kan reducere den systemiske eksposition for retigabin med 35 %
- carbamazepin kan reducere den systemiske eksposition for retigabin med 33 %.

Interaktion med digoxin

Data fra et *in vitro*-studie viste, at N-acetyl-metabolitten af retigabin (NAMR) hæmmede den P-glycoprotein-medierede transport af digoxin på en koncentrationsafhængig måde.

Baseret på et studie med raske frivillige resulterede terapeutiske doser af retigabin (600-1.200 mg/dag) i en mindre (8-18%) stigning i digoxin-AUC efter en enkelt oral digoxindosis. Stigningen syntes ikke at være afhængig af retigabindosis og anses ikke som klinisk relevant. Der var ingen klinisk relevant ændring i digoxins C_{max} . Justering af digoxindosis er ikke nødvendig.

Interaktion med anæstetika

Trobalt kan øge varigheden af anæstesi induceret af visse anæstetika (f.eks. thiopentalnatrium, se pkt. 5.1).

Interaktion med alkohol

Samtidig administration af ethanol (1,0 g/kg) og retigabin (200 mg) resulterede i en øget forekomst af tågesyn hos raske frivillige forsøgspersoner. Det anbefales, at patienter informeres om den mulige påvirkning af synet, hvis de drikker alkohol, mens de er i behandling med Trobalt.

Orale kontraceptiva

Ved retigabindoser på op til 750 mg/dag havde retigabin ingen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken af østrogenkomponenten (ethinylestradiol) eller gestagenkomponenten (norethisteron) i p-piller, og lavdosis-kombinations-p-pillen havde ingen klinisk signifikant virkning på retigabins farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Generelle risici ved antiepileptika

Fertile kvinder bør rådgives af en specialist. Behovet for behandling med antiepileptika bør vurderes, når en kvinde planlægger at blive gravid. Antiepileptika må ikke seponeres pludseligt hos kvinder, der behandles mod epilepsi, da dette kan føre til gennembrudsanfald, som kan få alvorlige konsekvenser for kvinden og det ufødte barn.

Risikoen for medfødte misdannelser øges med en faktor 2 til 3 hos børn af mødre, der behandles med antiepileptika, i forhold til den forventede incidens på ca. 3 % hos den almene befolkning. De hyppigst indberettede misdannelser er læbespalte, kardiovaskulære misdannelser og neuralrørsdefekter. Behandling med flere antiepileptika er forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi, og derfor bør monoterapi altid benyttes, når det er muligt.

Risici ved Trobalt

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af retigabin til gravide kvinder. Dyrestudier er ikke tilstrækkelige, hvad angår reproduktions toksicitet, da plasmaniveauerne, der blev opnået i disse studier, var lavere end de niveauer, der blev set hos mennesker ved de anbefalede doser (se pkt. 5.3). I et studie vedrørende udviklingen hos rotter, hvis mødre blev behandlet med retigabin i drægtighedsperioden, var der en forsinket udvikling af afkommets startle response (se pkt. 5.3). Den kliniske signifikans af dette fund kendes ikke.

Trobalt anbefales ikke under graviditet og til kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender prævention.

Amning

Det vides ikke om retigabin udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at retigabin og/eller dets metabolitter udskilles i modermælken. Ved beslutning om, hvorvidt amningen skal fortsætte eller ophøre, eller behandling med Trobalt skal fortsætte eller ophøre, bør der tages højde for barnets fordel ved at blive ammet og moderens fordel ved behandling med Trobalt.

Fertilitet

I dyrestudier sås ingen behandlingsrelaterede virkninger af retigabin på fertiliteten. Plasmaniveauerne, der blev opnået i disse studier, var imidlertid lavere end de niveauer, der blev set hos mennesker ved de anbefalede doser (se pkt. 5.3).

Effekten af retigabin på fertiliteten hos mennesker er ikke fastlagt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bivirkninger som svimmelhed, døsighed, diplopi og tågesyn blev rapporteret i kontrollerede kliniske studier, særligt under titreringen (se pkt. 4.8). Det anbefales, at patienter informeres om risikoen for sådanne bivirkninger i starten af behandlingsforløbet og efter hvert titreringstrin, samt at de instrueres i ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, før de ved, hvordan Trobalt påvirker dem.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sammenlagte sikkerhedsdata fra tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier viste, at bivirkningerne generelt var milde til moderate i intensitet og hyppigst blev rapporteret i de første 8 uger af behandlingen. Der var en tilsyneladende sammenhæng mellem dosis og graden af svimmelhed, døsighed, konfusion, afasi, koordinationsbesvær, tremor, balanceforstyrrelser, hukommelsesbesvær, gangforstyrrelser, tågesyn og obstipation.

De hyppigst rapporterede bivirkninger, der førte til seponering, var svimmelhed, døsighed, træthed og konfusion.

Tabel over bivirkninger

Der er benyttet følgende konvention til klassificering af bivirkninger:

Meget almindelig: $\geq 1/10$

Almindelig: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Ikke almindelig: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Sjælden: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$

Meget sjælden: $< 1/10.000$.

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring		Vægtøgning Øget appetit	
Psykiske forstyrrelser		Konfusion Psykotiske forstyrrelser Hallucinationer Desorientering Angst	

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet	Svimmelhed Døsighed	Amnesi Afasi Koordinationsbesvær Vertigo Paræstesi Tremor Balanceforstyrrelser Hukommelsesbesvær Dysfasi Dysartri Opmærksomhedsforstyrrelser Gangforstyrrelser Myoclonus	Hypokinesi
Øjne	Pigmentforandringer (misfarvning) i øjenvæv, herunder nethinden, er set efter flere års behandling. Nogle af disse tilfælde har været forbundet med nedsat syn.	Diplopi Tågesyn Erhvervet vitelliform maculopati	
Mave-tarmkanalen		Kvalme Obstipation Dyspepsi Mundtørhed	Dysfagi
Lever og galdeveje		Forhøjede værdier ved leverfunktionsundersøgelser	
Hud og subkutane væv	Blågrå misfarvning af lægle, læber og øllet hud er set, normalt ved høje doser og efter flere års behandling.		Udslæt Hyperhidrose
Nyrer og urinsyre		Dysuri Nedsat evne til at påbegynde vandladning Hæmaturi Chromaturi	Urinretention Nyresten
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Asteni Utilpashed Perifert ødem	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der blev rapporteret bivirkninger relateret til vandladningsproblemer, herunder urinretention, hos 5 % af de patienter, som blev behandlet med retigabin, i det samlede sikkerhedsdatasæt (se pkt. 4.4). Størstedelen af hændelserne opstod i de første 8 uger af behandlingen, og der var ingen klar sammenhæng med dosis.

I det samlede datasæt over patienter, der blev behandlet med retigabin, blev der rapporteret om konfusion hos 9 % af patienterne, hallucinationer hos 2 % af patienterne og psykotiske forstyrrelser hos 1 % af patienterne (se pkt. 4.4). Størstedelen af bivirkningerne opstod i de første 8 uger af behandlingen, og der var kun en klar sammenhæng med dosis i forbindelse med konfusion.

Bivirkningsdata fra kliniske studier viste en hyppighed på 3,6 % pr. patientår for bivirkningen misfarvning af negle, læber, hud og/eller slimhinder. Den kumulative frekvens for en sådan bivirkning efter 1 år, 2 år, 3 år, 4 år og 5 års eksponering er henholdsvis ca. 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % og 16,7 %.

Omkring 30-40 % af de personer i de kliniske forsøg, som blev behandlet med retigabin, og som fik foretaget hudundersøgelse og/eller oftamologisk undersøgelse, havde misfarvning af negle, læber, hud og/eller slimhinder eller ikke-retinale pigmentforandringer i øjnene, og ca. 15-30 % af de personer i de kliniske forsøg, som blev behandlet med retigabin, og som fik foretaget en oftamologisk undersøgelse, havde retinale pigmentforandringer. Derudover er der identificeret tilfælde af erhvervet maculopati af vitelliformtypen, både i kliniske studier og som spontane indberetninger.

Data fra ældre patienter indikerer, at de har højere risiko for at opleve bivirkninger i centralnervesystemet, herunder somnolens, amnesi, abnormal koordination, vertigo, tremor, balanceforstyrrelser, påvirket hukommelse og gangforstyrrelse.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Der er begrænset erfaring med overdosering af retigabin.

I kliniske studier er der rapporteret om overdoseringer med retigabin-doser på over 2.500 mg/dag. Ud over de bivirkninger, der er set ved administration af terapeutiske doser, omfattede symptomerne på overdosering af retigabin agitation, aggressiv adfærd og irritabilitet. Der blev ikke rapporteret nogen følger.

I et studie hos frivillige forsøgspersoner opstod der hjerterytmie (hjertestop/asystoli eller ventrikulær takykardi) hos 2 forsøgspersoner inden for 3 timer efter administration af en enkelt dosis retigabin på 900 mg. Arytmierne forsvandt spontant, og begge frivillige forsøgspersoner kom sig uden følger.

Behandling

I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten får en passende understøttende behandling, som klinisk indiceret, herunder overvågning med ekg-optagelser. Yderligere behandling skal ske i henhold til Giftvejens anbefalinger.

Det er vist, at hæmodialyse reducerer plasmakoncentrationerne af retigabin og NAMR med omkring 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX21.

Virkningsmekanisme

Kaliumkanaler er én af flere spændingsstyrede ionkanaler, der findes i neuronale celler, og de er vigtige determinanter af neuronal aktivitet. *In vitro*-studier indikerer, at retigabin primært virker ved at

åbne neuronale kaliumkanaler af typen KCNQ2 [Kv7.2] og KCNQ3 [Kv7.3]. Dette stabiliserer membranens hvilepotentiale, og kontrollerer neuronets sub-threshold excitabilitet, så initiering af epileptiforme aktionspotentialer forhindres. Mutationer i KCNQ-kanalerne ligger til grund for flere arvelige forstyrrelser hos mennesker, herunder epilepsi (KCNQ2 og KCNQ3). Mekanismen for retigabins virkning på kaliumkanaler er veldokumenteret, mens andre af retigabins mekanismer, som eventuelt kan have en antiepileptisk effekt endnu ikke er fuldt belyst.

I en række epilepsimodeller hævede retigabin tærsklen for induktion af anfald fremkaldt af maksimalt elektrochok, pentylenetetrazol, picrotoxin og N-methyl-D-aspartat (NMDA). Retigabin viste også hæmmende egenskaber i flere kindling-modeller, for eksempel i den fuldt kindlede tilstand og i nogle tilfælde under udviklingen af kindling. Derudover forhindrede retigabin effektivt status epilepticus-anfald hos gnavere med cobolt-inducerede epileptogene læsioner og hæmmede toniske anfald i ekstensorer hos genetisk disponerede mus. Relevansen af disse modeller for epilepsi hos mennesker kendes imidlertid ikke.

Farmakodynamisk virkning

Hos rotter forlængede retigabin sovetiden induceret af thiopentalnatrium fra ca. 4 min til 53 min, og den propofol-inducerede sovetid fra ca. 8 min til 12 min. Der var ingen effekt på sovetiden induceret af halothan og methohexitalnatrium. Retigabin kan øge varigheden af anæstesi induceret af visse anæstetika (f.eks. thiopentalnatrium).

Klinisk virkning af tillægsbehandling med retigabin ved partielle anfald

Der er udført tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenter-studier, som omfattede 1.239 voksne patienter, med henblik på at vurdere virkningen af retigabin som tillægsbehandling ved partielle anfald med eller uden sekundær generalisering. Alle inkluderede patienter skulle have haft anfald, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med 1 til 3 samtidigt administrerede antiepileptika. Over 75 % af alle patienterne var i samtidig behandling med ≥ 2 antiepileptika. Patienterne havde på tværs af alle studier haft epilepsi i gennemsnitligt 22 år og en medianfrekvens af anfald ved baseline på 8-12 pr. 28 dage. Patienterne blev randomiseret til placebo eller doser af retigabin på 600, 900 eller 1.200 mg/dag (se tabel 1). Patienterne skulle have ≥ 4 partielle anfald pr. 28 dage i løbet af en baselineperiode på 8 uger. Patienterne måtte ikke være anfaldsfri i ≥ 21 dage. Vedligeholdelsesfasen varede 8 eller 12 uger.

De primære effekt endepunkter var:

- den procentvise ændring i den samlede frekvens af partielle anfald i løbet af 28 dage fra baseline til den dobbeltblindede fase (titrerings- og vedligeholdelsesfasen kombineret) i alle tre studier
- respondentraten (defineret som procentdel af patienter med en reduktion på ≥ 50 % i den samlede frekvens af partielle anfald i løbet af 28 dage) fra baseline til vedligeholdelsesfasen (kun studie 301 og 302).

Retigabin var effektiv som tillægsbehandling hos voksne med partielle anfald i tre kliniske studier (tabel 1). Retigabin var statistisk signifikant bedre end placebo, ved dosis på 600 mg/dag (ét studie), 900 mg/dag (to studier) og 1.200 mg/dag (to studier).

Studierne var ikke designet med det formål at vurdere specifikke kombinationer af antiepileptika. Virkningen og sikkerheden af retigabin taget sammen med antiepileptika, som mindre ofte blev anvendt som baggrundsbehandling i de kliniske studier, herunder levetiracetam, er derfor ikke blevet påvist med sikkerhed.

Tabel 1 Oversigt over procentvise ændringer i den samlede frekvens af partielle anfald i løbet af 28 dage og respondentrater

Studie (n = population i dobbeltblindet fase, n = population i vedligeholdelsesfase)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1.200 mg/dag
Studie 205 (n=396, n=303)				
Samlet frekvens af partielle anfald (median), ændring i %	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Respondentrater (sekundært endepunkt)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305, n=256)				
Samlet frekvens af partielle anfald (median), ændring i %	-18 %	~	~	14 %*
Respondentrater	23 %	~	~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Samlet frekvens af partielle anfald (median), ændring i %	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Respondentrater	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statistisk signifikant, $p \leq 0,05$.

~ Dosis ikke undersøgt.

I åbne forlængelser af de tre placebokontrollerede studier blev den vedvarende virkning bibeholdt over en evalueringsperiode på mindst 12 måneder (365 patienter).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Trobalt hos pædiatriske patienter i alderen fra 0 til under 2 år med Lennox-Gastaut-syndrom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Trobalt hos pædiatriske patienter i alderen fra 2 til under 18 år med Lennox-Gastaut-syndrom og hos pædiatriske patienter i alderen fra 0 til under 18 år med partielle anfald (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter både enkelt-doser og gentagne doser administreret oralt absorberes retigabin hurtigt med median-værdier af t_{max} generelt på mellem 0,5 og 2 timer. Den absolutte biotilgængelighed af oralt administreret retigabin i forhold til intravenøs dosering er ca. 60 %.

Administration af retigabin sammen med et måltid med et højt fedtindhold resulterede ikke i ændring i det samlede omfang af absorption af retigabin, men med reducerede between-subject variability i C_{max} (23 %) sammenlignet med fastende tilstand (41 %) og medførte en stigning i C_{max} (38 %). fødepåvirkning af C_{max} under sædvanlige kliniske forhold anses ikke for at være klinisk relevant. Trobalt kan derfor tages med eller uden mad.

Distribution

Retigabin er ca. 80 % bundet til plasmaprotein over koncentrationsintervallet fra 0,1 til 2 µg/ml. Retigabins fordelingsvolumen ved steady state er 2 til 3 l/kg efter intravenøs dosering.

Biotransformation

Retigabin metaboliseres i udtalt grad hos mennesker. En væsentlig del af retigabin-dosis omdannes til inaktive N-glucuronider. Retigabin metaboliseres desuden til en N-acetyl-metabolit (NAMR), som også efterfølgende glucuroniseres. NAMR har antiepileptisk aktivitet, men er mindre potent end retigabin i dyremodeller af epilepsi.

Der er ingen tegn på en hepatisk oxidativ metabolisering af retigabin eller NAMR forårsaget af cytochrom P450-enzymen. Derfor er det ikke sandsynligt, at samtidig administration med hæmmere eller induktorer af cytochrom P450-enzymen har indflydelse på farmakokinetikken af retigabin eller NAMR.

In vitro-studier, hvor der blev anvendt humane levermikrosomer, viste, at retigabin havde et lille eller intet potentiale til at hæmme de primære cytochrom P450-isoenzymen (herunder CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 og CYP 3A4/5). Derudover inducerede retigabin og NAMR ikke CYP 1A2 eller CYP 3A4/5 i humane primære hepatocytter. Derfor er det usandsynligt, at retigabin vil påvirke farmakokinetikken af substrater af de primære cytochrom P450-isoenzymen gennem hæmnings- eller induktionsmekanismer.

Elimination

Retigabin elimineres gennem en kombination af hepatisk metabolisering og renal udskillelse. I alt ca. 84 % af dosis genfindes i urinen, herunder N-acetyl-metabolitten (18 %), N-glucuronider af det aktive stof og af N-acetyl-metabolitten (24 %) eller uomdannet aktivt stof (36 %). Kun 14 % af retigabin-dosis udskilles i fæces. Retigabin har en plasmahalveringstid på ca. 6-10 timer. Den totale clearance af retigabin fra plasma efter intravenøs dosering er typisk 0,4-0,6 l/kg.

Linearitet

Farmakokinetikken for retigabin er essentielt lineær over enkeltdosis-intervallet fra 25 til 600 mg hos raske frivillige forsøgspersoner og op til 1.200 mg daglig hos patienter med epilepsi, og der er ingen uventet akkumulation efter gentagen administration.

Særlige patientpopulationer

Nedsat nyrefunktion

I et studie med enkeltdoser blev AUC for retigabin øget med ca. 30 % hos frivillige forsøgspersoner med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på 50-80 ml/min), og med ca. 100 % hos frivillige forsøgspersoner med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min), i forhold til hos raske frivillige forsøgspersoner. Justering af dosis af Trobalt anbefales hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion, mens der ikke anbefales dosisjustering hos patienter med let nedsat nyrefunktion (Se pkt. 4.2).

I et studie med enkeltdoser hos frivillige raske forsøgspersoner og personer med nyresygdom i slutstadiet blev AUC for retigabin øget med ca. 100 % hos personer med nyresygdom i slutstadiet i forhold til hos raske frivillige forsøgspersoner.

I et andet studie med enkeltdoser hos personer med nyresygdom i slutstadiet, der fik vedvarende hæmodialyse (n=8), resulterede initiering af dialyse ca. fire timer efter en enkelt dosis retigabin (100 mg) i en gennemsnitlig reduktion af retigabins plasmakonzentration på 52 % fra starten til slutningen af dialysen. Det procentvise fald i plasmakonzentrationen under dialyse var fra 34 % til 60 % med undtagelse af en person, der havde 17 % reduktion.

Nedsat leverfunktion

I et studie med enkeltdoser var der ingen klinisk signifikante effekter på AUC for retigabin hos frivillige forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på 5 til 6). AUC for retigabin blev øget med ca. 50 % hos frivillige forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på 7 til 9) og med ca. 100 % hos frivillige forsøgspersoner med svært nedsat

leverfunktion (Child-Pugh-score > 9) i forhold til hos raske frivillige forsøgspersoner. Det anbefales at justere dosis af Trobalt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Legemsvægt

I en populationsfarmakokinetisk analyse steg clearance for retigabin med stigende kropsoverfladeareal. Denne stigning anses imidlertid ikke for at have klinisk betydning, og da retigabin titreres i henhold til den enkelte patients respons og tolerance, er det ikke nødvendigt at foretage dosisjusteringer på grundlag af legemsvægten.

Ældre (65 år og derover)

I et studie med enkeltdoser blev retigabin elimineret langsommere af raske ældre frivillige forsøgspersoner (66-82 år) end af raske unge voksne frivillige forsøgspersoner, hvilket resulterede i en større AUC (ca. 40-50 %) og en længere terminal halveringstid (30 %) (se pkt. 4.2).

Køn

Resultaterne af et studie med enkeltdoser viste, at $C_{\max}$ for retigabin hos unge voksne frivillige forsøgspersoner var ca. 65 % højere hos kvinder end hos mænd, og hos ældre frivillige forsøgspersoner (66-82 år) var $C_{\max}$ for retigabin ca. 75 % højere hos kvinder end hos mænd. Når $C_{\max}$ blev normaliseret for vægt, var værdierne ca. 30 % højere hos unge kvinder end hos mænd og 40 % højere hos ældre kvinder end hos mænd. Der var dog ingen klar forskel i den vægt-normaliserede clearance mellem kønnene, og da retigabin titreres i henhold til den enkelte patients respons og tolerance, er det ikke nødvendigt at foretage dosisjusteringer på grundlag af kønnet.

Etnisk tilhørsforhold

Det blev i en post hoc-analyse på tværs af flere studier hos raske frivillige forsøgspersoner påvist, at der var en reduktion på 20 % i clearance for retigabin hos raske sorte frivillige forsøgspersoner i forhold til hos raske kaukasiske frivillige forsøgspersoner. Denne virkning anses dog ikke for at være klinisk signifikant, og derfor anbefales der ingen dosisjustering af Trobalt.

Pædiatrisk population

Retigabins farmakokinetik er ikke undersøgt hos børn under 12 år.

Et åbent, multidosis, farmakokinetisk sikkerheds- og tolerabilitetsstudie hos fem forsøgspersoner i alderen fra 12 år til under 18 år med partielle epileptiske anfald påviste, at retigabins farmakokinetik hos unge var sammenlignelig med farmakokinetikken hos voksne. Retigabins virkning og sikkerhed er imidlertid ikke klarlagt hos unge.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Maksimumsdosis- og toksicitetsstudier med gentagne doser var begrænsede af retigabins udtalte farmakologiske virkninger (herunder ataksi, hypokinesi og tremor). Ved dosisniveauer, hvor ingen effekt har kunnet observeres, var eksponeringen hos dyr i disse studier generelt lavere end den eksponering, der ses hos mennesker ved de anbefalede kliniske doser.

Der blev observeret udspiling af galdeblæren i studier af hunde, men der blev ikke set kolestase eller andre tegn på dysfunktion af galdeblæren, og udstrømningsvolumenet af galde var uændret. Udspilingen af galdeblæren hos hunden resulterede i fokal sammenpresning af leveren. Klinisk blev der ikke set tegn på dysfunktion af galdeblæren.

Nonkliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra studier af genotoksicitets- og karcinogenicitetspotentiale.

Reproduktionstoksikologi

Retigabin havde ingen effekt på fertiliteten eller den generelle reproduktionsevne.

Hos rotter passerede retigabin og/eller dets metabolitter placenta, hvilket resulterede i vævskoncentrationer, der var af samme størrelsesorden hos moderdyrene og i fostrene.

Der blev ikke observeret teratogenicitet efter administration af retigabin til drægtige dyr i perioden med organogenese. I et studie, hvor den peri- og postnatale udvikling hos rotter blev undersøgt, blev retigabin forbundet med en øget perinatal mortalitet efter administration i drægtighedsperioden. Derudover var der en forsinket udvikling af det afkommets startle response. Disse fund blev åbenlyst ved lavere eksponeringsniveau end dem, der blev opnået ved de anbefalede kliniske doser og var forbundet med maternal toksicitet (herunder ataksi, hypokinesi, tremor og reduceret øgning af kropsvægten). Den maternale toksicitet interfererede med højere dosering hos moderdyrene og doseringerne kan derfor ikke bruges som sikkerhedsmarginer i forbindelse med evalueringen af reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Croscarmellosenatrium
Hypromellose
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose.

Filmovertræk

100 mg tabletter:

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Talcum (E553b)
Indigocarmin aluminiumpigment (E132)
Gult jernoxid (E172)
Lecithin (soja)
Xanthangummi.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

100 mg tabletter:

Uigennemsigtig PVC-PVDC-aluminiumsfolieblister. Pakningerne indeholder 21 eller 84 filmovertrukne tabletter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/681/004, EU/1/11/681/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. marts 2011
Dato for seneste fornyelse: 14. januar 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trobalt 200 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg retigabin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

200 mg tabletter:

Gule, aflange, filmovertrukne tabletter på 7,1 mm x 14 mm, mærket "RTG-200" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Trobalt er indiceret som tillægsbehandling ved lægemiddelresistente partielle epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne i alderen 18 år og derover, hvor andre passende kombinationer med andre lægemidler har vist sig utilstrækkelige eller ikke tåles.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Trobalt skal titreres i henhold til den enkelte patients respons, med henblik på at opnå en optimal effekt med færrest mulige bivirkninger.

Den maksimale totale daglige startdosis er 300 mg (100 mg 3 gange daglig). Herefter øges den totale daglige dosis med maksimalt 150 mg hver uge alt efter den enkelte patients respons og tolerance. En effektiv vedligeholdelsesdosis forventes at ligge mellem 600 mg/dag og 1.200 mg/dag.

Den maksimale totale vedligeholdelsesdosis er 1.200 mg/dag. Sikkerheden og virkningen af doser højere end 1.200 mg/dag er ikke fastlagt.

Hvis patienter undlader at tage en eller flere doser, anbefales det, at de tager en enkelt dosis, så snart de kommer i tanke om det.

Når en oversprungen dosis er taget, skal der gå mindst 3 timer, før den næste dosis tages, og herefter skal den sædvanlige doseringsplan igen følges.

Når Trobalt seponeres, skal doseringen gradvist reduceres over en periode på mindst 3 uger (se pkt. 4.4).

Ældre (65 år og derover)

Der foreligger kun begrænsede data for sikkerhed og virkning af retigabin hos patienter i alderen 65 år og derover. Det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis af Trobalt hos ældre patienter. Den totale daglige startdosis er 150 mg/dag, og den totale daglige dosis bør i titreringsperioden øges

med maksimalt 150 mg hver uge alt efter den enkelte patients respons og tolerance. Doser på mere end 900 mg/dag anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Retigabin og dets metabolitter elimineres primært via renal udskillelse.

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på 50-80 ml/min, se pkt. 5.2).

Det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis af Trobalt med 50 % hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min, se pkt. 5.2). Den totale daglige startdosis er 150 mg, og det anbefales, at den totale daglige dosis i titreringsperioden øges med 50 mg hver uge til en maksimal total dosis på 600 mg/dag.

Hos patienter med terminal nyreinsufficiens i hæmodialyse skal de tre daglige doser tages som sædvanligt på dialysedagen. En enkelt, supplerende dosis anbefales desuden umiddelbart efter hæmodialyse. Hvis der opstår gennembrudsanfald hen imod slutningen af dialysen, bør en yderligere supplerende dosis overvejes ved starten af efterfølgende dialyser.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på 5 til 6, se pkt. 5.2).

Det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis af Trobalt med 50 % hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score ≥ 7 , se pkt. 5.2). Den totale daglige startdosis er 150 mg, og det anbefales, at den totale daglige dosis i titreringsperioden øges med 50 mg hver uge til en maksimal total dosis på 600 mg/dag.

Pædiatrisk population

Retigabins sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt (se pkt. 5.2). Nuværende tilgængelige farmakokinetiske data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives anbefaling om dosering.

Administration

Trobalt er til oral anvendelse. Tabletterne skal indtages oralt fordelt på tre doser hver dag. Tabletterne skal synkes hele og må ikke tygges, knuses eller brækkes over.

Trobalt kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Øjenlidelser

Pigmentforandringer (misfarvning) i øjenvæv, herunder nethinden, har været rapporteret i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har i nogle tilfælde, men ikke altid, været set i forbindelse med pigmentforandringer i hud, læber eller negle (se afsnittet nedenfor og pkt. 4.8). Reversibilitet af pigmentforandringer i øjenvæv efter seponering af retigabin har været rapporteret hos nogle personer. Langtidsprognosen for disse fund er endnu ukendt, men i nogle rapporter har det været forbundet med nedsat syn.

Derudover er der også identificeret en særlig form for makulær abnormalitet med udslag af vitelliform maculopati (se pkt. 4.8), i de fleste tilfælde diagnosticeret med optisk koherens-tomografi (OCT).

Hastigheden som vitelliform maculopati udvikler sig med og dets påvirkning af retinal og makulær funktion og syn er usikker. Synsabnormaliteter (begrænsning i synsfelt, tab af central følsomhed og nedsat synsskarphed) er rapporteret.

Alle patienter skal igennem udvidede oftalmologiske undersøgelser ved start og mindst hver 6. måned. Undersøgelserne skal inkludere visus-undersøgelse, spaltelampeundersøgelse, udvidet fundus fotografering og makulært OCT scan. Hvis der opdages pigmentforandringer i nethinden, vitelliform maculopati eller synsforandringer, må behandling med Trobalt kun fortsættes efter en grundig reevaluering af fordele og risici. Hvis behandlingen fortsættes, skal patienten monitoreres tættere.

Hudlidelser

Pigmentforandringer (misfarvning) i hud, læber og negle har været rapporteret i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har i nogle tilfælde, men ikke altid, været set i forbindelse med pigmentforandringer i øjenvæv (se afsnittet ovenfor og pkt. 4.8). Hvis patienten, der udvikler disse forandringer, må behandling med Trobalt kun fortsættes efter en grundig reevaluering af fordele og risici.

Urinretention

Urinretention, dysuri og nedsat evne til at påbegynde vandladningen blev rapporteret i kontrollerede kliniske studier med retigabin. Disse bivirkninger opstod generelt inden for de første 8 uger af behandlingen (se pkt. 4.8). Trobalt skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der har en risiko for at få urinretention, og det anbefales, at patienterne informeres om risikoen for disse mulige bivirkninger.

QT-interval

I et kardielt overledningsstudie hos raske forsøgspersoner blev det påvist, at retigabin titreret til 1.200 mg/dag medførte en forlængelse af QT-intervallet. En gennemsnitlig stigning af Individual Corrected QT Interval (QTcI) på op til 6,7 ms (øvre grænse for 95 % ensidet konfidensinterval var 12,6 ms) blev observeret inden for 3 timer efter dosering. Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings af Trobalt sammen med lægemidler, som er kendt for at forlænge QT-intervallet, og hos patienter med kendt langt QT-interval, kongestiv hjerteinsufficiens, ventrikulær hypertrofi, hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi samt hos patienter, der er 65 år eller ældre.

Hos disse patienter anbefales det at tage elektrokardiogram (ekg) inden behandling med Trobalt påbegyndes. Hos patienter med et korrigeret QT-interval > 440 ms ved baseline, bør ekg tages på det tidspunkt, hvor vedligeholdelsesdosis opnås.

Psyriske forstyrrelser

Der blev rapporteret konfusion, psyriske forstyrrelser og hallucinationer i kontrollerede kliniske studier med retigabin (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger forekom generelt inden for de første 8 uger af behandlingen og førte hyppigt til seponering af behandlingen hos de pågældende patienter. Det anbefales, at patienterne informeres om risikoen for disse mulige bivirkninger.

Selvordsrisiko

Der er rapporteret selvmordstanker og selvmordsadfærd hos patienter, som er blevet behandlet med antiepileptika ved flere indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede studier med antiepileptika har desuden vist, at der er en let forøget risiko for selvmordstanker og selvmordsadfærd. Mekanismen for denne risiko kendes ikke, og muligheden for en forøget risiko ved behandling med retigabin kan ikke udelukkes ud fra de foreliggende data.

Patienter bør derfor monitoreres for tegn på selvmordstanker og selvmordsadfærd, og hensigtsmæssig behandling bør overvejes. Patienter (og pårørende samt plejepersonale) bør rådgives til at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn på selvmordstanker og selvmordsadfærd.

Ældre (65 år og derover)

Ældre patienter kan have en forøget risiko for bivirkninger i centralnervesystemet, urinretention, samt atrieflimren. Trobalt skal anvendes med forsigtighed til denne population og det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis (se pkt. 4.2 og 5.2).

Anfald i forbindelse med seponering

Trobalt skal som andre antiepileptika seponeres gradvist for at minimere risikoen for anfald som følge af seponeringen. Det anbefales, at dosis af Trobalt reduceres over en periode på mindst 3 uger, medmindre der af sikkerhedsmæssige årsager kræves en øjeblikkelig seponering (se pkt. 4.2).

Laboratorieanalyser

Det er vist, at retigabin interagerer med laboratorieanalyser af både serum- og urinbilirubin, hvilket kan resultere i falsk forhøjede værdier.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Andre antiepileptika

In vitro data indikerede et lavt potentiale for interaktion med andre antiepileptika (se pkt. 5.2).

Potentialet for lægemiddelinteraktioner blev derfor vurderet på basis af en samlet analyse på tværs af kliniske studier. Selvom denne type analyse ikke kan anses som værende ligeså robust som egentlige kliniske interaktionsstudier, støttede analysens resultater de fundne *in vitro* data.

Retigabin havde på grundlag af disse samlede data ikke klinisk signifikant påvirkning af dalværdien af plasmakonzentrationerne af følgende antiepileptika:

- carbamazepin, clobazam, clonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, topiramat, valproat og zonisamid.

På grundlag af sammenlagte data var der dog ingen klinisk signifikant påvirkning af følgende antiepileptika på retigabins farmakokinetik:

- lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin, topiramat og valproat.

Yderligere viste denne analyse ingen klinisk signifikant påvirkning af induktorer (phenytoin, carbamazepin og phenobarbital) på retigabins clearance.

Steady state data fra et begrænset antal patienter i mindre fase II-studier indikerede dog at:

- phenytoin kan reducere den systemiske eksposition for retigabin med 35 %
- carbamazepin kan reducere den systemiske eksposition for retigabin med 33 %.

Interaktion med digoxin

Data fra et *in vitro*-studie viste, at N-acetyl-metabolitten af retigabin (NAMR) hæmmede den P-glycoprotein-medierede transport af digoxin på en koncentrationsafhængig måde.

Baseret på et studie med raske frivillige resulterede terapeutiske doser af retigabin (600-1.200 mg/dag) i en mindre (8-18%) stigning i digoxin-AUC efter en enkelt oral digoxindosis. Stigningen syntes ikke at være afhængig af retigabindosis og anses ikke som klinisk relevant. Der var ingen klinisk relevant ændring i digoxins C_{max} . Justering af digoxindosis er ikke nødvendig.

Interaktion med anæstetika

Trobalt kan øge varigheden af anæstesi induceret af visse anæstetika (f.eks. thiopentalnatrium, se pkt. 5.1).

Interaktion med alkohol

Samtidig administration af ethanol (1,0 g/kg) og retigabin (200 mg) resulterede i en øget forekomst af tågesyn hos raske frivillige forsøgspersoner. Det anbefales, at patienter informeres om den mulige påvirkning af synet, hvis de drikker alkohol, mens de er i behandling med Trobalt.

Orale kontraceptiva

Ved retigabindoser på op til 750 mg/dag havde retigabin ingen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken af østrogenkomponenten (ethinylestradiol) eller gestagenkomponenten (norethisteron) i p-piller, og lavdosis-kombinations-p-pillen havde ingen klinisk signifikant virkning på retigabins farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Generelle risici ved antiepileptika

Fertile kvinder bør rådgives af en specialist. Behovet for behandling med antiepileptika bør vurderes, når en kvinde planlægger at blive gravid. Antiepileptika må ikke seponeres pludseligt hos kvinder, der behandles mod epilepsi, da dette kan føre til gennembrudsanfald, som kan få alvorlige konsekvenser for kvinden og det ufødte barn.

Risikoen for medfødte misdannelser øges med en faktor 2 til 3 hos børn af mødre, der behandles med antiepileptika, i forhold til den forventede incidens på ca. 3 % hos den almene befolkning. De hyppigst indberettede misdannelser er læbespalte, kardiovaskulære misdannelser og neuralrørsdefekter. Behandling med flere antiepileptika er forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi, og derfor bør monoterapi altid benyttes, når det er muligt.

Risici ved Trobalt

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af retigabin til gravide kvinder. Dyrestudier er ikke tilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet, da plasmaniveauerne, der blev opnået i disse studier, var lavere end de niveauer, der blev set hos mennesker ved de anbefalede doser (se pkt. 5.3). I et studie vedrørende udviklingen hos rotter, hvis mødre blev behandlet med retigabin i drægtighedsperioden, var der en forsinket udvikling af afkommets startle response (se pkt. 5.3). Den kliniske signifikans af dette fund kendes ikke.

Trobalt anbefales ikke under graviditet og til kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender prævention.

Amning

Det vides ikke, om retigabin udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at retigabin og/eller dets metabolitter udskilles i modermælken. Ved beslutning om, hvorvidt amningen skal fortsætte eller ophøre, eller behandling med Trobalt skal fortsætte eller ophøre, bør der tages højde for barnets fordel ved at blive ammet og moderens fordel ved behandling med Trobalt.

Fertilitet

I dyrestudier sås ingen behandlingsrelaterede virkninger af retigabin på fertiliteten. Plasmaniveauerne, der blev opnået i disse studier, var imidlertid lavere end de niveauer, der blev set hos mennesker ved de anbefalede doser (se pkt. 5.3).

Effekten af retigabin på fertiliteten hos mennesker er ikke fastlagt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bivirkninger som svimmelhed, døsighed, diplopi og tågesyn blev rapporteret i kontrollerede kliniske studier, særligt under titreringen (se pkt. 4.8). Det anbefales, at patienter informeres om risikoen for

sådanne bivirkninger i starten af behandlingsforløbet og efter hvert titreringstrin, samt at de instrueres i ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, før de ved, hvordan Trobalt påvirker dem.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sammenlagte sikkerhedsdata fra tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier viste, at bivirkningerne generelt var milde til moderate i intensitet og hyppigst blev rapporteret i de første 8 uger af behandlingen. Der var en tilsyneladende sammenhæng mellem dosis og graden af svimmelhed, døsighed, konfusion, afasi, koordinationsbesvær, tremor, balanceforstyrrelser, hukommelsesbesvær, gangforstyrrelser, tågesyn og obstipation.

De hyppigst rapporterede bivirkninger, der førte til seponering, var svimmelhed, døsighed, træthed og konfusion.

Tabel over bivirkninger

Der er benyttet følgende konvention til klassificering af bivirkninger:

Meget almindelig: $\geq 1/10$

Almindelig: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Ikke almindelig: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Sjælden: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$

Meget sjælden: $< 1/10.000$.

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring		Vægtøgning Øget appetit	
Psykiske forstyrrelser		Konfusion Psykotiske forstyrrelser Hallucinationer Desorientering Angst	
Nervesystemet	Svimmelhed Døsighed	Amnesi Afasi Koordinationsbesvær Vertigo Paræstesi Tremor Balanceforstyrrelser Hukommelsesbesvær Dysfasi Dysartri Opmærksomhedsforstyrrelser Gangforstyrrelser Myoclonus	Hypokinesi
Øjne	Pigmentforandringer (misfarvning) i øjenvæv, herunder	Diplopi Tågesyn Erhvervet vitelliform	

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
	nethinden, er set efter flere års behandling. Nogle af disse tilfælde har været forbundet med nedsat syn.	maculopati	
Mave-tarmkanalen		Kvalme Obstipation Dyspepsi Mundtørhed	Dysfagi
Lever og galdeveje		Forhøjede værdier ved leverfunktionsundersøgelser	
Hud og subkutane væv	Blågrå misfarvning af negle, læber og/eller hud er set, normalt ved høje doser og efter flere års behandling.		Udslæt Hyperhidrose
Nyrer og urinveje		Dysuri Nedsat evne til at påbegynde vandladning Hæmaturi Chyluri	Urinretention Nyresten
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Asteni Utilpashed Perifert ødem	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der blev rapporteret bivirkninger relateret til vandladningsproblemer, herunder urinretention, hos 5 % af de patienter, som blev behandlet med retigabin, i det samlede sikkerhedsdatasæt (se pkt. 4.4). Størstedelen af hændelserne opstod i de første 8 uger af behandlingen, og der var ingen klar sammenhæng med dosis.

I det samlede datasæt over patienter, der blev behandlet med retigabin, blev der rapporteret om konfusion hos 9 % af patienterne, hallucinationer hos 2 % af patienterne og psykotiske forstyrrelser hos 1 % af patienterne (se pkt. 4.4). Størstedelen af bivirkningerne opstod i de første 8 uger af behandlingen, og der var kun en klar sammenhæng med dosis i forbindelse med konfusion.

Bivirkningsdata fra kliniske studier viste en hyppighed på 3,6 % pr. patientår for bivirkningen misfarvning af negle, læber, hud og/eller slimhinder. Den kumulative frekvens for en sådan bivirkning efter 1 år, 2 år, 3 år, 4 år og 5 års eksponering er henholdsvis ca. 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % og 16,7 %.

Omkring 30-40 % af de personer i de kliniske forsøg, som blev behandlet med retigabin, og som fik foretaget hudundersøgelse og/eller oftamologisk undersøgelse, havde misfarvning af negle, læber, hud og/eller slimhinder eller ikke-retinale pigmentforandringer i øjnene, og ca. 15-30 % af de personer i de kliniske forsøg, som blev behandlet med retigabin, og som fik foretaget en oftamologisk undersøgelse, havde retinale pigmentforandringer. Derudover er der identificeret tilfælde af erhvervet maculopati af vitelliformtypen, både i kliniske studier og som spontane indberetninger.

Data fra ældre patienter indikerer, at de har højere risiko for at opleve bivirkninger i centralnervesystemet, herunder somnolens, amnesi, abnormal koordination, vertigo, tremor, balanceforstyrrelser, påvirket hukommelse og gangforstyrrelse.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Der er begrænset erfaring med overdosering af retigabin.

I kliniske studier er der rapporteret om overdoseringer med retigabin-doser på over 2.500 mg/dag. Ud over de bivirkninger, der er set ved administration af terapeutiske doser, omfattede symptomerne på overdosering af retigabin agitation, aggressiv adfærd og irritabilitet. Der blev ikke rapporteret nogen følger.

I et studie hos frivillige forsøgspersoner opstod der hjertearytmi (hjertestop/asystoli eller ventrikulær takykardi) hos 2 forsøgspersoner inden for 3 timer efter administration af en enkelt dosis retigabin på 900 mg. Arytmierne forsvandt spontant, og begge frivillige forsøgspersoner kom sig uden følger.

Behandling

I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten får en passende understøttende behandling, som klinisk indiceret, herunder overvågning med ekg-optagelser. Yderligere behandling skal ske i henhold til Giftlinjens anbefalinger.

Det er vist, at hæmodialyse reducerer plasmakoncentrationerne af retigabin og NAMR med omkring 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX21.

Virkningsmekanisme

Kaliumkanaler er én af flere spændingsstyrede ionkanaler, der findes i neuronale celler, og de er vigtige determinanter af neuronal aktivitet. *In vitro*-studier indikerer, at retigabin primært virker ved at åbne neuronale kaliumkanaler af typen KCNQ2 [Kv7.2] og KCNQ3 [Kv7.3]. Dette stabiliserer membranens hvilepotentiale, og kontrollerer neuronets sub-threshold excitabilitet, så initiering af epileptiforme aktionspotentialer forhindres. Mutationer i KCNQ-kanalerne ligger til grund for flere arvelige forstyrrelser hos mennesker, herunder epilepsi (KCNQ2 og KCNQ3). Mekanismen for retigabins virkning på kaliumkanaler er veldokumenteret, mens andre af retigabins mekanismer, som eventuelt kan have en antiepileptisk effekt endnu ikke er fuldt belyst.

I en række epilepsimodeller hævdede retigabin tærsklen for induktion af anfald fremkaldt af maksimalt elektrochok, pentylenetetrazol, picrotoxin og N-methyl-D-aspartat (NMDA). Retigabin viste også hæmmende egenskaber i flere kindling-modeller, for eksempel i den fuldt kindlede tilstand og i nogle tilfælde under udviklingen af kindling. Derudover forhindrede retigabin effektivt status epilepticus-anfald hos gnave med cobolt-inducerede epileptogene læsioner og hæmmede toniske anfald i ekstensorer hos genetisk disponerede mus. Relevansen af disse modeller for epilepsi hos mennesker kendes imidlertid ikke.

Farmakodynamisk virkning

Hos rotter forlængede retigabin sovetiden induceret af thiopentalnatrium fra ca. 4 min til 53 min, og den propofol-inducerede sovetid fra ca. 8 min til 12 min. Der var ingen effekt på sovetiden induceret af halothan og methohexitalnatrium. Retigabin kan øge varigheden af anæstesi induceret af visse anæstetika (f.eks. thiopentalnatrium).

Klinisk virkning af tillægsbehandling med retigabin ved partielle anfald

Der er udført tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenter-studier, som omfattede 1.239 voksne patienter, med henblik på at vurdere virkningen af retigabin som tillægsbehandling ved partielle anfald med eller uden sekundær generalisering. Alle inkluderede patienter skulle have haft anfald, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med 1 til 3 samtidigt administrerede antiepileptika. Over 75 % af alle patienterne var i samtidig behandling med ≥ 2 antiepileptika. Patienterne havde på tværs af alle studierne haft epilepsi i gennemsnitligt 22 år og en medianfrekvens af anfald ved baseline på 8-12 pr. 28 dage. Patienterne blev randomiseret til placebo eller doser af retigabin på 600, 900 eller 1.200 mg/dag (se tabel 1). Patienterne skulle have ≥ 4 partielle anfald pr. 28 dage i løbet af en baselineperiode på 8 uger. Patienterne måtte ikke være anfaldsfri i ≥ 21 dage. Vedligeholdelsesfasen varede 8 eller 12 uger.

De primære effekt endepunkter var:

- den procentvise ændring i den samlede frekvens af partielle anfald i løbet af 28 dage fra baseline til den dobbeltblindede fase (titrerings- og vedligeholdelsesfasen kombineret) i alle tre studier
- respondentraten (defineret som procentdel af patienter med en reduktion på ≥ 50 % i den samlede frekvens af partielle anfald i løbet af 28 dage) fra baseline til vedligeholdelsesfasen (kun studie 301 og 302).

Retigabin var effektiv som tillægsbehandling hos voksne med partielle anfald i tre kliniske studier (tabel 1). Retigabin var statistisk signifikant bedre end placebo, ved dosis på 600 mg/dag (ét studie), 900 mg/dag (to studier) og 1.200 mg/dag (to studier).

Studierne var ikke designet med det formål at vurdere specifikke kombinationer af antiepileptika. Virkningen og sikkerheden af retigabin taget sammen med antiepileptika, som mindre ofte blev anvendt som baggrundsbehandling i de kliniske studier, herunder levetiracetam, er derfor ikke blevet påvist med sikkerhed.

Tabel 1 Oversigt over procentvise ændringer i den samlede frekvens af partielle anfald i løbet af 28 dage og respondentrater

Studie (n = population i dobbeltblindet fase, n = population i vedligeholdelsesfase)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1.200 mg/dag
Studie 205 (n=396, n=303)				
Samlet frekvens af partielle anfald (median), ændring i %	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Respondentrater (sekundært endepunkt)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305, n=256)				
Samlet frekvens af partielle anfald (median), ændring i %	-18 %	~	~	14 %*
Respondentrater	23 %	~	~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Samlet frekvens af partielle anfald (median), ændring i %	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Respondentrater	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statistisk signifikant, $p \leq 0,05$.

~ Dosis ikke undersøgt.

I åbne forlængelser af de tre placebokontrollerede studier blev den vedvarende virkning bibeholdt over en evalueringssperiode på mindst 12 måneder (365 patienter).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Trobalt hos pædiatriske patienter i alderen fra 0 til under 2 år med Lennox-Gastaut-syndrom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Trobalt hos pædiatriske patienter i alderen fra 2 til under 18 år med Lennox-Gastaut-syndrom og hos pædiatriske patienter i alderen fra 0 til under 18 år med partielle anfald (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter både enkelt-doser og gentagne doser administreret oralt absorberes retigabin hurtigt med median-værdier af t_{max} generelt på mellem 0,5 og 2 timer. Den absolutte biotilgængelighed af oralt administreret retigabin i forhold til intravenøs dosering er ca. 60 %.

Administration af retigabin sammen med et måltid med et højt fedtindhold resulterede ikke i ændring i det samlede omfang af absorption af retigabin, men med reducerede between-subject variability i C_{max} (23 %) sammenlignet med fastende tilstand (41 %) og medførte en stigning i C_{max} (38 %). Fødepåvirkning af C_{max} under sædvanlige kliniske forhold anses ikke for at være klinisk relevant. Trobalt kan derfor tages med eller uden mad.

Distribution

Retigabin er ca. 80 % bundet til plasmaprotein over koncentrationsintervallet fra 0,1 til 2 µg/ml. Retigabins fordelingsvolumen ved steady state er 2 til 3 l/kg efter intravenøs dosering.

Biotransformation

Retigabin metaboliseres i udtalt grad hos mennesker. En væsentlig del af retigabin-dosis omdannes til inaktive N-glucuronider. Retigabin metaboliseres desuden til en N-acetyl-metabolit (NAMR), som også efterfølgende glucuroniseres. NAMR har antiepileptisk aktivitet, men er mindre potent end retigabin i dyremodeller af epilepsi.

Der er ingen tegn på en hepatisk oxidativ metabolisering af retigabin eller NAMR forårsaget af cytochrom P450-enzymet. Derfor er det ikke sandsynligt, at samtidig administration med hæmmere eller induktorer af cytochrom P450-enzymet har indflydelse på farmakokinetikken af retigabin eller NAMR.

In vitro-studier, hvor der blev anvendt humane levermikrosomer, viste, at retigabin havde et lille eller intet potentiale til at hæmme de primære cytochrom P450-isoenzymet (herunder CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 og CYP 3A4/5). Derudover inducerede retigabin og NAMR ikke CYP 1A2 eller CYP 3A4/5 i humane primære hepatocytter. Derfor er det usandsynligt, at retigabin vil påvirke farmakokinetikken af substrater af de primære cytochrom P450-isoenzymet gennem hæmnings- eller induktionsmekanismer.

Elimination

Retigabin elimineres gennem en kombination af hepatisk metabolisering og renal udskillelse. I alt ca. 84 % af dosis genfindes i urinen, herunder N-acetyl-metabolitten (18 %), N-glucuronider af det aktive stof og af N-acetyl-metabolitten (24 %) eller uomdannet aktivt stof (36 %). Kun 14 % af retigabin-dosis udskilles i fæces. Retigabin har en plasmahalveringstid på ca. 6-10 timer. Den totale clearance af retigabin fra plasma efter intravenøs dosering er typisk 0,4-0,6 l/kg.

Linearitet

Farmakokinetikken for retigabin er essentielt lineær over enkeltdosis-intervallet fra 25 til 600 mg hos raske frivillige forsøgspersoner og op til 1.200 mg daglig hos patienter med epilepsi, og der er ingen uventet akkumulation efter gentagen administration.

Særlige patientpopulationer

Nedsat nyrefunktion

I et studie med enkeltdoser blev AUC for retigabin øget med ca. 30 % hos frivillige forsøgspersoner med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på 50-80 ml/min), og med ca. 100 % hos frivillige forsøgspersoner med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min), i forhold til hos raske frivillige forsøgspersoner. Justering af dosis af Trobalt anbefales hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion, mens der ikke anbefales dosisjustering hos patienter med let nedsat nyrefunktion (Se pkt. 4.2).

I et studie med enkeltdoser hos frivillige raske forsøgspersoner og personer med nyresygdom i slutstadiet blev AUC for retigabin øget med ca. 100 % hos personer med nyresygdom i slutstadiet i forhold til hos raske frivillige forsøgspersoner.

I et andet studie med enkeltdoser hos personer med nyresygdom i slutstadiet, der fik vedvarende hæmodialyse (n=8), resulterede initiering af dialyse ca. fire timer efter en enkelt dosis retigabin (100 mg) i en gennemsnitlig reduktion af retigabins plasmakonzentration på 52 % fra starten til slutningen af dialysen. Det procentvise fald i plasmakonzentrationen under dialyse var fra 34 % til 60 % med undtagelse af en person, der havde 17 % reduktion.

Nedsat leverfunktion

I et studie med enkeltdoser var der ingen klinisk signifikante effekter på AUC for retigabin hos frivillige forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på 5 til 6). AUC for retigabin blev øget med ca. 50 % hos frivillige forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på 7 til 9) og med ca. 100 % hos frivillige forsøgspersoner med svært nedsat

leverfunktion (Child-Pugh-score > 9) i forhold til hos raske frivillige forsøgspersoner. Det anbefales at justere dosis af Trobalt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Legemsvægt

I en populationsfarmakokinetisk analyse steg clearance for retigabin med stigende kropsoverfladeareal. Denne stigning anses imidlertid ikke for at have klinisk betydning, og da retigabin titreres i henhold til den enkelte patients respons og tolerance, er det ikke nødvendigt at foretage dosisjusteringer på grundlag af legemsvægten.

Ældre (65 år og derover)

I et studie med enkeltdoser blev retigabin elimineret langsommere af raske ældre frivillige forsøgspersoner (66-82 år) end af raske unge voksne frivillige forsøgspersoner, hvilket resulterede i en større AUC (ca. 40-50 %) og en længere terminal halveringstid (30 %) (se pkt. 4.2).

Køn

Resultaterne af et studie med enkeltdoser viste, at $C_{\max}$ for retigabin hos unge voksne frivillige forsøgspersoner var ca. 65 % højere hos kvinder end hos mænd, og hos ældre frivillige forsøgspersoner (66-82 år) var $C_{\max}$ for retigabin ca. 75 % højere hos kvinder end hos mænd. Når $C_{\max}$ blev normaliseret for vægt, var værdierne ca. 30 % højere hos unge kvinder end hos mænd og 40 % højere hos ældre kvinder end hos mænd. Der var dog ingen klar forskel i den vægt-normaliserede clearance mellem kønnene, og da retigabin titreres i henhold til den enkelte patients respons og tolerance, er det ikke nødvendigt at foretage dosisjusteringer på grundlag af kønnet.

Etnisk tilhørsforhold

Det blev i en post hoc-analyse på tværs af flere studier hos raske frivillige forsøgspersoner påvist, at der var en reduktion på 20 % i clearance for retigabin hos raske sorte frivillige forsøgspersoner i forhold til hos raske kaukasiske frivillige forsøgspersoner. Denne virkning anses dog ikke for at være klinisk signifikant, og derfor anbefales der ingen dosisjustering af Trobalt.

Pædiatrisk population

Retigabins farmakokinetik er ikke undersøgt hos børn under 12 år.

Et åbent, multidosis, farmakokinetisk sikkerheds- og tolerabilitetsstudie hos fem forsøgspersoner i alderen fra 12 år til under 18 år med partielle epileptiske anfald påviste, at retigabins farmakokinetik hos unge var sammenlignelig med farmakokinetikken hos voksne. Retigabins virkning og sikkerhed er imidlertid ikke klarlagt hos unge.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Maksimumsdosis- og toksicitetsstudier med gentagne doser var begrænsede af retigabins udtalte farmakologiske virkninger (herunder ataksi, hypokinesi og tremor). Ved dosisniveauer, hvor ingen effekt har kunnet observeres, var eksponeringen hos dyr i disse studier generelt lavere end den eksponering, der ses hos mennesker ved de anbefalede kliniske doser.

Der blev observeret udspiling af galdeblæren i studier af hunde, men der blev ikke set kolestase eller andre tegn på dysfunktion af galdeblæren, og udstrømningsvolumenet af galde var uændret. Udspilingen af galdeblæren hos hunden resulterede i fokal sammenpresning af leveren. Klinisk blev der ikke set tegn på dysfunktion af galdeblæren.

Nonkliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra studier af genotoksicitets- og karcinogenicitetspotentiale.

Reproduktionstoksikologi

Retigabin havde ingen effekt på fertiliteten eller den generelle reproduktionsevne.

Hos rotter passerede retigabin og/eller dets metabolitter placenta, hvilket resulterede i vævskoncentrationer, der var af samme størrelsesorden hos moderdyrene og i fostrene.

Der blev ikke observeret teratogenicitet efter administration af retigabin til drægtige dyr i perioden med organogenese. I et studie, hvor den peri- og postnatale udvikling hos rotter blev undersøgt, blev retigabin forbundet med en øget perinatal mortalitet efter administration i drægtighedsperioden. Derudover var der en forsinket udvikling af afkommets startle response. Disse fund blev åbenlyst ved lavere eksponeringsniveau end dem, der blev opnået ved de anbefalede kliniske doser og var forbundet med maternal toksicitet (herunder ataksi, hypokinesi, tremor og reduceret øgning af kropsvægten). Den maternale toksicitet interfererede med højere dosering hos moderdyrene og doseringerne kan derfor ikke bruges som sikkerhedsmarginer i forbindelse med evalueringen af reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Croscarmellose
Hypromellose
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose.

Filmovertræk

200 mg tabletter:
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Talcum (E553b)
Gult jernoxid (E172)
Lecithin (soja)
Xanthangummi.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

200 mg tabletter:
Uigennemsigtig PVC-PVDC-aluminiumsfolieblister. Pakning indeholder 84 filmovertrukne tabletter; multipakning indeholder 168 (2 x 84) filmovertrukne tabletter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/681/007, EU/1/11/681/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. marts 2011
Dato for seneste fornyelse: 14. januar 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trobalt 300 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg retigabin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Grønne, aflange, filmovertrukne tabletter på 7,1 mm x 16 mm, mærket "RTG-300" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Trobalt er indiceret som tillægsbehandling ved lægemiddelresistente partielle epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne i alderen 18 år og derover, hvor andre passende kombinationer med andre lægemidler har vist sig utilstrækkelige eller ikke tåles.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Trobalt skal titreres i henhold til den enkelte patients respons, med henblik på at opnå en optimal effekt med færrest mulige bivirkninger.

Den maksimale totale daglige startdosis er 300 mg (100 mg 3 gange daglig). Herefter øges den totale daglige dosis med maksimalt 150 mg hver uge alt efter den enkelte patients respons og tolerance. En effektiv vedligeholdelsesdosis forventes at ligge mellem 600 mg/dag og 1.200 mg/dag.

Den maksimale totale vedligeholdelsesdosis er 1.200 mg/dag. Sikkerheden og virkningen af doser højere end 1.200 mg/dag er ikke fastlagt.

Hvis patienter undlader at tage en eller flere doser, anbefales det, at de tager en enkelt dosis, så snart de kommer i tanke om det.

Når en oversprungen dosis er taget, skal der gå mindst 3 timer, før den næste dosis tages, og herefter skal den sædvanlige doseringsplan igen følges.

Når Trobalt seponeres, skal doseringen gradvist reduceres over en periode på mindst 3 uger (se pkt. 4.4).

Ældre (65 år og derover)

Der foreligger kun begrænsede data for sikkerhed og virkning af retigabin hos patienter i alderen 65 år og derover. Det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis af Trobalt hos ældre patienter. Den totale daglige startdosis er 150 mg/dag, og den totale daglige dosis bør i titreringsperioden øges med maksimalt 150 mg hver uge alt efter den enkelte patients respons og tolerance. Doser på mere end 900 mg/dag anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Retigabin og dets metabolitter elimineres primært via renal udskillelse.

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på 50-80 ml/min, se pkt. 5.2).

Det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis af Trobalt med 50 % hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min, se pkt. 5.2). Den totale daglige startdosis er 150 mg, og det anbefales, at den totale daglige dosis i titreringsperioden øges med 50 mg hver uge til en maksimal total dosis på 600 mg/dag.

Hos patienter med terminal nyreinsufficiens i hæmodialyse skal de tre daglige doser tages som sædvanligt på dialysedagen. En enkelt, supplerende dosis anbefales desuden umiddelbart efter hæmodialyse. Hvis der opstår gennembrudsanfald hen imod slutningen af dialysen, bør en yderligere supplerende dosis overvejes ved starten af efterfølgende dialyser.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på 5 til 6, se pkt. 5.2).

Det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis af Trobalt med 50 % hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score ≥ 7 , se pkt. 5.2). Den totale daglige startdosis er 150 mg, og det anbefales, at den totale daglige dosis i titreringsperioden øges med 50 mg hver uge til en maksimal total dosis på 600 mg/dag.

Pædiatrisk population

Retigabins sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt (se pkt. 5.2). Nuværende tilgængelige farmakokinetiske data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives anbefaling om dosering.

Administration

Trobalt er til oral anvendelse. Tabletterne skal indtages oralt fordelt på tre doser hver dag. Tabletterne skal synkes hele og må ikke tygges, knuses eller brækkes over.

Trobalt kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Øjenlidelser

Pigmentforandringer (misfarvning) i øjenvæv, herunder nethinden, har været rapporteret i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har i nogle tilfælde, men ikke altid, været set i forbindelse med pigmentforandringer i hud, læber eller negle (se afsnittet nedenfor og pkt. 4.8). Reversibilitet af pigmentforandringer i øjenvæv efter seponering af retigabin har været rapporteret hos nogle personer. Langtidsprognosen for disse fund er endnu ukendt, men i nogle rapporter har det været forbundet med nedsat syn.

Derudover er der også identificeret en særlig form for makulær abnormalitet med udslag af vitelliform maculopati (se pkt. 4.8), i de fleste tilfælde diagnosticeret med optisk koherens-tomografi (OCT). Hastigheden som vitelliform maculopati udvikler sig med og dets påvirkning af retinal og makulær funktion og syn er usikker. Synsabnormaliteter (begrænsning i synsfelt, tab af central følsomhed og nedsat synsskarphe) er rapporteret.

Alle patienter skal igennem udvidede oftalmologiske undersøgelser ved start og mindst hver 6. måned. Undersøgelserne skal inkludere visus-undersøgelse, spaltelampeundersøgelse, udvidet fundus fotografering og makulær OCT scan. Hvis der opdages pigmentforandringer i nethinden, vitelliform maculopati eller synsforandringer, må behandling med Trobalt kun fortsættes efter en grundig reevaluering af fordele og risici. Hvis behandlingen fortsættes, skal patienten monitoreres tættere.

Hudlidelser

Pigmentforandringer (misfarvning) i hud, læber og negle har været rapporteret i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har i nogle tilfælde, men ikke altid, været set i forbindelse med pigmentforandringer i øjenvæv (se afsnittet ovenfor og pkt. 4.8). Hvis patienten, der udvikler disse forandringer, må behandling med Trobalt kun fortsættes efter en grundig reevaluering af fordele og risici.

Urinretention

Urinretention, dysuri og nedsat evne til at påbegynde vandladningen blev rapporteret i kontrollerede kliniske studier med retigabin. Disse bivirkninger opstod generelt inden for de første 8 uger af behandlingen (se pkt. 4.8). Trobalt skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der har en risiko for at få urinretention, og det anbefales, at patienterne informeres om risikoen for disse mulige bivirkninger.

QT-interval

I et kardielt overledningsstudie hos raske forsøgspersoner blev det påvist, at retigabin titreret til 1.200 mg/dag medførte en forlængelse af QT-intervallet. En gennemsnitlig stigning af Individual Corrected QT Interval (QTcI) på op til 6,7 ms (børre grænse for 95 % ensidet konfidensinterval var 12,6 ms) blev observeret inden for 3 timer efter dosering. Der bør udvises forsigtighed ved ordinerung af Trobalt sammen med lægemidler, som er kendt for at forlænge QT-intervallet, og hos patienter med kendt langt QT-interval, kongestiv herteinsufficiens, ventrikulhypertrofi, hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi samt hos patienter, der er 65 år eller ældre.

Hos disse patienter anbefales det at tage elektrokardiogram (ekg) inden behandling med Trobalt påbegyndes. Hos patienter med et korrigeret QT-interval > 440 ms ved baseline, bør ekg tages på det tidspunkt, hvor vedligeholdelsesdosis opnås.

Psyriske forstyrrelser

Der blev rapporteret konfusion, psyriske forstyrrelser og hallucinationer i kontrollerede kliniske studier med retigabin (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger forekom generelt inden for de første 8 uger af behandlingen og førte hyppigt til seponering af behandlingen hos de pågældende patienter. Det anbefales, at patienterne informeres om risikoen for disse mulige bivirkninger.

Selvordsrisiko

Der er indberettet selvmordstanker og selvmordsadfærd hos patienter, som er blevet behandlet med antiepileptika ved flere indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede studier med antiepileptika har desuden vist, at der er en let forøget risiko for selvmordstanker og selvmordsadfærd. Mekanismen for denne risiko kendes ikke, og muligheden for en forøget risiko ved behandling med retigabin kan ikke udelukkes ud fra de foreliggende data.

Patienter bør derfor monitoreres for tegn på selvmordstanker og selvmordsadfærd, og hensigtsmæssig behandling bør overvejes. Patienter (og pårørende samt plejepersonale) bør rådgives til at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn på selvmordstanker og selvmordsadfærd.

Ældre (65 år og derover)

Ældre patienter kan have en forøget risiko for bivirkninger i centralnervesystemet, urinretention, samt atrieflimren. Trobalt skal anvendes med forsigtighed til denne population og det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis (se pkt. 4.2 og 5.2).

Anfald i forbindelse med seponering

Trobalt skal som andre antiepileptika seponeres gradvist for at minimere risikoen for anfald som følge af seponeringen. Det anbefales, at dosis af Trobalt reduceres over en periode på mindst 3 uger, medmindre der af sikkerhedsmæssige årsager kræves en øjeblikkelig seponering (se pkt. 4.2).

Laboratorieanalyser

Det er vist, at retigabin interagerer med laboratorieanalyser af både serum- og urinbilirubin, hvilket kan resultere i falsk forhøjede værdier.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Andre antiepileptika

In vitro data indikerede et lavt potentiale for interaktion med andre antiepileptika (se pkt. 5.2).

Potentialet for lægemiddelinteraktioner blev derfor vurderet på basis af en samlet analyse på tværs af kliniske studier. Selvom denne type analyse ikke kan anses som værende ligeså robust som egentlige kliniske interaktionsstudier, støttede analysens resultater de fundne *in vitro* data.

Retigabin havde på grundlag af disse samlede data ikke klinisk signifikant påvirkning af dalværdien af plasmakonzentrationerne af følgende antiepileptika:

- carbamazepin, clobazam, clonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, topiramat, valproat og zonisamid.

På grundlag af sammenlagte data var der dog ingen klinisk signifikant påvirkning af følgende antiepileptika på retigabins farmakokinetik:

- lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin, topiramat og valproat.

Yderligere viste denne analyse ingen klinisk signifikant påvirkning af induktorer (phenytoin, carbamazepin og phenobarbital) på retigabins clearance.

Steady state data fra et begrænset antal patienter i mindre fase II-studier indikerede dog at:

- phenytoin kan reducere den systemiske eksposition for retigabin med 35 %
- carbamazepin kan reducere den systemiske eksposition for retigabin med 33 %.

Interaktion med digoxin

Data fra et *in vitro*-studie viste, at N-acetyl-metabolitten af retigabin (NAMR) hæmmede den P-glycoprotein-medierede transport af digoxin på en koncentrationsafhængig måde.

Baseret på et studie med raske frivillige resulterede terapeutiske doser af retigabin (600-1.200 mg/dag) i en mindre (8-18%) stigning i digoxin-AUC efter en enkelt oral digoxindosis. Stigningen syntes ikke at være afhængig af retigabindosis og anses ikke som klinisk relevant. Der var ingen klinisk relevant ændring i digoxins C_{max} . Justering af digoxindosis er ikke nødvendig.

Interaktion med anæstetika

Trobalt kan øge varigheden af anæstesi induceret af visse anæstetika (f.eks. thiopentalnatrium, se pkt. 5.1).

Interaktion med alkohol

Samtidig administration af ethanol (1,0 g/kg) og retigabin (200 mg) resulterede i en øget forekomst af tågesyn hos raske frivillige forsøgspersoner. Det anbefales, at patienter informeres om den mulige påvirkning af synet, hvis de drikker alkohol, mens de er i behandling med Trobalt.

Orale kontraceptiva

Ved retigabindoser på op til 750 mg/dag havde retigabin ingen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken af østrogenkomponenten (ethinylestradiol) eller gestagenkomponenten (norethisteron) i p-piller, og lavdosis-kombinations-p-pillen havde ingen klinisk signifikant virkning på retigabins farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Generelle risici ved antiepileptika

Fertile kvinder bør rådgives af en specialist. Behovet for behandling med antiepileptika bør vurderes, når en kvinde planlægger at blive gravid. Antiepileptika må ikke seponeres pludseligt hos kvinder, der behandles mod epilepsi, da dette kan føre til gennembrudsanfald, som kan få alvorlige konsekvenser for kvinden og det ufødte barn.

Risikoen for medfødte misdannelser øges med en faktor 2 til 3 hos børn af mødre, der behandles med antiepileptika, i forhold til den forventede incidens på ca. 3 % hos den almene befolkning. De hyppigst indberettede misdannelser er læbespalte, kardiovaskulære misdannelser og neuralrørsdefekter. Behandling med flere antiepileptika er forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi, og derfor bør monoterapi altid benyttes, når det er muligt.

Risici ved Trobalt

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af retigabin til gravide kvinder. Dyrestudier er ikke tilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet, da plasmaniveauerne, der blev opnået i disse studier, var lavere end de niveauer, der blev set hos mennesker ved de anbefalede doser (se pkt. 5.3). I et studie vedrørende udviklingen hos rotter, hvis mødre blev behandlet med retigabin i drægtighedsperioden, var der en forsinket udvikling af afkommets startle response (se pkt. 5.3). Den kliniske signifikans af dette fund kendes ikke.

Trobalt anbefales ikke under graviditet og til kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender prævention.

Amning

Det vides ikke, om retigabin udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at retigabin og/eller dets metabolitter udskilles i modermælken. Ved beslutning om, hvorvidt amningen skal fortsætte eller ophøre, eller behandling med Trobalt skal fortsætte eller ophøre, bør der tages højde for barnets fordel ved at blive ammet og moderens fordel ved behandling med Trobalt.

Fertilitet

I dyrestudier sås ingen behandlingsrelaterede virkninger af retigabin på fertiliteten. Plasmaniveauerne, der blev opnået i disse studier, var imidlertid lavere end de niveauer, der blev set hos mennesker ved de anbefalede doser (se pkt. 5.3).

Effekten af retigabin på fertiliteten hos mennesker er ikke fastlagt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bivirkninger som svimmelhed, døsighed, diplopi og tågesyn blev rapporteret i kontrollerede kliniske studier, særligt under titreringen (se pkt. 4.8). Det anbefales, at patienter informeres om risikoen for

sådanne bivirkninger i starten af behandlingsforløbet og efter hvert titreringstrin, samt at de instrueres i ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, før de ved, hvordan Trobalt påvirker dem.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sammenlagte sikkerhedsdata fra tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier viste, at bivirkningerne generelt var milde til moderate i intensitet og hyppigst blev rapporteret i de første 8 uger af behandlingen. Der var en tilsyneladende sammenhæng mellem dosis og graden af svimmelhed, døsighed, konfusion, afasi, koordinationsbesvær, tremor, balanceforstyrrelser, hukommelsesbesvær, gangforstyrrelser, tågesyn og obstipation.

De hyppigst rapporterede bivirkninger, der førte til seponering, var svimmelhed, døsighed, træthed og konfusion.

Tabel over bivirkninger

Der er benyttet følgende konvention til klassificering af bivirkninger:

Meget almindelig: $\geq 1/10$

Almindelig: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Ikke almindelig: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Sjælden: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$

Meget sjælden: $< 1/10.000$.

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring		Vægtøgning Øget appetit	
Psykiske forstyrrelser		Konfusion Psykotiske forstyrrelser Hallucinationer Desorientering Angst	
Nervesystemet	Svimmelhed Døsighed	Amnesi Afasi Koordinationsbesvær Vertigo Paræstesi Tremor Balanceforstyrrelser Hukommelsesbesvær Dysfasi Dysartri Opmærksomhedsforstyrrelser Gangforstyrrelser Myoclonus	Hypokinesi
Øjne	Pigmentforandringer (misfarvning) i øjenvæv, herunder nethinden, er set	Diplopi Tågesyn Erhvervet vitelliform maculopati	

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
	efter flere års behandling. Nogle af disse tilfælde har været forbundet med nedsat syn.		
Mave-tarmkanalen		Kvalme Obstipation Dyspepsi Mundtørhed	Dysfagi
Lever og galdeveje		Forhøjede værdier ved leverfunktionsundersøgelser	
Hud og subkutane væv	Blågrå misfarvning af negle, læber og/eller hud er set, normalt ved høje doser og efter flere års behandling.		Udslet Hyperhidrose
Nyrer og urinveje		Dysuri Nedsat evne til at påbegynde vandladning Hæmaturi Chromatur	Urinretention Nyresten
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Asteni Utilpashed Perifert ødem	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der blev rapporteret bivirkninger relateret til vandladningsproblemer, herunder urinretention, hos 5 % af de patienter, som blev behandlet med retigabin, i det samlede sikkerhedsdatasæt (se pkt. 4.4). Størstedelen af hændelserne opstod i de første 8 uger af behandlingen, og der var ingen klar sammenhæng med dosis.

I det samlede datasæt over patienter, der blev behandlet med retigabin, blev der rapporteret om konfusion hos 9 % af patienterne, hallucinationer hos 2 % af patienterne og psykotiske forstyrrelser hos 1 % af patienterne (se pkt. 4.4). Størstedelen af bivirkningerne opstod i de første 8 uger af behandlingen, og der var kun en klar sammenhæng med dosis i forbindelse med konfusion.

Bivirkningsdata fra kliniske studier viste en hyppighed på 3,6 % pr. patientår for bivirkningen misfarvning af negle, læber, hud og/eller slimhinder. Den kumulative frekvens for en sådan bivirkning efter 1 år, 2 år, 3 år, 4 år og 5 års eksponering er henholdsvis ca. 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % og 16,7 %.

Omkring 30-40 % af de personer i de kliniske forsøg, som blev behandlet med retigabin, og som fik foretaget hudundersøgelse og/eller oftamologisk undersøgelse, havde misfarvning af negle, læber, hud og/eller slimhinder eller ikke-retinale pigmentforandringer i øjnene, og ca. 15-30 % af de personer i de kliniske forsøg, som blev behandlet med retigabin, og som fik foretaget en oftamologisk undersøgelse, havde retinale pigmentforandringer. Derudover er der identificeret tilfælde af erhvervet maculopati af vitelliformtypen, både i kliniske studier og som spontane indberetninger.

Data fra ældre patienter indikerer, at de har højere risiko for at opleve bivirkninger i centralnervesystemet, herunder somnolens, amnesi, abnormal koordination, vertigo, tremor, balanceforstyrrelser, påvirket hukommelse og gangforstyrrelse.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Der er begrænset erfaring med overdosering af retigabin.

I kliniske studier er der rapporteret om overdoseringer med retigabin-doser på over 2.500 mg/dag. Ud over de bivirkninger, der er set ved administration af terapeutiske doser, omfattede symptomerne på overdosering af retigabin agitation, aggressiv adfærd og irritabilitet. Der blev ikke rapporteret nogen følger.

I et studie hos frivillige forsøgspersoner opstod der hjertearytmi (hjertestop/asystoli eller ventrikulær takykardi) hos 2 forsøgspersoner inden for 3 timer efter administration af en enkelt dosis retigabin på 900 mg. Arytmierne forsvandt spontant, og begge frivillige forsøgspersoner kom sig uden følger.

Behandling

I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten får en passende understøttende behandling, som klinisk indiceret, herunder overvågning med ekg-optagelser. Yderligere behandling skal ske i henhold til Giftlinjens anbefalinger.

Det er vist, at hæmodialyse reducerer plasmakoncentrationerne af retigabin og NAMR med omkring 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX21.

Virkningsmekanisme

Kaliumkanaler er en af flere spændingsstyrede ionkanaler, der findes i neuronale celler, og de er vigtige determinanter af neuronal aktivitet. *In vitro*-studier indikerer, at retigabin primært virker ved at åbne neuronale kaliumkanaler af typen KCNQ2 [Kv7.2] og KCNQ3 [Kv7.3]. Dette stabiliserer membranens hvilepotentiale, og kontrollerer neuronets sub-threshold excitabilitet, så initiering af epileptiforme aktionspotentialer forhindres. Mutationer i KCNQ-kanalerne ligger til grund for flere arvelige forstyrrelser hos mennesker, herunder epilepsi (KCNQ2 og KCNQ3). Mekanismen for retigabins virkning på kaliumkanaler er veldokumenteret, mens andre af retigabins mekanismer, som eventuelt kan have en antiepileptisk effekt endnu ikke er fuldt belyst.

I en række epilepsimodeller hævdede retigabin tærsklen for induktion af anfald fremkaldt af maksimalt elektrochok, pentylenetetrazol, picrotoxin og N-methyl-D-aspartat (NMDA). Retigabin viste også hæmmende egenskaber i flere kindling-modeller, for eksempel i den fuldt kindlede tilstand og i nogle tilfælde under udviklingen af kindling. Derudover forhindrede retigabin effektivt status epilepticus-anfald hos gnavere med cobolt-inducerede epileptogene læsioner og hæmmede toniske anfald i ekstensorer hos genetisk disponerede mus. Relevansen af disse modeller for epilepsi hos mennesker kendes imidlertid ikke.

Farmakodynamisk virkning

Hos rotter forlængede retigabin sovetiden induceret af thiopentalnatrium fra ca. 4 min til 53 min, og den propofol-inducerede sovetid fra ca. 8 min til 12 min. Der var ingen effekt på sovetiden induceret af halothan og methohexitalnatrium. Retigabin kan øge varigheden af anæstesi induceret af visse anæstetika (f.eks. thiopentalnatrium).

Klinisk virkning af tillægsbehandling med retigabin ved partielle anfald

Der er udført tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenter-studier, som omfattede 1.239 voksne patienter, med henblik på at vurdere virkningen af retigabin som tillægsbehandling ved partielle anfald med eller uden sekundær generalisering. Alle inkluderede patienter skulle have haft anfald, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med 1 til 3 samtidigt administrerede antiepileptika. Over 75 % af alle patienterne var i samtidig behandling med ≥ 2 antiepileptika. Patienterne havde på tværs af alle studierne haft epilepsi i gennemsnitligt 22 år og en medianfrekvens af anfald ved baseline på 8-12 pr. 28 dage. Patienterne blev randomiseret til placebo eller doser af retigabin på 600, 900 eller 1.200 mg/dag (se tabel 1). Patienterne skulle have ≥ 4 partielle anfald pr. 28 dage i løbet af en baselineperiode på 8 uger. Patienterne måtte ikke være anfaldsfri i ≥ 21 dage. Vedligeholdelsesfasen varede 8 eller 12 uger.

De primære effekt endepunkter var:

- den procentvise ændring i den samlede frekvens af partielle anfald i løbet af 28 dage fra baseline til den dobbeltblindede fase (titrerings- og vedligeholdelsesfasen kombineret) i alle tre studier
- respondentraten (defineret som procentdel af patienter med en reduktion på ≥ 50 % i den samlede frekvens af partielle anfald i løbet af 28 dage) fra baseline til vedligeholdelsesfasen (kun studie 301 og 302).

Retigabin var effektiv som tillægsbehandling hos voksne med partielle anfald i tre kliniske studier (tabel 1). Retigabin var statistisk signifikant bedre end placebo, ved dosis på 600 mg/dag (ét studie), 900 mg/dag (to studier) og 1.200 mg/dag (to studier).

Studierne var ikke designet med det formål at vurdere specifikke kombinationer af antiepileptika. Virkningen og sikkerheden af retigabin taget sammen med antiepileptika, som mindre ofte blev anvendt som baggrundsbehandling i de kliniske studier, herunder levetiracetam, er derfor ikke blevet påvist med sikkerhed.

Tabel 1 Oversigt over procentvise ændringer i den samlede frekvens af partielle anfald i løbet af 28 dage og respondentrater

Studie (n = population i dobbeltblindet fase, n = population i vedligeholdelsesfase)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1.200 mg/dag
Studie 205 (n=396, n=303)				
Samlet frekvens af partielle anfald (median), ændring i %	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Respondentrater (sekundært endepunkt)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305, n=256)				
Samlet frekvens af partielle anfald (median), ændring i %	-18 %	~	~	44 %*
Respondentrater	23 %	~	~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Samlet frekvens af partielle anfald (median), ændring i %	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Respondentrater	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statistisk signifikant, $p \leq 0,05$.

~ Dosis ikke undersøgt.

I åbne forlængelser af de tre placebokontrollerede studier blev den vedvarende virkning bibeholdt over en evalueringsperiode på mindst 12 måneder (365 patienter).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Trobalt hos pædiatriske patienter i alderen fra 0 til under 2 år med Lennox-Gastaut-syndrom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Trobalt hos pædiatriske patienter i alderen fra 2 til under 18 år med Lennox-Gastaut-syndrom og hos pædiatriske patienter i alderen fra 0 til under 18 år med partielle anfald (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter både enkelt-doser og gentagne doser administreret oralt absorberes retigabin hurtigt med median-værdier af $t_{\max}$ generelt på mellem 0,5 og 2 timer. Den absolutte biotilgængelighed af oralt administreret retigabin i forhold til intravenøs dosering er ca. 60 %.

Administration af retigabin sammen med et måltid med et højt fedtindhold resulterede ikke i ændring i det samlede omfang af absorption af retigabin, men med reducerede between-subject variability i $C_{\max}$ (23 %) sammenlignet med fastende tilstand (41 %) og medførte en stigning i $C_{\max}$ (38 %). Fødepåvirkning af $C_{\max}$ under sædvanlige kliniske forhold anses ikke for at være klinisk relevant. Trobalt kan derfor tages med eller uden mad.

Distribution

Retigabin er ca. 80 % bundet til plasmaprotein over koncentrationsintervallet fra 0,1 til 2 µg/ml. Retigabins fordelingsvolumen ved steady state er 2 til 3 l/kg efter intravenøs dosering.

Biotransformation

Retigabin metaboliseres i udtalt grad hos mennesker. En væsentlig del af retigabin-dosis omdannes til inaktive N-glucuronider. Retigabin metaboliseres desuden til en N-acetyl-metabolit (NAMR), som også efterfølgende glucuroniseres. NAMR har antiepileptisk aktivitet, men er mindre potent end retigabin i dyremodeller af epilepsi.

Der er ingen tegn på en hepatisk oxidativ metabolisering af retigabin eller NAMR forårsaget af cytochrom P450-enzymet. Derfor er det ikke sandsynligt, at samtidig administration med hæmmere eller induktorer af cytochrom P450-enzymet har indflydelse på farmakokinetikken af retigabin eller NAMR.

In vitro-studier, hvor der blev anvendt humane levermikrosomer, viste, at retigabin havde et lille eller intet potentiale til at hæmme de primære cytochrom P450-isoenzymet (herunder CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 og CYP 3A4/5). Derudover inducerede retigabin og NAMR ikke CYP 1A2 eller CYP 3A4/5 i humane primære hepatocytter. Derfor er det usandsynligt, at retigabin vil påvirke farmakokinetikken af substrater af de primære cytochrom P450-isoenzymet gennem hæmnings- eller induktionsmekanismer.

Elimination

Retigabin elimineres gennem en kombination af hepatisk metabolisering og renal udskillelse. I alt ca. 84 % af dosis genfindes i urinen, herunder N-acetyl-metabolitten (18 %), N-glucuronider af det aktive stof og af N-acetyl-metabolitten (24 %) eller uomdannet aktivt stof (36 %). Kun 14 % af retigabin-dosis udskilles i fæces. Retigabin har en plasmahalveringstid på ca. 6-10 timer. Den totale clearance af retigabin fra plasma efter intravenøs dosering er typisk 0,4-0,6 l/kg.

Linearitet

Farmakokinetikken for retigabin er essentielt lineær over enkeltdosis-intervallet fra 25 til 600 mg hos raske frivillige forsøgspersoner og op til 1.200 mg daglig hos patienter med epilepsi, og der er ingen uventet akkumulation efter gentagen administration.

Særlige patientpopulationer

Nedsat nyrefunktion

I et studie med enkeltdoser blev AUC for retigabin øget med ca. 30 % hos frivillige forsøgspersoner med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på 50-80 ml/min), og med ca. 100 % hos frivillige forsøgspersoner med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min), i forhold til hos raske frivillige forsøgspersoner. Justering af dosis af Trobalt anbefales hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion, mens der ikke anbefales dosisjustering hos patienter med let nedsat nyrefunktion (Se pkt. 4.2).

I et studie med enkeltdoser hos frivillige raske forsøgspersoner og personer med nyresygdom i slutstadiet blev AUC for retigabin øget med ca. 100 % hos personer med nyresygdom i slutstadiet i forhold til hos raske frivillige forsøgspersoner.

I et andet studie med enkeltdoser hos personer med nyresygdom i slutstadiet, der fik vedvarende hæmodialyse (n=8), resulterede initiering af dialyse ca. fire timer efter en enkelt dosis retigabin (100 mg) i en gennemsnitlig reduktion af retigabins plasmakonzentration på 52 % fra starten til slutningen af dialysen. Det procentvise fald i plasmakonzentrationen under dialyse var fra 34 % til 60 % med undtagelse af en person, der havde 17 % reduktion.

Nedsat leverfunktion

I et studie med enkeltdoser var der ingen klinisk signifikante effekter på AUC for retigabin hos frivillige forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på 5 til 6). AUC for retigabin blev øget med ca. 50 % hos frivillige forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på 7 til 9) og med ca. 100 % hos frivillige forsøgspersoner med svært nedsat

leverfunktion (Child-Pugh-score > 9) i forhold til hos raske frivillige forsøgspersoner. Det anbefales at justere dosis af Trobalt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Legemsvægt

I en populationsfarmakokinetisk analyse steg clearance for retigabin med stigende kropsoverfladeareal. Denne stigning anses imidlertid ikke for at have klinisk betydning, og da retigabin titreres i henhold til den enkelte patients respons og tolerance, er det ikke nødvendigt at foretage dosisjusteringer på grundlag af legemsvægten.

Ældre (65 år og derover)

I et studie med enkeltdoser blev retigabin elimineret langsommere af raske ældre frivillige forsøgspersoner (66-82 år) end af raske unge voksne frivillige forsøgspersoner, hvilket resulterede i en større AUC (ca. 40-50 %) og en længere terminal halveringstid (30 %) (se pkt. 4.2).

Køn

Resultaterne af et studie med enkeltdoser viste, at $C_{\max}$ for retigabin hos unge voksne frivillige forsøgspersoner var ca. 65 % højere hos kvinder end hos mænd, og hos ældre frivillige forsøgspersoner (66-82 år) var $C_{\max}$ for retigabin ca. 75 % højere hos kvinder end hos mænd. Når $C_{\max}$ blev normaliseret for vægt, var værdierne ca. 30 % højere hos unge kvinder end hos mænd og 40 % højere hos ældre kvinder end hos mænd. Der var dog ingen klar forskel i den vægt-normaliserede clearance mellem kønnene, og da retigabin titreres i henhold til den enkelte patients respons og tolerance, er det ikke nødvendigt at foretage dosisjusteringer på grundlag af kønnet.

Etnisk tilhørsforhold

Det blev i en post hoc-analyse på tværs af flere studier hos raske frivillige forsøgspersoner påvist, at der var en reduktion på 20 % i clearance for retigabin hos raske sorte frivillige forsøgspersoner i forhold til hos raske kaukasiske frivillige forsøgspersoner. Denne virkning anses dog ikke for at være klinisk signifikant, og derfor anbefales der ingen dosisjustering af Trobalt.

Pædiatrisk population

Retigabins farmakokinetik er ikke undersøgt hos børn under 12 år.

Et åbent, multidosis, farmakokinetisk sikkerheds- og tolerabilitetsstudie hos fem forsøgspersoner i alderen fra 12 år til under 18 år med partielle epileptiske anfald påviste, at retigabins farmakokinetik hos unge var sammenlignelig med farmakokinetikken hos voksne. Retigabins virkning og sikkerhed er imidlertid ikke klarlagt hos unge.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Maksimumsdosis- og toksicitetsstudier med gentagne doser var begrænsede af retigabins udtalte farmakologiske virkninger (herunder ataksi, hypokinesi og tremor). Ved dosisniveauer, hvor ingen effekt har kunnet observeres, var eksponeringen hos dyr i disse studier generelt lavere end den eksponering, der ses hos mennesker ved de anbefalede kliniske doser.

Der blev observeret udspiling af galdeblæren i studier af hunde, men der blev ikke set kolestase eller andre tegn på dysfunktion af galdeblæren, og udstrømningsvolumenet af galde var uændret. Udspilingen af galdeblæren hos hunden resulterede i fokal sammenpresning af leveren. Klinisk blev der ikke set tegn på dysfunktion af galdeblæren.

Nonkliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra studier af genotoksicitets- og karcinogenicitetspotentiale.

Reproduktionstoksikologi

Retigabin havde ingen effekt på fertiliteten eller den generelle reproduktionsevne.

Hos rotter passerede retigabin og/eller dets metabolitter placenta, hvilket resulterede i vævskoncentrationer, der var af samme størrelsesorden hos moderdyrene og i fostrene.

Der blev ikke observeret teratogenicitet efter administration af retigabin til drægtige dyr i perioden med organogenese. I et studie, hvor den peri- og postnatale udvikling hos rotter blev undersøgt, blev retigabin forbundet med en øget perinatal mortalitet efter administration i drægtighedsperioden. Derudover var der en forsinket udvikling af afkommets startle response. Disse fund blev åbenlyst ved lavere eksponeringsniveau end dem, der blev opnået ved de anbefalede kliniske doser og var forbundet med maternal toksicitet (herunder ataksi, hypokinesi, tremor og reduceret øgning af kropsvægten). Den maternale toksicitet interfererede med højere dosering hos moderdyrene og doseringerne kan derfor ikke bruges som sikkerhedsmarginer i forbindelse med evalueringen af reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Croscarmellose
Hypromellose
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose.

Filmovertrukne

300 mg tabletter:

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Talcum (E553b)
Indigocarmin aluminiumpigment (E132)
Gult jernoxid (E172)
Lecithin (soja)
Xanthangummi.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

300 mg tabletter:

Uigennemsigtig PVC-PVDC-aluminiumsfolieblister. Pakning indeholder 84 filmovertrukne tabletter; multipakning indeholder 168 (2 x 84) filmovertrukne tabletter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/681/009, EU/1/11/681/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. marts 2011
Dato for seneste fornyelse: 14. januar 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trobalt 400 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 400 mg retigabin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

400 mg tabletter:

Lilla, aflange, filmovertrukne tabletter på 8,1 mm x 18 mm, mærket "RTG-400" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Trobalt er indiceret som tillægsbehandling ved lægemiddelresistente partielle epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne i alderen 18 år og derover, hvor andre passende kombinationer med andre lægemidler har vist sig utilstrækkelige eller ikke tåles.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Trobalt skal titreres i henhold til den enkelte patients respons, med henblik på at opnå en optimal effekt med færrest mulige bivirkninger.

Den maksimale totale daglige startdosis er 300 mg (100 mg 3 gange daglig). Herefter øges den totale daglige dosis med maksimalt 150 mg hver uge alt efter den enkelte patients respons og tolerance. En effektiv vedligeholdelsesdosis forventes at ligge mellem 600 mg/dag og 1.200 mg/dag.

Den maksimale totale vedligeholdelsesdosis er 1.200 mg/dag. Sikkerheden og virkningen af doser højere end 1.200 mg/dag er ikke fastlagt.

Hvis patienter undlader at tage en eller flere doser, anbefales det, at de tager en enkelt dosis, så snart de kommer i tanke om det.

Når en oversprungen dosis er taget, skal der gå mindst 3 timer, før den næste dosis tages, og herefter skal den sædvanlige doseringsplan igen følges.

Når Trobalt seponeres, skal doseringen gradvist reduceres over en periode på mindst 3 uger (se pkt. 4.4).

Ældre (65 år og derover)

Der foreligger kun begrænsede data for sikkerhed og virkning af retigabin hos patienter i alderen 65 år og derover. Det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis af Trobalt hos ældre patienter. Den totale daglige startdosis er 150 mg/dag, og den totale daglige dosis bør i titreringsperioden øges

med maksimalt 150 mg hver uge alt efter den enkelte patients respons og tolerance. Doser på mere end 900 mg/dag anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Retigabin og dets metabolitter elimineres primært via renal udskillelse.

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på 50-80 ml/min, se pkt. 5.2).

Det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis af Trobalt med 50 % hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min, se pkt. 5.2). Den totale daglige startdosis er 150 mg, og det anbefales, at den totale daglige dosis i titreringsperioden øges med 50 mg hver uge til en maksimal total dosis på 600 mg/dag.

Hos patienter med terminal nyreinsufficiens i hæmodialyse skal de tre daglige doser tages som sædvanligt på dialysedagen. En enkelt, supplerende dosis anbefales desuden umiddelbart efter hæmodialyse. Hvis der opstår gennembrudsanfald hen imod slutningen af dialysen, bør en yderligere supplerende dosis overvejes ved starten af efterfølgende dialyser.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på 5 til 6, se pkt. 5.2).

Det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis af Trobalt med 50 % hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score ≥ 7 , se pkt. 5.2). Den totale daglige startdosis er 150 mg, og det anbefales, at den totale daglige dosis i titreringsperioden øges med 50 mg hver uge til en maksimal total dosis på 600 mg/dag.

Pædiatrisk population

Retigabins sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt (se pkt. 5.2). Nuværende tilgængelige farmakokinetiske data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives anbefaling om dosering.

Administration

Trobalt er til oral anvendelse. Tabletterne skal indtages oralt fordelt på tre doser hver dag. Tabletterne skal synkes hele og må ikke tygges, knuses eller brækkes over.

Trobalt kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Øjenlidelser

Pigmentforandringer (misfarvning) i øjenvæv, herunder nethinden, har været rapporteret i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har i nogle tilfælde, men ikke altid, været set i forbindelse med pigmentforandringer i hud, læber eller negle (se afsnittet nedenfor og pkt. 4.8). Reversibilitet af pigmentforandringer i øjenvæv efter seponering af retigabin har været rapporteret hos nogle personer. Langtidsprognosen for disse fund er endnu ukendt, men i nogle rapporter har det været forbundet med nedsat syn.

Derudover er der også identificeret en særlig form for makulær abnormalitet med udslag af vitelliform maculopati (se pkt. 4.8), i de fleste tilfælde diagnosticeret med optisk koherens-tomografi (OCT). Hastigheden som vitelliform maculopati udvikler sig med og dets påvirkning af retinal og makulær

funktion og syn er usikker. Synsabnormaliteter (begrænsning i synsfelt, tab af central følsomhed og nedsat synsskarphed) er rapporteret.

Alle patienter skal igennem udvidede oftalmologiske undersøgelser ved start og mindst hver 6. måned. Undersøgelserne skal inkludere visus-undersøgelse, spaltelampeundersøgelse, udvidet fundus fotografering og makulært OCT scan. Hvis der opdages pigmentforandringer i nethinden, vitelliform maculopati eller synsforandringer, må behandling med Trobalt kun fortsættes efter en grundig reevaluering af fordele og risici. Hvis behandlingen fortsættes, skal patienten monitoreres tættere.

Hudlidelser

Pigmentforandringer (misfarvning) i hud, læber og negle har været rapporteret i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har i nogle tilfælde, men ikke altid, været set i forbindelse med pigmentforandringer i øjenvæv (se afsnittet ovenfor og pkt. 4.8). Hvis patienten, der udvikler disse forandringer, må behandling med Trobalt kun fortsættes efter en grundig reevaluering af fordele og risici.

Urinretention

Urinretention, dysuri og nedsat evne til at påbegynde vandladningen blev rapporteret i kontrollerede kliniske studier med retigabin. Disse bivirkninger opstod generelt inden for de første 8 uger af behandlingen (se pkt. 4.8). Trobalt skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der har en risiko for at få urinretention, og det anbefales, at patienterne informeres om risikoen for disse mulige bivirkninger.

QT-interval

I et kardielt overledningsstudie hos raske forsøgspersoner blev det påvist, at retigabin titreret til 1.200 mg/dag medførte en forlængelse af QT-intervallet. En gennemsnitlig stigning af Individual Corrected QT Interval (QTcI) på op til 6,7 ms (øvre grænse for 95 % ensidet konfidensinterval var 12,6 ms) blev observeret inden for 3 timer efter dosering. Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings af Trobalt sammen med lægemidler, som er kendt for at forlænge QT-intervallet, og hos patienter med kendt langt QT-interval, kongestiv hjerteinsufficiens, ventrikulær hypertrofi, hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi samt hos patienter, der er 65 år eller ældre.

Hos disse patienter anbefales det at tage et elektrokardiogram (ekg) inden behandling med Trobalt påbegyndes. Hos patienter med et korrigeret QT-interval > 440 ms ved baseline, bør ekg tages på det tidspunkt, hvor vedligeholdelsesdosis opnås.

Psyriske forstyrrelser

Der blev rapporteret konfusion, psyriske forstyrrelser og hallucinationer i kontrollerede kliniske studier med retigabin (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger forekom generelt inden for de første 8 uger af behandlingen og førte hyppigt til seponering af behandlingen hos de pågældende patienter. Det anbefales, at patienterne informeres om risikoen for disse mulige bivirkninger.

Selvmoedsrisiko

Der er indberettet selvmordstanker og selvmordsadfærd hos patienter, som er blevet behandlet med antiepileptika ved flere indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede studier med antiepileptika har desuden vist, at der er en let forøget risiko for selvmordstanker og selvmordsadfærd. Mekanismen for denne risiko kendes ikke, og muligheden for en forøget risiko ved behandling med retigabin kan ikke udelukkes ud fra de foreliggende data.

Patienter bør derfor monitoreres for tegn på selvmordstanker og selvmordsadfærd, og hensigtsmæssig behandling bør overvejes. Patienter (og pårørende samt plejepersonale) bør rådgives til at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn på selvmordstanker og selvmordsadfærd.

Ældre (65 år og derover)

Ældre patienter kan have en forøget risiko for bivirkninger i centralnervesystemet, urinretention, samt atrieflimren. Trobalt skal anvendes med forsigtighed til denne population og det anbefales at reducere start- og vedligeholdelsesdosis (se pkt. 4.2 og 5.2).

Anfald i forbindelse med seponering

Trobalt skal som andre antiepileptika seponeres gradvist for at minimere risikoen for anfald som følge af seponeringen. Det anbefales, at dosis af Trobalt reduceres over en periode på mindst 3 uger, medmindre der af sikkerhedsmæssige årsager kræves en øjeblikkelig seponering (se pkt. 4.2).

Laboratorieanalyser

Det er vist, at retigabin interagerer med laboratorieanalyser af både serum- og urinbilirubin, hvilket kan resultere i falsk forhøjede værdier.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Andre antiepileptika

In vitro data indikerede et lavt potentiale for interaktion med andre antiepileptika (se pkt. 5.2).

Potentialet for lægemiddelinteraktioner blev derfor vurderet på basis af en samlet analyse på tværs af kliniske studier. Selvom denne type analyse ikke kan anses som værende ligeså robust som egentlige kliniske interaktionsstudier, støttede analysens resultater de fundne *in vitro* data.

Retigabin havde på grundlag af disse samlede data ikke klinisk signifikant påvirkning af dalværdien af plasmakonzentrationerne af følgende antiepileptika:

- carbamazepin, clobazam, clonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, topiramat, valproat og zonisamid.

På grundlag af sammenlagte data var der derudover ingen klinisk signifikant påvirkning af følgende antiepileptika på retigabins farmakokinetik:

- lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin, topiramat og valproat.

Yderligere viste denne analyse ingen klinisk signifikant påvirkning af induktorer (phenytoin, carbamazepin og phenobarbital) på retigabins clearance.

Steady state data fra et begrænset antal patienter i mindre fase II-studier indikerede dog at:

- phenytoin kan reducere den systemiske eksposition for retigabin med 35 %
- carbamazepin kan reducere den systemiske eksposition for retigabin med 33 %.

Interaktion med digoxin

Data fra et *in vitro*-studie viste, at N-acetyl-metabolitten af retigabin (NAMR) hæmmede den P-glycoprotein-medierede transport af digoxin på en koncentrationsafhængig måde.

Baseret på et studie med raske frivillige resulterede terapeutiske doser af retigabin (600-1.200 mg/dag) i en mindre (9-18%) stigning i digoxin-AUC efter en enkelt oral digoxindosis. Stigningen syntes ikke at være afhængig af retigabindosis og anses ikke som klinisk relevant. Der var ingen klinisk relevant ændring i digoxins C_{max} . Justering af digoxindosis er ikke nødvendig.

Interaktion med anæstetika

Trobalt kan øge varigheden af anæstesi induceret af visse anæstetika (f.eks. thiopentalnatrium, se pkt. 5.1).

Interaktion med alkohol

Samtidig administration af ethanol (1,0 g/kg) og retigabin (200 mg) resulterede i en øget forekomst af tågesyn hos raske frivillige forsøgspersoner. Det anbefales, at patienter informeres om den mulige påvirkning af synet, hvis de drikker alkohol, mens de er i behandling med Trobalt.

Orale kontraceptiva

Ved retigabindoser på op til 750 mg/dag havde retigabin ingen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken af østrogenkomponenten (ethinylestradiol) eller gestagenkomponenten (norethisteron) i p-piller, og lavdosis-kombinations-p-pillen havde ingen klinisk signifikant virkning på retigabins farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Generelle risici ved antiepileptika

Fertile kvinder bør rådgives af en specialist. Behovet for behandling med antiepileptika bør vurderes, når en kvinde planlægger at blive gravid. Antiepileptika må ikke seponeres pludseligt hos kvinder, der behandles mod epilepsi, da dette kan føre til gennembrudsanfald, som kan få alvorlige konsekvenser for kvinden og det ufødte barn.

Risikoen for medfødte misdannelser øges med en faktor 2 til 3 hos børn af mødre, der behandles med antiepileptika, i forhold til den forventede incidens på ca. 3 % hos den almene befolkning. De hyppigst indberettede misdannelser er læbespalte, kardiovaskulære misdannelser og neuralrørsdefekter. Behandling med flere antiepileptika er forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi, og derfor bør monoterapi altid benyttes, når det er muligt.

Risici ved Trobalt

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af retigabin på gravide kvinder. Dyrestudier er ikke tilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet, da plasmaniveauerne, der blev opnået i disse studier, var lavere end de niveauer, der blev set hos mennesker ved de anbefalede doser (se pkt. 5.3). I et studie vedrørende udviklingen hos rotter, hvis mødre blev behandlet med retigabin i drægtighedsperioden, var der en forsinket udvikling af afkomets startle response (se pkt. 5.3). Den kliniske signifikans af dette fund kendes ikke.

Trobalt anbefales ikke under graviditet og til kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender prævention.

Amning

Det vides ikke, om retigabin udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at retigabin og/eller dets metabolitter udskilles i moder mælken. Ved beslutning om, hvorvidt amningen skal fortsætte eller ophøre, eller behandling med Trobalt skal fortsætte eller ophøre, bør der tages højde for barnets fordel ved at blive ammet og moderens fordel ved behandling med Trobalt.

Fertilitet

I dyrestudier sås ingen behandlingsrelaterede virkninger af retigabin på fertiliteten. Plasmaniveauerne, der blev opnået i disse studier, var imidlertid lavere end de niveauer, der blev set hos mennesker ved de anbefalede doser (se pkt. 5.3).

Effekten af retigabin på fertiliteten hos mennesker er ikke fastlagt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bivirkninger som svimmelhed, døsighed, diplopi og tågesyn blev rapporteret i kontrollerede kliniske studier, særligt under titreringen (se pkt. 4.8). Det anbefales, at patienter informeres om risikoen for sådanne bivirkninger i starten af behandlingsforløbet og efter hvert titreringstrin, samt at de instrueres i ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, før de ved, hvordan Trobalt påvirker dem.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sammenlagte sikkerhedsdata fra tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier viste, at bivirkningerne generelt var milde til moderate i intensitet og hyppigst blev rapporteret i de første 8 uger af behandlingen. Der var en tilsyneladende sammenhæng mellem dosis og graden af svimmelhed, døsigthed, konfusion, afasi, koordinationsbesvær, tremor, balanceforstyrrelser, hukommelsesbesvær, gangforstyrrelser, tågesyn og obstipation.

De hyppigst rapporterede bivirkninger, der førte til seponering, var svimmelhed, døsigthed, træthed og konfusion.

Tabel over bivirkninger

Der er benyttet følgende konvention til klassificering af bivirkninger:

Meget almindelig: $\geq 1/10$

Almindelig: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Ikke almindelig: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Sjælden: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$

Meget sjælden: $< 1/10.000$.

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring		Vægtøgning Øget appetit	
Psykiske forstyrrelser		Konfusion Psykotiske forstyrrelser Hallucinationer Desorientering Angst	
Nervesystemet	Svimmelhed Døsigthed	Amnesi Afasi Koordinationsbesvær Vertigo Paræstesi Tremor Balanceforstyrrelser Hukommelsesbesvær Dysfasi Dysartri Opmærksomhedsforstyrrelser Gangforstyrrelser Myoclonus	Hypokinesi
Øjne	Pigmentforandringer (misfarvning) i øjenvæv, herunder nethinden, er set efter flere års behandling. Nogle af disse tilfælde har været forbundet med	Diplopi Tågesyn Erhvervet vitelliform maculopati	

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
	nedsat syn.		
Mave-tarmkanalen		Kvalme Obstipation Dyspepsi Mundtørhed	Dysfagi
Lever og galdeveje		Forhøjede værdier ved leverfunktionsundersøgelser	
Hud og subkutane væv	Blågrå misfarvning af negle, læber og/eller hud er set, normalt ved høje doser og efter flere års behandling.		Udslæt Hyperhidrose
Nyrer og urinveje		Dysuri Nedsat evne til at påbegynde vandladning Hæmaturi Chromaturi	Urinretention Nyresten
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Asteni Utilpashed Perifer ødem	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der blev rapporteret bivirkninger relateret til vandladningsproblemer, herunder urinretention, hos 5 % af de patienter, som blev behandlet med retigabin, i det samlede sikkerhedsdatasæt (se pkt. 4.4). Størstedelen af hændelserne opstod i de første 8 uger af behandlingen, og der var ingen klar sammenhæng med dosis.

I det samlede datasæt over patienter, der blev behandlet med retigabin, blev der rapporteret om konfusion hos 9 % af patienterne, hallucinationer hos 2 % af patienterne og psykotiske forstyrrelser hos 1 % af patienterne (se pkt. 4.4). Størstedelen af bivirkningerne opstod i de første 8 uger af behandlingen, og der var kun en klar sammenhæng med dosis i forbindelse med konfusion.

Bivirkningsdata fra kliniske studier viste en hyppighed på 3,6 % pr. patientår for bivirkningen misfarvning af negle, læber, hud og/eller slimhinder. Den kumulative frekvens for en sådan bivirkning efter 1 år, 2 år, 3 år, 4 år og 5 års eksponering er henholdsvis ca. 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % og 16,7 %.

Omkring 30-40 % af de personer i de kliniske forsøg, som blev behandlet med retigabin, og som fik foretaget hudundersøgelse og/eller oftamologisk undersøgelse, havde misfarvning af negle, læber, hud og/eller slimhinder eller ikke-retinale pigmentforandringer i øjnene, og ca. 15-30 % af de personer i de kliniske forsøg, som blev behandlet med retigabin, og som fik foretaget en oftamologisk undersøgelse, havde retinale pigmentforandringer. Derudover er der identificeret tilfælde af erhvervet maculopati af vitelliformtypen, både i kliniske studier og som spontane indberetninger.

Data fra ældre patienter indikerer, at de har højere risiko for at opleve bivirkninger i centralnervesystemet, herunder somnolens, amnesi, abnormal koordination, vertigo, tremor, balanceforstyrrelser, påvirket hukommelse og gangforstyrrelse.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Der er begrænset erfaring med overdosering af retigabin.

I kliniske studier er der rapporteret om overdoseringer med retigabin-doser på over 2.500 mg/dag. Ud over de bivirkninger, der er set ved administration af terapeutiske doser, omfattede symptomerne på overdosering af retigabin agitation, aggressiv adfærd og irritabilitet. Der blev ikke rapporteret nogen følger.

I et studie hos frivillige forsøgspersoner opstod der hjerterytmie (hjertestop/asystoli eller ventrikulær takykardi) hos 2 forsøgspersoner inden for 3 timer efter administration af en enkelt dosis retigabin på 900 mg. Arytmierne forsvandt spontant, og begge frivillige forsøgspersoner kom sig uden følger.

Behandling

I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten får en passende understøttende behandling, som klinisk indiceret, herunder overvågning med ekg-optagelser. Yderligere behandling skal ske i henhold til Giftlinjens anbefalinger.

Det er vist, at hæmodialyse reducerer plasmakoncentrationerne af retigabin og NAMR med omkring 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX21.

Virkningsmekanisme

Kaliumkanaler er én af flere spændingsstyrede ionkanaler, der findes i neuronale celler, og de er vigtige determinanter af neuronal aktivitet. *In vitro*-studier indikerer, at retigabin primært virker ved at åbne neuronale kaliumkanaler af typen KCNQ2 [Kv7.2] og KCNQ3 [Kv7.3]. Dette stabiliserer membranens hvilepotentiale, og kontrollerer neuronets sub-threshold excitabilitet, så initiering af epileptiforme aktionspotentialer forhindres. Mutationer i KCNQ-kanalerne ligger til grund for flere arvelige forstyrrelser hos mennesker, herunder epilepsi (KCNQ2 og KCNQ3). Mekanismen for retigabins virkning på kaliumkanaler er veldokumenteret, mens andre af retigabins mekanismer, som eventuelt kan have en antiepileptisk effekt endnu ikke er fuldt belyst.

I en række epilepsimodeller hævede retigabin tærsklen for induktion af anfald fremkaldt af maksimalt elektrochok, pentylenetetrazol, picrotoxin og N-methyl-D-aspartat (NMDA). Retigabin viste også hæmmende egenskaber i flere kindling-modeller, for eksempel i den fuldt kindlede tilstand og i nogle tilfælde under udviklingen af kindling. Derudover forhindrede retigabin effektivt status epilepticus-anfald hos gnavere med cobolt-inducerede epileptogene læsioner og hæmmede toniske anfald i ekstensorer hos genetisk disponerede mus. Relevansen af disse modeller for epilepsi hos mennesker kendes imidlertid ikke.

Farmakodynamisk virkning

Hos rotter forlængede retigabin sovetiden induceret af thiopentalnatrium fra ca. 4 min til 53 min, og den propofol-inducerede sovetid fra ca. 8 min til 12 min. Der var ingen effekt på sovetiden induceret af halothan og methohexitalnatrium. Retigabin kan øge varigheden af anæstesi induceret af visse anæstetika (f.eks. thiopentalnatrium).

Klinisk virkning af tillægsbehandling med retigabin ved partielle anfald

Der er udført tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenter-studier, som omfattede 1.239 voksne patienter, med henblik på at vurdere virkningen af retigabin som tillægsbehandling ved partielle anfald med eller uden sekundær generalisering. Alle inkluderede patienter skulle have haft anfald, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med 1 til 3 samtidigt administrerede antiepileptika. Over 75 % af alle patienterne var i samtidig behandling med ≥ 2 antiepileptika. Patienterne havde på tværs af alle studierne haft epilepsi i gennemsnitligt 22 år og en medianfrekvens af anfald ved baseline på 8-12 pr. 28 dage. Patienterne blev randomiseret til placebo eller doser af retigabin på 600, 900 eller 1.200 mg/dag (se tabel 1). Patienterne skulle have ≥ 4 partielle anfald pr. 28 dage i løbet af en baselineperiode på 8 uger. Patienterne måtte ikke være anfaldsfri i ≥ 21 dage. Vedligeholdelsesfasen varede 8 eller 12 uger.

De primære effekt endepunkter var:

- den procentvise ændring i den samlede frekvens af partielle anfald i løbet af 28 dage fra baseline til den dobbeltblindede fase (titrerings- og vedligeholdelsesfasen kombineret) i alle tre studier
- respondentraten (defineret som procentdel af patienter med en reduktion på ≥ 50 % i den samlede frekvens af partielle anfald i løbet af 28 dage) fra baseline til vedligeholdelsesfasen (kun studie 301 og 302).

Retigabin var effektiv som tillægsbehandling hos voksne med partielle anfald i tre kliniske studier (tabel 1). Retigabin var statistisk signifikant bedre end placebo, ved dosis på 600 mg/dag (ét studie), 900 mg/dag (to studier) og 1.200 mg/dag (to studier).

Studierne var ikke designet med det formål at vurdere specifikke kombinationer af antiepileptika. Virkningen og sikkerheden af retigabin taget sammen med antiepileptika, som mindre ofte blev anvendt som baggrundsbehandling i de kliniske studier, herunder levetiracetam, er derfor ikke blevet påvist med sikkerhed.

Tabel 1 Oversigt over procentvise ændringer i den samlede frekvens af partielle anfald i løbet af 28 dage og respondentrater

Studie (n = population i dobbeltblindet fase, n = population i vedligeholdelsesfase)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1.200 mg/dag
Studie 205 (n=396, n=303)				
Samlet frekvens af partielle anfald (median), ændring i %	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Respondentrater (sekundært endepunkt)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305, n=256)				
Samlet frekvens af partielle anfald (median), ændring i %	-18 %	~	~	44 %*
Respondentrater	23 %	~	~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Samlet frekvens af partielle anfald (median), ændring i %	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Respondentrater	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statistisk signifikant, $p \leq 0,05$.

~ Dosis ikke undersøgt.

I åbne forlængelser af de tre placebokontrollerede studier blev den vedvarende virkning bibeholdt over en evalueringsperiode på mindst 12 måneder (365 patienter).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Trobalt hos pædiatriske patienter i alderen fra 0 til under 2 år med Lennox-Gastaut-syndrom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Trobalt hos pædiatriske patienter i alderen fra 2 til under 18 år med Lennox-Gastaut-syndrom og hos pædiatriske patienter i alderen fra 0 til under 18 år med partielle anfald (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter både enkelt-doser og gentagne doser administreret oralt absorberes retigabin hurtigt med median-værdier af t_{max} generelt på mellem 0,5 og 2 timer. Den absolutte biotilgængelighed af oralt administreret retigabin i forhold til intravenøs dosering er ca. 60 %.

Administration af retigabin sammen med et måltid med et højt fedtindhold resulterede ikke i ændring i det samlede omfang af absorption af retigabin, men med reducerede between-subject variability i C_{max} (23 %) sammenlignet med fastende tilstand (41 %) og medførte en stigning i C_{max} (38 %). Fødepåvirkning af C_{max} under sædvanlige kliniske forhold anses ikke for at være klinisk relevant. Trobalt kan derfor tages med eller uden mad.

Distribution

Retigabin er ca. 80 % bundet til plasmaprotein over koncentrationsintervallet fra 0,1 til 2 µg/ml. Retigabins fordelingsvolumen ved steady state er 2 til 3 l/kg efter intravenøs dosering.

Biotransformation

Retigabin metaboliseres i udtalt grad hos mennesker. En væsentlig del af retigabin-dosis omdannes til inaktive N-glucuronider. Retigabin metaboliseres desuden til en N-acetyl-metabolit (NAMR), som også efterfølgende glucuroniseres. NAMR har antiepileptisk aktivitet, men er mindre potent end retigabin i dyremodeller af epilepsi.

Der er ingen tegn på en hepatisk oxidativ metabolisering af retigabin eller NAMR forårsaget af cytochrom P450-enzymet. Derfor er det ikke sandsynligt, at samtidig administration med hæmmere eller induktorer af cytochrom P450-enzymet har indflydelse på farmakokinetikken af retigabin eller NAMR.

In vitro-studier, hvor der blev anvendt humane levermikrosomer, viste, at retigabin havde et lille eller intet potentiale til at hæmme de primære cytochrom P450-isoenzymet (herunder CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 og CYP 3A4/5). Derudover inducerede retigabin og NAMR ikke CYP 1A2 eller CYP 3A4/5 i humane primære hepatocytter. Derfor er det usandsynligt, at retigabin vil påvirke farmakokinetikken af substrater af de primære cytochrom P450-isoenzymet gennem hæmnings- eller induktionsmekanismer.

Elimination

Retigabin elimineres gennem en kombination af hepatisk metabolisering og renal udskillelse. I alt ca. 84 % af dosis genfindes i urinen, herunder N-acetyl-metabolitten (18 %), N-glucuronider af det aktive stof og af N-acetyl-metabolitten (24 %) eller uomdannet aktivt stof (36 %). Kun 14 % af retigabin-dosis udskilles i fæces. Retigabin har en plasmahalveringstid på ca. 6-10 timer. Den totale clearance af retigabin fra plasma efter intravenøs dosering er typisk 0,4-0,6 l/kg.

Linearitet

Farmakokinetikken for retigabin er essentielt lineær over enkeltdosis-intervallet fra 25 til 600 mg hos raske frivillige forsøgspersoner og op til 1.200 mg daglig hos patienter med epilepsi, og der er ingen uventet akkumulation efter gentagen administration.

Særlige patientpopulationer

Nedsat nyrefunktion

I et studie med enkeltdoser blev AUC for retigabin øget med ca. 30 % hos frivillige forsøgspersoner med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på 50-80 ml/min), og med ca. 100 % hos frivillige forsøgspersoner med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min), i forhold til hos raske frivillige forsøgspersoner. Justering af dosis af Trobalt anbefales hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion, mens der ikke anbefales dosisjustering hos patienter med let nedsat nyrefunktion (Se pkt. 4.2).

I et studie med enkeltdoser hos frivillige raske forsøgspersoner og personer med nyresygdom i slutstadiet blev AUC for retigabin øget med ca. 100 % hos personer med nyresygdom i slutstadiet i forhold til hos raske frivillige forsøgspersoner.

I et andet studie med enkeltdoser hos personer med nyresygdom i slutstadiet, der fik vedvarende hæmodialyse (n=8), resulterede initiering af dialyse ca. fire timer efter en enkelt dosis retigabin (100 mg) i en gennemsnitlig reduktion af retigabins plasmakonzentration på 52 % fra starten til slutningen af dialysen. Det procentvise fald i plasmakonzentrationen under dialyse var fra 34 % til 60 % med undtagelse af en person, der havde 17 % reduktion.

Nedsat leverfunktion

I et studie med enkeltdoser var der ingen klinisk signifikante effekter på AUC for retigabin hos frivillige forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på 5 til 6). AUC for retigabin blev øget med ca. 50 % hos frivillige forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på 7 til 9) og med ca. 100 % hos frivillige forsøgspersoner med svært nedsat

leverfunktion (Child-Pugh-score > 9) i forhold til hos raske frivillige forsøgspersoner. Det anbefales at justere dosis af Trobalt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Legemsvægt

I en populationsfarmakokinetisk analyse steg clearance for retigabin med stigende kropsoverfladeareal. Denne stigning anses imidlertid ikke for at have klinisk betydning, og da retigabin titreres i henhold til den enkelte patients respons og tolerance, er det ikke nødvendigt at foretage dosisjusteringer på grundlag af legemsvægten.

Ældre (65 år og derover)

I et studie med enkeltdoser blev retigabin elimineret langsommere af raske ældre frivillige forsøgspersoner (66-82 år) end af raske unge voksne frivillige forsøgspersoner, hvilket resulterede i en større AUC (ca. 40-50 %) og en længere terminal halveringstid (30 %) (se pkt. 4.2).

Køn

Resultaterne af et studie med enkeltdoser viste, at $C_{\max}$ for retigabin hos unge voksne frivillige forsøgspersoner var ca. 65 % højere hos kvinder end hos mænd, og hos ældre frivillige forsøgspersoner (66-82 år) var $C_{\max}$ for retigabin ca. 75 % højere hos kvinder end hos mænd. Når $C_{\max}$ blev normaliseret for vægt, var værdierne ca. 30 % højere hos unge kvinder end hos mænd og 40 % højere hos ældre kvinder end hos mænd. Der var dog ingen klar forskel i den vægt-normaliserede clearance mellem kønnene, og da retigabin titreres i henhold til den enkelte patients respons og tolerance, er det ikke nødvendigt at foretage dosisjusteringer på grundlag af kønnet.

Etnisk tilhørsforhold

Det blev i en post hoc-analyse på tværs af flere studier hos raske frivillige forsøgspersoner påvist, at der var en reduktion på 20 % i clearance for retigabin hos raske sorte frivillige forsøgspersoner i forhold til hos raske kaukasiske frivillige forsøgspersoner. Denne virkning anses dog ikke for at være klinisk signifikant, og derfor anbefales der ingen dosisjustering af Trobalt.

Pædiatrisk population

Retigabins farmakokinetik for retigabin er ikke undersøgt hos børn under 12 år.

Et åbent, multidosis, farmakokinetisk sikkerheds- og tolerabilitetsstudie hos fem forsøgspersoner i alderen fra 12 år til under 18 år med partielle epileptiske anfald påviste, at retigabins farmakokinetik hos unge var sammenlignelig med farmakokinetikken hos voksne. Retigabins virkning og sikkerhed er imidlertid ikke klarlagt hos unge.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Maksimumsdosis- og toksicitetsstudier med gentagne doser var begrænsede af retigabins udtalte farmakologiske virkninger (herunder ataksi, hypokinesi og tremor). Ved dosisniveauer, hvor ingen effekt har kunnet observeres, var eksponeringen hos dyr i disse studier generelt lavere end den eksponering, der ses hos mennesker ved de anbefalede kliniske doser.

Der blev observeret udspiling af galdeblæren i studier af hunde, men der blev ikke set kolestase eller andre tegn på dysfunktion af galdeblæren, og udstrømningsvolumenet af galde var uændret. Udspilingen af galdeblæren hos hunden resulterede i fokal sammenpresning af leveren. Klinisk blev der ikke set tegn på dysfunktion af galdeblæren.

Nonkliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra studier af genotoksicitets- og karcinogenicitetspotentiale.

Reproduktionstoksikologi

Retigabin havde ingen effekt på fertiliteten eller den generelle reproduktionsevne.

Hos rotter passerede retigabin og/eller dets metabolitter placenta, hvilket resulterede i vævskoncentrationer, der var af samme størrelsesorden hos moderdyrene og i fostrene.

Der blev ikke observeret teratogenicitet efter administration af retigabin til drægtige dyr i perioden med organogenese. I et studie, hvor den peri- og postnatale udvikling hos rotter blev undersøgt, blev retigabin forbundet med en øget perinatal mortalitet efter administration i drægtighedsperioden. Derudover var der en forsinket udvikling af afkommets startle response. Disse fund blev åbenlyst ved lavere eksponeringsniveau end dem, der blev opnået ved de anbefalede kliniske doser og var forbundet med maternal toksicitet (herunder ataksi, hypokinesi, tremor og reduceret øgning af kropsvægten). Den maternale toksicitet interfererede med højere dosering hos moderdyrene og doseringerne kan derfor ikke bruges som sikkerhedsmarginer i forbindelse med evalueringen af reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Croscarmellosenatrium
Hypromellose
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose.

Filmovertæk

400 mg tabletter:

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Talcum (E553b)
Indigocarmin aluminiumpigment (E132)
Carmin (E120)
Lecithin (soja)
Xanthangummi.

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevarings-til

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

400 mg tabletter:

Uigennemsigtig PVC-PVDC-aluminiumsfolieblister. Pakning indeholder 84 filmovertrukne tabletter; multipakning indeholder 168 (2 x 84) filmovertrukne tabletter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/681/011, EU/1/11/681/012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. marts 2011

Dato for seneste fornyelse: 14. januar 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Glaxo Wellcome S.A.

Avda Extremadura 3

Aranda de Duero

E-09400 Burgos

Spanien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)

Kravene for indsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel er fastsat på listen over EU-referencedatoer (EURD list) i artikel 10/c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og efterfølgende opdateringer, offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Medlemslandene skal sammen med indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale detaljerne omkring det endelige undervisningsmateriale inden markedsføring af produktet samt efter ændringer i de væsentlige elementer af undervisningsmaterialet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen i forbindelse med markedsføring samt efter markedsføring sikre at der udleveres en informationspakke til alle neurologer, øjenlæger og andre sundhedsfaglige personer (efter nationale krav). Informationspakken skal indeholde følgende:

- Produktresumé

- Ordineringsvejledning til lægen. Når det er relevant, skal uddannelsesmaterialer inkludere et følgebrev, der fremhæver de vigtigste ændringer. Vejledningen skal indeholde følgende centrale punkter:
 - Nødvendigheden af at informere patienterne om, at Trobalt kan forårsage eller forværre symptomer på urinretention eller manglende evne til at påbegynde vandladning.
 - Nødvendigheden af at informere patienterne om bivirkninger relateret til QT-forlængelse
 - At der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af Trobalt hos patienter med hjertesygdom eller patienter, der samtidig tager lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet.
 - Nødvendigheden af at informere patienterne om, at Trobalt kan forårsage forvirring, hallucinationer og psykotiske forstyrrelser og om, at det er nødvendigt at følge dosistitreringen for at minimere disse risici;
 - Nødvendigheden af at informere patienterne om, at Trobalt kan forårsage pigmentforandringer i øjenvævet, herunder nethinden, og også i huden, læberne og eller neglene samt en særlig form for makulær abnormalitet med udslag af vitelliform maculopati;
 - Nødvendigheden af omfattende oftalmologiske undersøgelser, inklusive visuel skarphed, spaltelampeundersøgelse og udvidet fundus fotografering og makulær optisk koherens-tomografi (OCT) scan ved behandlingsstart og mindst hver 6. måned herefter, så længe behandlingen er i gang. Hvis der opdages pigmentforandringer i nethinden, vitelliform maculopati eller synsforandringer, må behandling med Trobalt kun fortsættes efter en grundig reevaluering af fordele og risici. Hvis behandlingen fortsættes, skal patienten monitoreres tættere.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 50 mg filmovertukne tabletter
retigabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 50 mg retigabin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PÅKNINGSSTØRRELSE)**

21 filmovertukne tabletter
84 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/681/001
EU/1/11/681/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

trobalt 50 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 50 mg filmovertrukne tabletter
retigabin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glaxo Group Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 100 mg filmovertukne tabletter
retigabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg retigabin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PÅKNINGSSTØRRELSE)**

21 filmovertukne tabletter
84 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/681/004
EU/1/11/681/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

trobalt 100 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 100 mg filmovertrukne tabletter
retigabin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glaxo Group Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 200 mg filmovertrukne tabletter
retigabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg retigabin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKINGSSTØRRELSE)**

84 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/681/007

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

trobalt 200 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 200 mg filmovertrukne tabletter
retigabin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glaxo Group Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 300 mg filmovertrukne tabletter
retigabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg retigabin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKUNGSSTØRRELSE)**

84 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/681/009

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

trobalt 300 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 300 mg filmovertrukne tabletter
retigabin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glaxo Group Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 400 mg filmovertrukne tabletter
retigabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 400 mg retigabin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKINGSSTØRRELSE)**

84 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/681/011

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

trobalt 400 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 400 mg filmovertrukne tabletter
retigabin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glaxo Group Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ETIKET (MED BLÅ BOKS – KUN MULTIPAKNING)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 200 mg filmovertrukne tabletter
retigabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg retigabin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 168 (2 pakninger a 84) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO****9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/681/008

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ETIKET (MED BLÅ BOKS – KUN MULTIPAKNING)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 300 mg filmovertrukne tabletter
retigabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg retigabin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 168 (2 pakninger a 84) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO****9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/681/010

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ETIKET (VEDLIGEHOEDELPSPAKNING MED BLÅ BOKS – KUN MULTIPAKNING)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trobalt 400 mg filmovertrukne tabletter
retigabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 400 mg retigabin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 168 (2 pakninger a 84) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/681/012

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

MELLEMLIGGENDE KARTON (VEDLIGEHODELSESPAKNING UDEN BLÅ BOKS – KUN MULTIPAKNING)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trobalt 200 mg filmovertrukne tabletter
retigabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg retigabin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PÅKNINGSSTØRRELSE)

84 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning, kan ikke sælges enkeltvis

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/681/008

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

trobalt 200 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

MELLEMLIGGENDE KARTON (UDEN BLÅ BOKS – KUN MULTIPAKNING)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trobalt 300 mg filmovertrukne tabletter
retigabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg retigabin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKUNGSSTØRRELSE)

84 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning, kan ikke sælges enkeltvis

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/681/010

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

trobalt 300 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

MELLEMLIGGENDE KARTON (VEDLIGEHODELSESPAKNING UDEN BLÅ BOKS – KUN MULTIPAKNING)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trobalt 400 mg filmovertrukne tabletter
retigabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 400 mg retigabin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PÅKNINGSSTØRRELSE)

84 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning, kan ikke sælges enkeltvis

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/681/012

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

trobalt 400 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Trobalt 50 mg filmoovertrukne tabletter
Trobalt 100 mg filmoovertrukne tabletter
Trobalt 200 mg filmoovertrukne tabletter
Trobalt 300 mg filmoovertrukne tabletter
Trobalt 400 mg filmoovertrukne tabletter
Retigabin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Trobalt
3. Sådan skal du tage Trobalt
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Trobalt indeholder det aktive stof retigabin. Trobalt tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes *antiepileptika*. Det fungerer ved at nedsætte den hjerneaktivitet, der forårsager epileptiske anfald (krampeanfald).

Trobalt anvendes til behandling af anfald, der påvirker én del af hjernen (partielle anfald), der evt. kan udvides til større områder i begge sider af hjernen (sekundær generalisering). Det anvendes sammen med andre antiepileptiske lægemidler til behandling af voksne, der fortsat oplever anfald og hvor andre kombinationer af antiepileptisk medicin ikke har tilstrækkelig virkning.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Trobalt

Tag ikke Trobalt

- hvis du er allergisk over for retigabin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Trobalt (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Trobalt:

- hvis du er 65 år eller derover
- hvis du har nyre- eller leverproblemer.

Fortæl det til lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Lægen kan beslutte at give dig en mindre dosis.

Hold øje med alvorlige symptomer

Trobalt kan give alvorlige bivirkninger, herunder manglende evne til at lade vandet (*urinretention*) og psykiske problemer. Du skal holde øje med bestemte symptomer, mens du tager Trobalt, for at nedsætte risikoen for problemer. Se '*Hold øje med alvorlige symptomer*' under punkt 4.

Misfarvning af hud, negle, læber og øjne samt øjensygdom forårsaget af ændring i nethindens centrum (maculopati)

Misfarvning af dele af øjet, herunder nethinden (i den bageste del af øjet) har været rapporteret hos personer, der har taget Trobalt i flere år (se punkt 4).

Øjensygdomme forårsaget af ændringer i nethindens centrum (maculopati) har været set hos personer, der tager Trobalt (se punkt 4).

Lægen vil anbefale, at du får lavet en øjenundersøgelse, inden behandlingen startes.

Øjenundersøgelsen skal gentages mindst hvert halve år, så længe du tager Trobalt. Behandlingen stoppes, hvis der opstår problemer, medmindre der ikke findes en anden passende behandling. Lægen vil holde tættere øje med dig, hvis behandlingen med Trobalt fortsættes.

Fortæl lægen, hvis du oplever synsforandringer, mens du er i behandling med Trobalt.

En blågrå misfarvning af huden, læberne eller neglene er også set hos personer, der har taget Trobalt i flere år (se punkt 4). Dette kan i nogle tilfælde forekomme sammen med misfarvning af dele af øjet.

Hvis du bemærker sådanne forandringer, mens du tager medicinen, skal du tale med lægen.

Lægen vil sammen med dig beslutte, om behandlingen med Trobalt skal stoppes.

Hjertelidelser

Trobalt kan påvirke hjerterytmen. Der er større risiko for dette.

- hvis du tager anden medicin
- hvis du har problemer med hjertet
- hvis du har et lavt niveau af kalium (*hypokaliæmi*) eller magnesium (*hypomagnesiæmi*) i blodet
- hvis du er 65 år eller derover.

Fortæl det til lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du bemærker usædvanlige ændringer i dine hjerteslag (f.eks. at hjertet slår for hurtigt eller for langsomt). Det kan være, at det er nødvendigt for dig at komme til ekstra kontrol (herunder elektrokardiogram (ekg), som er en undersøgelse, der registrerer dit hjertes elektriske aktivitet) mens du tager Trobalt.

Tanker om at skade dig selv eller begå selvmord

Et lille antal personer, der er blevet behandlet med antiepileptika, som f.eks. Trobalt, har haft tanker om at skade sig selv eller begå selvmord. Hvis du på noget tidspunkt oplever sådanne tanker:

Søg omgående lægehjælp.

Hvis du skal have taget en blod- eller urinprøve

Trobalt kan påvirke resultaterne af enkelte undersøgelser. Hvis du skal have taget en blod- eller urinprøve:

Fortæl den person, der bestiller prøven, at du tager Trobalt.

Børn og unge

Trobalt er ikke anbefalet til børn under 18 år. Sikkerheden og virkningen er endnu ikke kendt i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Trobalt

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Trobalt kan påvirke virkningen af visse bedøvelsesmidler (f.eks. thiopentalnatrium). Hvis du skal opereres under fuld bedøvelse:

Fortæl det til lægen, at du tager Trobalt, og sig det i god tid i forvejen.

Brug af Trobalt sammen med alkohol

Hvis du drikker alkohol, mens du er i behandling med Trobalt, kan du få sløret syn. Vær ekstra forsigtig, indtil du ved, hvordan Trobalt sammen med indtagelse af alkohol påvirker dig.

Graviditet og amning

Der er ingen information omkring sikkerheden af Trobalt hos gravide kvinder. Derfor er Trobalt ikke anbefalet under graviditet. Du skal anvende sikker prævention, for at undgå at blive gravid, mens du er i behandling med Trobalt.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Du må ikke stoppe behandlingen uden først at have talt med lægen. Din læge vil afveje dine fordele ved behandling med Trobalt under graviditet op imod risici for barnet.

Det vides ikke, om det aktive stof i Trobalt kan gå over i modermælken. Tal med lægen om amning og behandling med Trobalt. Din læge vil afveje dine fordele ved behandling med Trobalt under amning op imod risici for barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Trobalt kan gøre dig svimmel eller døsig og kan give dobbeltsyn eller sløret syn.

Lad være med at føre motorkøretøj eller arbejde med maskiner, før du ved, hvordan Trobalt påvirker dig.

Tal med lægen om, hvordan din epilepsi påvirker din evne til at føre motorkøretøj og arbejde med maskiner.

3. Sådan skal du tage Trobalt

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Så meget skal du tage

Den maksimale startdosis af Trobalt er 100 mg 3 gange daglig (dosis på i alt 300 mg om dagen).

Lægen kan gradvist tilpasse din dosis over nogle få uger, så dine anfald bliver bedre kontrolleret, og bivirkningerne holdes på et minimum. Der må højst tages en dosis på 400 mg 3 gange daglig (en dosis på i alt 1.200 mg om dagen). Hvis du er over 65 år, vil du normalt blive givet en lavere startdosis og din læge kan sætte din maksimale dosis ned til 900 mg om dagen.

Hvis du har nyre- eller leverproblemer, kan lægen give dig en lavere dosis af Trobalt.

Du må ikke tage mere Trobalt, end lægen har foreskrevet. Det kan tage nogle få uger at finde frem til den rigtige dosis af Trobalt til dig.

Sådan skal du bruge Trobalt

Trobalt er til oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele. Tabletterne må ikke tygges, knuses eller brækkes over. Trobalt kan tages med eller uden mad.

Hvis du har taget for meget Trobalt

Hvis du har taget for mange Trobalt tabletter, kan du have større risiko for at opleve bivirkninger eller nogle af disse symptomer:

- ophidselse, aggressivitet eller irritabilitet
- påvirket hjerterytme.

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere Trobalt, end lægen har foreskrevet. Tag pakningen med, hvis det er muligt.

Hvis du har glemt at tage Trobalt

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Herefter skal der gå mindst 3 timer, før du tager den næste dosis.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Du må ikke holde op med at tage Trobalt uden rådgivning

Du skal tage Trobalt i så lang tid, som lægen foreskriver. Du må ikke afbryde behandlingen, medmindre du har aftalt det med lægen.

Hvis du holder op med at tage Trobalt

Hvis du pludselig holder op med at tage Trobalt, kan dine anfald vende tilbage eller blive værre. Du må ikke nedsætte dine doser, medmindre lægen beder dig om det. Hvis du skal stoppe med at tage Trobalt, er det vigtigt, at dosis nedsættes gradvist over mindst 3 uger.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hold øje med alvorlige symptomer

Misfarvning af dele af øjet, herunder nethinden (i den bageste del af øjet): dette kan være meget almindeligt hos personer, der har taget Trobalt i flere år.

Øjensygdomme, forårsaget af ændringer i nethindens centrum (maculopati): dette kan være almindeligt hos personer, der tager Trobalt. Du kan blive opmærksom på sløret centralt syn og have problemer med at læse eller genkende ansigtet. Først er dit syn måske ikke påvirket af disse ændringer, men over tid kan dit syn forværres.

I nogle tilfælde kan ændringer i øjets pigment blive bedre, efter du stopper med at tage Trobalt.

Lægen vil anbefale, at du får lavet en øjenundersøgelse, før behandlingen startes. Øjenundersøgelsen skal gentages mindst hvert halve år, så længe du tager Trobalt. Behandlingen stoppes, hvis der opstår problemer, medmindre der ikke findes en anden passende behandling. Lægen vil holde tættere øje med dig, hvis behandlingen med Trobalt fortsættes.

Blågrå misfarvning af hud, læber eller negle: dette er meget almindeligt hos personer, der har taget Trobalt i flere år. Dette kan i nogle tilfælde forekomme sammen med misfarvning af dele af øjet. Lægen vil sammen med dig beslutte, om behandlingen med Trobalt skal stoppes.

Vandladningsproblemer

Disse er almindelige hos personer, der tager Trobalt, og kan medføre, at det slet ikke er muligt at lade vandet. Dette sker oftest i løbet af de første få måneders behandling med Trobalt. Symptomerne omfatter:

- smerter ved vandladning (*dysuri*)
 - besvær med at påbegynde vandladningen
 - manglende evne til at lade vandet (*urinretention*).
- Fortæl det straks til lægen, hvis du får et eller flere af disse symptomer.

Psykiske problemer

Disse er almindelige hos personer, der tager Trobalt, og forekommer oftest i løbet af de første få måneders behandling. Symptomerne omfatter:

- forvirring
 - psykotiske tilstande (svære psykiske problemer)
 - hallucinationer (ser eller hører ting, der ikke findes).
- Fortæl det hurtigst muligt til lægen, hvis du får et eller flere af disse symptomer. Lægen kan beslutte, at Trobalt ikke er velegnet til dig.

Meget almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer:

- svimmelhed
- døsighed
- manglende energi.

Almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer:

- blod i urinen, urin med unormal farve
- desorientering, angst
- hukommelsesproblemer (*amnesi*)
- besvær med at læse, skrive eller sige, hvad du mener, eller problemer med at forstå ord
- manglende opmærksomhed
- manglende koordination, snurrende fornemmelse i hovedet (*vertigo*), balanceforstyrrelser, gangbesvær
- rystelser/tremor, pludselige muskelsammentrækninger (*myoclonus*)
- prikken eller følelseløshed i hænderne eller fødderne
- dobbeltsyn eller sløret syn
- forstoppelse, kvalme, fordøjelsesbesvær, mundtørhed
- vægtøgning, nedsat appetit
- hævelse af underbenene og fødderne
- følelse af svaghed eller generel utilpashed
- ændringer i leverfunktionen, hvilket kan ses ved blodprøver.

Ikke almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer:

- langsomme muskelbevægelser eller nedsat muskelbevægelighed
- synkebesvær
- udslæt
- udtalt svedtendens
- nyresten.

Ældre

Hvis du er 65 år eller ældre, kan du have større risiko end yngre personer for at få følgende symptomer:

- døsighed
- hukommelsesproblemer
- balanceforstyrrelser, manglende koordination, snurrende fornemmelse i hovedet (*vertigo*), gangbesvær
- rystelser/tremor.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Trobalt indeholder

Aktivt stof: retigabin. Hver tablet indeholder 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg eller 400 mg retigabin. Øvrige indholdsstoffer: croscarmellose, hypromellose, magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose, polyvinylalkohol, titandioxid (E171), talcum (E553b), lecithin (soja) og xanthangummi.

50 mg og 400 mg tabletter indeholder også indigocarmin aluminiumpigment (E132) og carmin (E120).

100 mg og 300 mg tabletter indeholder også indigocarmin aluminiumpigment (E132) og gult jernoxid (E172).

200 mg tabletter indeholder også gult jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Trobalt 50 mg filmovertrukne tabletter er lilla, runde og mærket "RTG 50" på den ene side. Hver pakning indeholder 21 eller 84 filmovertrukne tabletter.

Trobalt 100 mg filmovertrukne tabletter er grønne, runde og mærket "RTG 100" på den ene side. Hver pakning indeholder 21 eller 84 filmovertrukne tabletter.

Trobalt 200 mg filmovertrukne tabletter er gule, aflange og mærket "RTG-200" på den ene side. Hver pakning indeholder 84 eller 2 x 84 filmovertrukne tabletter.

Trobalt 300 mg filmovertrukne tabletter er grønne, aflange og mærket "RTG-300" på den ene side. Hver pakning indeholder 84 eller 2 x 84 filmovertrukne tabletter.

Trobalt 400 mg filmovertrukne tabletter er lilla, aflange og mærket "RTG-400" på den ene side. Hver pakning indeholder 84 eller 2 x 84 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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
fram@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

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

Slovenská republika

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

ANNEX IV

BEGRUNDELSE FOR EN YDERLIGERE FORLÆNGELSE

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BEGRUNDELSE FOR EN YDERLIGERE FORLÆNGELSE

Baseret på data, der er blevet tilgængeligt efter godkendelse af den initiale markedsføringstilladelse, vurderer CHMP at benefit-risk balancen for Trobalt fortsat er positiv, men at sikkerhedsprofilen skal monitoreres nøje af følgende årsager:

Øjensygdomme er set ved brug af Trobalt, herunder pigmentændringer i retina. Usikkerheden omkring betydningen af denne risiko for patienterne vedbliver, da der er risiko for funktionelle abnormaliteter forbundet med retinopati, herunder mulig alvorlig synsnedsættelse.

Baseret på sikkerhedsprofilen for Trobalt, konkluderer CHMP at MAH skal indsende en yderligere ansøgning om forlængelse om 5 år.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret