

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Trobalt 50 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af retigabíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Fjólubláar, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur 5,6 mm, merktar „RTG 50“ á annaru hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Trobalt er ætlað sem viðbótarmeðferð við hlutaflogum, með eða án síðkominna alfloga, hjá fullorðnum 18 ára og eldri með flogaveiki, þegar viðeigandi samsetningar með öðrum lyfjum hafa ekki reynst fullnægjandi eða hafa ekki þolast vel.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammta af Trobalt verður að hækna smám saman í samræmi við svörun hvers sjúklings, til að ná kjörjafnvægi á milli verkunar og þols.

Við upphaf meðferðar er heildardagsskammturinn að hámarki 300 mg (100 mg þrisvar á dag). Síðan er heildardagsskammturinn hækkaður um að hámarki 150 mg á viku, í samræmi við svörun og þol hvers sjúklings. Vænta má að virkur viðhaldsskammtur sé á milli 600 mg/dag og 1.200 mg/dag.

Heildarviðhaldsskammtur er að hámarki 1.200 mg/dag. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun skammta hærra en 1.200 mg/dag.

Ef sjúklingur gleymir einum skammti eða fleiri er mælt með að hann taki einn skammt um leið og hann man eftir því.

Eftir að skammtur sem gleymdist er tekinn skulu líða minnst 3 klst. þar til næsti skammtur er tekinn og síðan skal halda áfram samkvæmt venjulegri meðferðaráætlun.

Þegar notkun Trobalt er hætt þarf að minnka skammtinn smám saman á minnst 3 vikum (sjá kafla 4.4).

Aldraðir (65 ára og eldri)

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun retigabíns hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Mælt er með lækun upphafs- og viðhaldsskammta af Trobalt hjá öldruðum sjúklingum. Heildardagsskammtur í upphafi er 150 mg/dag og meðan á skammtaaðlögun stendur skal auka

heildardagsskammtinn um að hámarki 150 mg á viku í samræmi við svörun og þol einstakra sjúklinga. Ekki er mælt með stærri skömmtum en 900 mg/dag (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Retigabín og umbrotsefni þess hverfa aðallega á brott með útskilnaði um nýru.

Engin þörf er á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50 til 80 ml/mín.; sjá kafla 5.2).

Mælt er með 50% lækkun á upphafs- og viðhaldsskammti af Trobalt hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.; sjá kafla 5.2). Heildardagsskammtur í upphafi er 150 mg og ráðlagt er að hækka heildardagsskammtinn um 50 mg á viku meðan á skammtaaðlögun stendur, að hámarksheildarskammti, 600 mg/dag.

Sjúklingar með nýrnabilun á lokastigi sem eru í blóðskilun skulu taka dagsskammtana hjá eins og venjulega daginn sem skilunin fer fram. Auk þess er mælt með stökum viðbótarskammti strax að skilun lokinni. Ef gegnumbrotsflog koma fram við lok blóðskilunar má íhuga annan viðbótarskammt í upphafi næstu skilunarlotu.

Skert lifrastarfsemi

Engin þörf er á skammtalækkun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi (5 til 6 á Child-Pugh-kvarða; sjá kafla 5.2).

Mælt er með 50% lækkun á upphafs- og viðhaldsskammti af Trobalt, hjá sjúklingum með miðlungsmikla til mikla skerðingu á lifrastarfsemi (≥ 7 á Child-Pugh-kvarða; sjá kafla 5.2). Heildardagsskammtur í upphafi eru 150 mg og ráðlagt er að hækka heildardagsskammtinn um 50 mg á viku meðan á skammtaaðlögun stendur, að hámarksheildarskammti, 600 mg/dag.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun retigabíns hjá börnum yngri en 18 ára (sjá kafla 5.2). Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Trobalt er ætlað til inatöku. Töflurnar verður að taka í þremur aðskildum skömmtum dag hvern. Töflurnar skal gleypa heilar og ekki tyggja, mylja eða skipta þeim.

Trobalt má taka með eða án fæðu (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Augu

Greint hefur verið frá litbreytingum (upplitun) í augnvef, þ.m.t. sjónhimnu, í klínískum langtímarannsóknum með retigabíni, stundum en ekki alltaf í tengslum við litbreytingar í húð, vörum eða nöglum (sjá hér fyrir neðan og kafla 4.8). Hjá sumum hefur verið tilkynnt um að litabreytingar sjónhimnu hafi gengið til baka eftir að notkun retigabíns var hætt. Langtímaafleiðingar þessa eru enn ekki þekktar en í sumum tilvikum hefur einnig verið greint frá sjónskerðingu.

Auk þess hafa ýmis afbrigði sjónudepilskvilla komið fram sem einkennast af margbreytilegri hrörnun í augnbótum (vitelliform maculopathy) (sjá kafla 4.8) og greinst hafa með augnsneiðmynd með ljósi (optical coherence tomography; OCT). Aukin tíðni margbreytilegrar hrömunar í augnbótum sem og áhrif á hlutverk sjónu, sjónudepils og áhrif á sjón eru ekki þekkt. Tilkynnt hefur verið um óeðlilega sjón (þrengingu sjónsviðs, tap á miðlægri næmni (central sensitivity) og minni sjónskerpu).

Gera á nákvæma augnrannsókn hjá öllum sjúklingum í upphafi og á minnst 6 mánaða fresti m.a. á sjónskerpu, skoðun með raufarlampa (slit-lamp), augnspeglun (dilated fundus photography) og sjónudepilsneiðmynd. Ef litbreytingar í sjónhimnu, margbreytileg hrörnun í augnbótum eða breytingar á sjón koma fram skal meðferð með Trobalt einungis haldið áfram eftir vandlegt endurmat á hlutfalli ávinnings og áhættu. Ef meðferð er haldið áfram skal hafa nánara eftirlit með sjúklingnum.

Húð

Greint hefur verið frá litbreytingum (upplitun) í húð, vörum eða nöglum, í klínískum langtímarannsóknum með retigabíni, stundum en ekki alltaf í tengslum við litbreytingar í augnhvef (sjá hér fyrir ofan og kafla 4.8). Hjá þeim sjúklingum, sem þróa með sér þessar breytingar, skal meðferð með Trobalt einungis haldið áfram eftir vandlegt endurmat á hlutfalli ávinnings og áhættu.

Þvagteppa

Greint var frá þvagteppu, þvaglátstregðu eða seinkun á þvaglátum í klínískum samanburðarrannsóknum með retigabíni, yfirleitt á fyrstu 8 vikum meðferðar (sjá kafla 4.8). Gæta verður varúðar við notkun Trobalt hjá sjúklingum sem hætt er við þvagteppu og mælt er með því að sjúklingar fái ráðleggingar varðandi hugsanlega hættu á þessum aukaverkunum.

QT-bil

Rannsókn á hjartaleiðni hjá heilbrigðum sjálfboðalöðum hefur sýnt að retigabín, í skömmtum sem hækkaðir hafa verið smám saman að 1.200 mg/dag, hafði áhrif til lengingar á QT-bili. Innan 3 klukkustunda frá gjöf kom fram 6,7 ms (efri mörk 95% einhliða öryggismarka 12,6 ms) meðalaukning á QT-bili, leiðréttu m.t.t. einstaklinga (QTcI). Gæta skal varúðar þegar Trobalt er ávísað með lyfjum sem vitað er að lengja QT-bil og hjá sjúklingum með þekkta lengingu á QT-bili, hjartabilun, þykkun slegils, blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun og hjá sjúklingum sem eru að hefja meðferð og eru 65 ára eða eldri.

Hjá þessum sjúklingum er mælt með því að hjartalínurit sé tekið áður en meðferð með Trobalt er hafin og hjá þeim sem eru með leiðrétt QT-bil > 440 ms í upphafi skal taka hjartalínurit þegar viðhaldsskammti er náð.

Geðræn vandamál

Greint var frá þvaglástandi, geðrofskvillum og ofskynjunum, í klínískum samanburðarrannsóknum með retigabíni (sjá kafla 4.8). Þessi áhrif komu almennt fram á fyrstu 8 vikum meðferðar og leiddu oft til þess að meðferð var hætt hjá sjúklingum sem urðu fyrir áhrifum. Mælt er með því að sjúklingar fái ráðleggingar varðandi hugsanlega hættu á þessum aukaverkunum.

Sjálfsvígshætta

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshegðun hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með flogaveikilyfjum í tengslum við nokkrar ábendingar. Safngreining á slembuðum rannsóknum á flogaveikilyfjum, í samanburði við lyfleysu, sýndi einnig örlítið aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshegðun. Ekki er vitað hvað veldur þessari hættu og fyrirbyggjandi upplýsingar útiloka ekki hugsanlega aukna áhættu í tengslum við notkun retigabíns.

Því skal fylgjast með sjúklingum m.t.t. einkenna um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshæðun og viðeigandi meðferð íhuguð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) skal ráðlagt að leita ráða hjá lækni ef fram koma einkenni um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshæðun.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Aukin hætta getur verið á aukaverkunum í miðtaugakerfi, þvagteppu og gáttatífi, hjá öldruðum sjúklingum. Gæta þarf varúðar við notkun Trobalt hjá þessum hópi og mælt er með lækkun upphafs- og viðhaldsskammta (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Fráhvarfsflog

Meðferð með Trobalt verður að hætta smám saman til að lágmarka hættuna á fráhvarfsflogum. Mælt er með að skammtar af Trobalt séu minnkaðir á tímabili sem er a.m.k. 3 vikur, nema að hætta þurfi skyndilega af öryggisástæðum (sjá kafla 4.2).

Rannsóknaniðurstöður

Sýnt hefur verið fram á að retigabín truflar klínískar mælingar á bílírúbíni í sermi og þvagi sem getur valdið óeðlilega háum niðurstöðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Önnur flogaveikilyf

Niðurstöður *in vitro* benda til lítillar hættu á milliverkun við önnur flogaveikilyf (sjá kafla 5.2). Hætta á milliverkunum var því metin á grundvelli heildargreiningar á klínískum rannsóknum og þótt það sé ekki talið eins áreiðanlegt og sjálfstæðar klínískar rannsóknir á milliverkunum, styðja niðurstöðurnar þær upplýsingar sem fyrir liggja *in vitro*.

Samkvæmt þessari heildargreiningu á upplýsingum, hafði retigabín ekki áhrif af klínískri þýðingu á lágmarkspéttni fyrir eftirtalin flogaveikilyf í plasma:

- karbamazepín, klóbazam, klónazepam, gabapentín, lamótrigín, levetíracetam, oxkarbazepín, fenóbarbital, fenýtóín, pregabalín, tópiramat, valpróat, zónisamíð.

Að auki, samkvæmt heildargreiningu á niðurstöðum, höfðu eftirtalin flogaveikilyf ekki áhrif af klínískri þýðingu á lyfjahvörf retigabíns:

- lamótrigín, levetíracetam, oxkarbazepín, tópiramat, valpróat.

Þessi greining sýndi heldur engin klínískt mikilvæg áhrif af völdum örvanna (fenýtóíns, karbamazepíns og fenóbarbitals) á úthreinsun retigabíns.

Upplýsingar frá takmörkuðum fjölda sjúklinga, við stöðuga þéttni, í minni 2. stigs rannsóknum, bentu hins vegar til að:

- fenýtóín geti minnkað útsetningu fyrir retigabíni um 35% í líkamanum
- karbamazepín geti minnkað útsetningu fyrir retigabíni um 33% í líkamanum.

Milliverkun við dígoxín

Niðurstöður úr rannsókn *in vitro* sýndu að N-asetýlumbrotsefni retigabíns (NAMR) hindraði P-glýkópróteinmiðlaðan flutning dígoxíns á þéttniháðan hátt.

Samkvæmt rannsókn, sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, leiddi notkun retigabíns í ráðlögðum skömmtum (600 – 1200 mg/dag) til minni háttar (8 – 18%) aukningar á AUC fyrir dígoxín, eftir stakan skammt af dígoxíni til inntöku. Aukningin virtist ekki háð skammtinum af retigabíni og er

ekki talin hafa klínísku þýðingu. Engin marktæk breyting varð á C_{max} fyrir dígoxín. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir dígoxín.

Milliverkun við svæfingalyf

Trobalt getur aukið lengd svæfingar af völdum sumra svæfingalyfja (t.d. tíópentalnátríums; sjá kafla 5.1).

Milliverkun við áfengi

Gjöf etanóls (1,0 g/kg) samhliða retigabíni (200 mg) jók þokusýn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Mælt er með að sjúklingar séu upplýstir um hugsanleg áhrif á sjón ef þeir taka Trobalt með áfengi.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Við retigabínskammta allt að 750 mg /dag hafði retigabín engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf estrógenþáttarins (etinýlestradíóls) eða prógestógenþáttarins (noretindróns) í getnaðarvarnarpillunni. Enn fremur hafði lágskammta, samsett getnaðarvarnarpillan engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf retigabíns.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Áhætta tengd flogaveikilyfjum almennt

Konum á barneignaraldri skal veita sérfræðiráðgjöf. Þegar kona ráðgerir að verða barnshafandi skal endurskoða þörfina fyrir flogaveikilyfjameðferð. Hjá konum í meðferð við flogaveiki skal forðast að hætta skyndilega flogaveikilyfjameðferð þar sem það getur leitt til gegnumbrotsfloga, sem geta haft alvarlegar afleiðingar fyrir móður og hið ófædda barn.

Hættan á fæðingargöllum er 2 til 3 sinnum meiri hjá afkvæmum mæðra sem meðhöndlaðar eru með flogaveikilyfjum, í samanburði við u.þ.b. 3% tíðni sem almennt má búast við. Þeir gallar sem oftast hefur verið greint frá eru skarð í vör, gallar í hjarta- og æðakerfi og gallar í taugapípu. Meðferð með fleiri en einu flogaveikilyfi er tengd meiri hættu á fæðingargöllum en þegar aðeins eitt lyf er notað og því skal alltaf nota meðferð með aðeins einu lyfi ef mögulegt er.

Áhætta tengd Trobalt

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um notkun retigabíns hjá barnshafandi konum. Dýrarannsóknir eru ekki fullnægjandi hvað varðar eiturverkanir á æxlun vegna þess að plasmabéttni sem náðist í þessum rannsóknum var undir þeirri þéttni sem næst hjá mönnum við ráðlagða skammta (sjá kafla 5.3). Í þroskarannsókn á rottum, þar sem mæðurnar höfðu fengið retigabín á meðgöngunni, kom fram seinkun á þroska viðbragða við óvæntu hljóði (auditory startle response) hjá afkvæmunum (sjá kafla 5.3). Klínísk þýðing þessarar niðurstöðu er ekki þekkt.

Notkun Trobalt er ekki ráðlögð á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort retigabín skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt útskilnað retigabíns og/eða umbrotsefna þess í mjólk. Taka skal ákvörðun um hvort halda eigi áfram/hætta brjóstagjöf eða halda áfram/hætta meðferð með Trobalt að teknu tilliti til ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð með Trobalt fyrir konuna.

Frjósemi

Í dýrarannsóknunum komu ekki fram nein áhrif tengd meðferð með retigabíni á frjósemi. Plasmabéttni sem náðist í þessum rannsóknum var hins vegar undir þeirri þéttni sem næst hjá mönnum við ráðlagða skammta (sjá kafla 5.3).

Ekki hefur verið sýnt fram á áhrif retigabíns á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint var frá aukaverkunum, svo sem sundli, svefnhöfga, tvísýni og þokusýn, í klínískum samanburðarrannsóknum, einkum við skammtaaðlögun (sjá kafla 4.8). Mælt er með að sjúklingar séu upplýstir um hættuna á slíkum aukaverkunum í upphafi meðferðar og við hverja skammtahækkun og að þeim sé ráðlagt að aka ekki eða stjórna vélum fyrr en komið hefur í ljós hvaða áhrif Trobalt hefur á þá.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í safni upplýsinga um öryggi, úr þremur fjölsetra, slembuðum, tvíblindum, rannsóknum með samanburði við lyfleysu, voru aukaverkanir almennt vægar til miðlungsstærðar og var oftast greint frá þeim á fyrstu 8 vikum meðferðar. Sundl, svefnhöfgi, ruglástand, málstol, óeðlileg samhæfing, skjálfti, jafnvægistruflun, minnisskerðing, truflanir á göngulagi, þokusýn og hægðatregða virtust skammtaháð.

Aukaverkanir sem oftast voru tilgreindar sem ástæða þess að meðferð var hætt voru sundl, svefnhöfgi, þreyta og ruglástand.

Tafla með aukaverkunum

Eftirfarandi skilgreiningar hafa verið notaðar við töðnflokkun aukaverkana:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan koma fyrir ($< 1/10.000$)

Innan töðnflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Efnaskipti og næring		Þyngdaraukning Aukin matarlyst	
Geðræn vandamál		Ruglástand Geðrofskvillar Ofskynjanir Áttavilla Kvíði	
Taugakerfi	Sundl Svefnhöfgi	Minnisleysi Málstol Óeðlileg samhæfing Svimi Náladofi Skjálfti Jafnvægistruflun	Vanhreyfni

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
		Minnisskerðing Málglop Tormæli Athyglisbrestur Truflun á göngulagi Vöðvarykkjakrampi	
Augu	Litbreytingar (upplitun) í augnvef, þ.m.t. sjónhimnu, hafa komið fram eftir nokkurra ára meðferð. Í sumum tilvikum hefur einnig verið greint frá sjónskerðingu.	Tvísýni Þokusýn Áunnin margbreytileg hrörnun í augnbotnum (vitelliform maculopathy)	
Meltingarfæri		Ógleði Hægðatregða Meltingartruflanir Munnþurrkur	Kynningartregða
Lifur og gall		Hækkuð lifrarpróf	
Húð og undirhúð	Blá-grá upplitun á nöglum, vörum og/eða húð hefur komið fram, yfirleitt við hærri skammta og eftir nokkurra ára meðferð.		Húðútbrot Ofsviti
Nýru og þvagfæri		Þvaglátstregða Seinkuð þvaglát Blóð í þvagi Óeðlilegur litur á þvagi	Þvagteppa Nýrnasteinakvilli
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Máttleysi Lasleiki Bjúgur á útlimum	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint var frá aukaverkunum tengdum þvaglátstruflunum, þ.m.t. þvagteppu, hjá 5% sjúklinga sem fengu meðferð með retigabíni, í safni upplýsinga um aukaverkanir (sjá kafla 4.4). Meirihluti tilvika kom fram á fyrstu 8 vikum meðferðar og þau virtust ekki vera skammtaháð.

Greint var frá ruglástandi hjá 9% sjúklinga í upplýsingasafninu, ofskynjunum hjá 2% sjúklinga og geðrofskvillum hjá 1% sjúklinga sem fengu meðferð með retigabíni (sjá kafla 4.4). Meirihluti aukaverkana kom fram á fyrstu 8 vikum meðferðar og aðeins ruglástand virtist vera skammtaháð.

Samkvæmt upplýsingum um aukaverkanir hjá þátttakendum í klínískum rannsóknum reyndist tíðni upplitarar á nöglum, vörum, húð og/eða slímhúð vera 3,6% fyrir hvert sjúklingaár útsetningar. Uppsöfnuð tíðni aukaverkunar eftir útsetningu í 1 ár var u.þ.b 1%, 1,8% eftir 2 ár, 4,4% eftir 3 ár, 10,2% eftir 4 ár og 16,7% eftir 5 ár.

U.þ.b. 30-40% þátttakenda í klínískum rannsóknum, sem fengu meðferð með retigabíni og gengust undir rannsókn á húð og/eða augum, reyndust hafa upplitun á nögglum, vörum, húð og/eða slímhúð eða upplitun í augum utan sjónhimnu og u.þ.b. 15-30% þátttakenda í klínískum rannsóknum, sem fengu meðferð með retigabíni og gengust undir augnrannsókn, reyndust vera með upplitun í sjónhimnu. Auk þess hafa verið greind áunnin tilvik sem líkjast margbreytilegri hrörnun í augnbotnum (vitelliform-type maculopathy) sem hefur verið tilkynnt um bæði í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu.

Niðurstöður frá öldruðum sjúklingum benda til þess að þeir séu líklegri til að fá ákveðnar aukaverkanir á miðtaugakerfi þ.m.t. svefnhöfga, minnisleysi, óeðlilega samhæfingu hreyfinga, svima, skjálfta, jafnvægistruflun, minnisskerðingu og truflun á göngulagi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Takmörkuð reynsla er af ofskömmtnun með retigabíni.

Meðan á klínískum rannsóknum stóð var greint frá ofskömmtnun með retigabíni, umfram 2.500 mg/dag. Til viðbótar við aukaverkanir sem komu fram við ráðlagða skammta, voru einkenni ofskömmtnunar með retigabíni m.a. æsingur, árásarþirni og þirringur. Ekki var greint frá neinum afleiðingum.

Í rannsókn hjá sjálfboðaliðum komu hjartsláttartruflanir (hjartastopp/samdráttarleysi í hjarta eða sleglahraðtaktur) fram hjá tveimur einstaklingum innan 3 klst. frá því að þeir fengu stakan 900 mg skammt af retigabíni. Hjartsláttartruflanir gengu sjálfkrafa til baka og báðir sjálfboðaliðar náðu sér án afleiðinga.

Meðferð

Ef ofskömmtnun á sér stað er mælt með að sjúklingurinn fái viðeigandi stuðningsmeðferð samkvæmt klínískum einkennum þ.m.t. eftirlit með hjartalínuriti. Frekari meðferð skal vera í samræmi við ráðleggingar eitruðar miðstöðvar, þar sem hún er til staðar.

Blóðskilun hefur reynst lækka þéttni retigabíns og NAMR í plasma um u.þ.b. 50%.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf, ATC-flokkur: N03AX21.

Verkunarháttur

Kalíumgöng eru ein tegund spennuháðra jónaganga í taugafrumum og eru mikilvæg við ákvörðun á virkni í taugafrumum. Rannsóknir *in vitro* benda til að retigabín hafi aðallega áhrif með því að opna kalíumgöng (KCNQ2 [Kv7.2] og KCNQ3 [Kv7.3]) í taugafrumum. Þetta kemur jafnvægi á hvíldarspennu himnunnar og heldur raförvun í taugafrumum undir þröskuldi, sem hindrar að

boðspenna fyrir flogavirkni náist. Stökkbreytingar í KCNQ-göngum liggja að baki ýmsum meðfæddum kvillum hjá mönnum, þ.m.t. flogaveiki (KCNQ2 og 3). Verkunarhætti retigabíns á kalíumgöng hefur verið lýst vel, hins vegar hafa aðrir verkunarhættir, sem geta haft áhrif á verkun retigabíns gegn flogaveiki, ekki verið að fullu skýrðir.

Í röð flogalíkana hækkaði retigabín þröskuld fyrir framkomu floga, sem framkölldu voru með hámarksrafstuði, fentýlentetrazóli, píkrótoxíni og N-metýl-D-aspartati (NMDA). Retigabín sýndi einnig hindrandi eiginleika í ýmsum framköllunarlíkönum, t.d. í fullörvuðu ástandi og í sumum tilvikum meðan enn var verið að auka áreitið. Auk þess var retigabín virkt við að koma í veg fyrir síflog hjá nagdýrum með flogavaldandi vefjaskemmdir af völdum kóbalts og hindraði þankrampa (tonic extensor seizures) hjá músum sem voru erfðafræðilega næmar. Þýðing þessara líkana gagnvart flogaveiki hjá mönnum er hins vegar ekki þekkt.

Lyfhrif

Retigabín lengdi svefntíma hjá rottum, sem framkallaður var með tíópentalnatríum, úr u.þ.b. 4 mín. í 53 mín. og svefntíma framkallaðan með própófóli úr u.þ.b. 8 mín. í 12 mín. Engin áhrif komu fram á svefntíma framkallaðan með halótani og natríummetóhexitali. Retigabín getur aukið lengd svæfingar af völdum sumra svæfingalyfja (t.d. tíópentalnatríums).

Klínísk virkni viðbótarmeðferðar með retigabíni við hlutflogum

Þrjár fjölsetra, slembaðar, tvíblindar rannsóknir með samanburði við lyfleysu, hjá samtals 1.239 fullorðnum sjúklingum, hafa verið gerðar til að meta virkni retigabíns í viðbótarmeðferð gegn hlutflogum, með eða án síðkominna alfloga. Allir sjúklingar skrðu til þátttöku áttu að hafa fengið flog sem ekki náðist viðunandi stjórnun á með 1 til 3 flogaveikilyfjum samhliða og meira en 75% allra sjúklinga voru að taka ≥ 2 flogaveikilyf samhliða. Í öllum rannsóknum höfðu sjúklingar verið með flogaveiki í að meðaltali 22 ár og miðgildi grunntíðni floga var á bilinu frá 8 til 12 á 28 dögum. Sjúklingum var slembiraðað á lyfleysu eða retigabín 600, 900 eða 1.200 mg/dag (sjá töflu 1). Á 8 vikna upphafstímabili þurftu sjúklingar að fá ≥ 4 hlutflog á 28 dögum. Sjúklingar máttu ekki vera án floga í ≥ 21 dag. Lengd viðhaldstímabils var 8 til 12 vikur.

Meginendapunktur verkunar voru:

- hlutfallsleg breyting á tíðni hlutfloga á 28 dögum frá upphafi að tvíblinda tímabilinu (skammtaæðlögunar- og viðhaldstímabil sameinuð) í öllum þremur rannsóknum
- svörunartíðni (skilgreind sem hlutfall sjúklinga með $\geq 50\%$ lækkun á heildartíðni hlutfloga á 28 dögum) frá upphafi að viðhaldstímabili (aðeins rannsóknir 301 og 302).

Retigabín var virkt sem viðbótarmeðferð hjá fullorðnum með hlutflog í þremur klínískum rannsóknum (tafla 1). Retigabín hafði tölfræðilega marktæka yfirburði miðað við lyfleysu í skömmtunum 600 mg/dag (ein rannsókn), 900 mg/dag (tvær rannsóknir og 1.200 mg/dag (tvær rannsóknir).

Rannsóknirnar voru ekki hannaðar til að meta ákveðnar samsetningar flogaveikilyfja. Þar af leiðandi hefur ekki að fullu verið sýnt fram á öryggi og verkun retigabíns, við notkun samhliða flogaveikilyfjum, m.a. levetírasetami, sem sjaldan voru notuð sem grunnmeðferð í klínísku rannsóknunum.

Tafla 1: Samantekt yfir hlutfallslegar breytingar á heildartíðni hlutafloga og svörunartíðni á 28 daga tímabili

Rannsókn (n=fjöldi á tvíblindu tímabili; n=fjöldi á viðhaldstímabili)	Lyfleysa	Retigabín		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1.200 mg/dag
Rannsókn 205 (n=396; n=303)				
Heildartíðni hlutafloga (miðgildi) % breyting	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Svörunartíðni (annar endapunktur)	26%	28%	41%	41%*
Rannsókn 301 (n=305; n=256)				
Heildartíðni hlutafloga (miðgildi) % breyting	-18%	~	~	-44%*
Svörunartíðni	23%	~	~	56%*
Rannsókn 302 (n=538; n=471)				
Heildartíðni hlutafloga (miðgildi) % breyting	-16%	-28%*	-48%*	~
Svörunartíðni	19%	39%*	47%*	~

* Tölfræðilega marktækt, $p \leq 0.05$

~ Skammtur ekki rannsakaður

Í opnu framhaldi af rannsóknunum þremur, með samanburði við lyfleysu, hélst verkunin við yfir matstímabilið, sem var að lágmarki 12 mánuðir (365 sjúklingar).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Trobalt hjá börnum á aldrinum 0 til yngri en 2 ára með Lennox Gastaut-heilkenni (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Trobalt hjá börnum á aldrinum 2 til yngri en 18 ára með Lennox Gastaut-heilkenni og hjá börnum á aldrinum 0 til yngri en 18 ára með hlutaflog (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Bæði eftir gjöf staks skammts og endurtekinna skammta til inntöku, er retigabín frásogað hratt, með miðgildi t_{max} yfirleitt á milli 0,5 og 2 klst. Heildaraðgengi retigabíns eftir inntöku, samanborið við skammt gefinn í bláæð, er um 60%.

Gjöf retigabíns með fituríkri máltíð breytti ekki heildarumfangi frásogs retigabíns en fæða minnkaði breytileika í C_{max} (23%) á milli einstaklinga, í samanburði við gjöf á fastandi maga (41%) og olli hækkun í C_{max} (38%). Undir venjulegum klínískum kringumstæðum er ekki gert ráð fyrir að áhrif fæðu á C_{max} hafi klíníska þýðingu. Trobalt má því taka með eða án fæðu.

Dreifing

Á þéttibilinu 0,1 til 2 míkróg/ml eru um 80% retigabíns bundin plasmapróteinum. Dreifingarrúmmál retigabíns við jafnvægi er 2 til 3 l/kg eftir gjöf í bláæð.

Umbrot

Retigabíns er að verulegu leyti umbotið hjá mönnum. Stórum hluta retigabínsskammts er breytt í óvirk N-glúkúróníð. Retigabín er einnig umbrotið í N-asetýlumbrotsefni (NAMR) sem tengist síðan einnig

glúkúróníðum. NAMR hefur virkni gegn flogaveiki en er ekki eins öflugt og retigabín í flogalíkönunum hjá dýrum.

Engar vísbendingar eru um oxunarumbrot retigabíns eða NAMR í lifur fyrir tilstilli cytókróm-P450-ensíma. Því er ekki líklegt að samhliða gjöf hemla eða örva á cytókróm-P450-ensím hafi áhrif á lyfjahvörf retigabíns eða NAMR.

Rannsóknir *in vitro* með lifrarfrymisögnum úr mönnum sýndu litla eða enga eiginleika retigabíns til að hindra helstu cytókróm-P450-ísóensímmin (þ.m.t. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4/5). Auk þess örvuðu retigabín og NAMR ekki CYP1A2 eða CYP3A4/5 í lifrarfrumum (primary hepatocytes) hjá mönnum. Því er ekki líklegt að retigabín hafi hindrandi eða örvandi áhrif á lyfjahvörf hvarfefna helstu cytókróm-P450-ísóensímanna.

Brotthvarf

Brotthvarf retigabíns verður fyrir tilstilli bæði umbrota í lifur og útskilnaðar um nýru. Aftur endurheimtast um 84% af skammtinum í þvagi, þ.m.t. N-asetýlumbrotsefnið (18%), N-glúkúróníð virka efnisins og N-asetýlumbrotsefnisins (24%) og virka efnið óbreytt (36%). Aðeins 4% af retigabíni eru skilin út í hægðum. Helmingunartími retigabíns í plasma er um 6 til 10 klukkustundir. Heildarúthreinsun retigabíns úr plasma eftir gjöf í bláæð er yfirleitt 0,4 til 0,6 l/st./kg.

Línuleg tengsl

Lyfjahvörf retigabíns eru nánast línuleg yfir skammtabilið 25 til 600 mg fyrir staka skammta hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum og allt að 1.200 mg/dag hjá sjúklingum með flogaveiki og engin óvænt uppsöfnun varð í kjölfar endurtekinna skammta.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn á stökum skömmtum jókst AUC fyrir retigabín um u.þ.b. 30% hjá sjálfbóðaliðum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50 til 80 ml/mín.) og um u.þ.b. 100% hjá sjálfbóðaliðum með miðlungs- til verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.), samanborið við heilbrigða sjálfbóðaliða. Mælt er með aðlögun skammta af Trobalt hjá sjúklingum með miðlungs- til verulega skerta nýrnastarfsemi, en ekki er mælt með neinni aðlögun skammta af Trobalt hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Í rannsókn með stökum skömmtum hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum og einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, jókst AUC fyrir retigabín um u.þ.b. 100% hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi miðað við heilbrigða sjálfbóðaliða.

Í annarri rannsókn með stökum skömmtum, hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem fengu langvarandi blóðskilun (n = 8), leiddi skilun sem hófst u.þ.b. 4 klst. eftir gjöf staks skammta af retigabín (100 mg), til lækkunar á þéttni retigabíns í plasma um 52% að miðgildi, frá upphafi til loka skilunar. Flutfallsleg lækkun á þéttni í plasma meðan á skilun stóð var á bilinu 34% til 60%, nema hjá einum einstaklingi þar sem lækkunin var 17%.

Skert lifrarstarfsemi

Í rannsókn á stökum skömmtum komu ekki fram klínískt marktæk áhrif á AUC fyrir retigabín hjá sjálfbóðaliðum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (5 til 6 á Child-Pugh-kvarða). AUC fyrir retigabín hækkaði um u.þ.b. 50% hjá sjálfbóðaliðum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi (7 til 9 á Child-Pugh-kvarða) og um u.þ.b. 100% hjá sjálfbóðaliðum með verulega skerta lifrarstarfsemi (> 9 á Child-Pugh-kvarða), miðað við heilbrigða sjálfbóðaliða. Mælt er með aðlögun á Trobalt skammtinum hjá sjúklingum með miðlungs- eða verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Líkamsþyngd

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, jókst úthreinsun retigabíns með auknu yfirborðsflatarmáli líkamans. Aukningin er hins vegar ekki talin hafa klínísku þýðingu og þar sem retigabínsskammtar eru aðlagðir samkvæmt svörun og þoli einstakra sjúklinga er ekki þörf á skammtaaðlögun á grundvelli líkamsþyngdar.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Í rannsókn á stökum skömmtum var brotthvarf retigabíns hægara hjá heilbrigðum öldruðum sjálfboðaliðum (66 til 82 ára að aldri) miðað við heilbrigða unga fullorðna sjálfboðaliða, sem leiddi til hærri AUC (u.þ.b. 40 til 50%) og lengri lokahelmingunartíma (30%) (sjá kafla 4.2).

Kyn

Niðurstöður úr rannsókn á stökum skömmtum sýndu að hjá ungum fullorðnum sjálfboðaliðum var C_{max} fyrir retigabín u.þ.b. 65% hærri hjá konum en körlum og hjá öldruðum sjálfboðaliðum (66 til 82 ára) var C_{max} u.þ.b. 75% hærri hjá konum samanborið við karla. Þegar C_{max} var leiðrétt m.t.t. þyngdar, voru gildin u.þ.b. 30% hærri hjá ungum konum en körlum og 40% hærri hjá öldruðum konum en körlum. Hins vegar var enginn greinanlegur munur milli kynja á úthreinsun leiðrétt m.t.t. þyngdar og þar sem retigabínsskammtar eru aðlagðir samkvæmt svörun og þoli einstakra sjúklinga er ekki þörf á skammtaaðlögun á grundvelli kyns.

Kynþáttur

Greining á mörgum rannsóknum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi 20% skerðingu á úthreinsun retigabíns hjá heilbrigðum svörtum sjálfboðaliðum samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða af hvítum kynþætti. Þessi áhrif eru hins vegar ekki talin hafa klínísku þýðingu og því ekki mælt með skammtaaðlögun fyrir Trobalt.

Börn

Lyfjahvörf retigabíns hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 12 ára.

Opin rannsókn með endurteknum skömmtum, á lyfjahvörfum, öryggi og þoli, hjá 5 þátttakendum á aldrinum 12 til 18 ára með staðbundin hlutaflo, sýndi að lyfjahvörf retigabíns hjá unglingum eru í samræmi við lyfjahvörf retigabíns hjá fullorðnum. Hins vegar hafa verkun og öryggi retigabíns ekki verið ákvörðuð hjá unglingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hámarksskammtar við rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta takmörkuðust af ýktum lyfjafræðilegum áhrifum retigabíns (þ.m.t. hreyfiglöpum, vanhreyfni og skjálfta). Útsetningin hjá dýrum þegar engin áhrif komu fram var almennt minni en næst hjá mönnum við ráðlagða klínísku skammta.

Þensla í gallblöðru kom fram í rannsóknum hjá hundum en engar vísbendingar voru um gallteppu eða önnur einkenni um starfstruflun í gallblöðru og rúmmál gallflæðis var óbreytt. Þensla í gallblöðru hjá hundum leiddi til staðbundinnar samþjöppunar lifrar. Engar klínískar vísbendingar um starfstruflun í gallblöðru komu fram.

Aðrar upplýsingar en klínískar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á eiturverkunum á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eiturverkanir á æxlun

Retigabín hafði engin áhrif á frjósemi eða æxlunargetu almennt.

Retigabín og/eða umbrotsefni þess fóru yfir fylgju hjá rottum og náði þéttni í vefjum sem var svipuð hjá mæðrum og fósturum.

Engar vísbendingar voru um vansköpunarvaldandi áhrif eftir gjöf retigabíns hjá ungafullum dýrum á líffæramyndunarskeiði. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir got hjá rottum var retigabín tengt aukinni

dánartíðni eftir got í kjölfar notkunar á meðgöngu. Auk þess kom fram seinkun á þroska viðbragða við óvæntu hljóði (auditory startle response). Þessar niðurstöður sáust við útsetningu hjá mæðrum sem var minni en fæst við ráðlagða skammta við klíniska notkun og þeim fylgdu eiturverkanir hjá mæðrum (þ.m.t. hreyfiglöp, vanhreyfni, skjálfti og skert aukning líkamsþyngdar). Eiturverkanir hjá mæðrunum komu í veg fyrir gjöf stærri skammta hjá þeim og þar með að hægt væri að draga ályktanir um öryggismörk við meðferð hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Natríumkroskarmellósi
Hýprómellósi
Magnesíumsterat
Örkristallaður sellulósi.

Filmuhúð

50 mg töflur:
Pólvínýlalkóhól
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Álindígókarmín (E132)
Karmín (E120)
Lesítín (SOY)
Xantangúmmí

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Geymsla og innihald

50 mg töflur:
Ógegsæjar PVC-PVDC-álþynnur. Pakkningar innihalda 21 eða 84 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. mars 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. janúar 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Trobalt 100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af retigabíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Grænar, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur 7,1 mm, merktar „RTG 100“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Trobalt er ætlað sem viðbótarmeðferð við hlutaflogum, með eða án síðkominna alfloga, hjá fullorðnum 18 ára og eldri með flogaveiki, þegar viðeigandi samsetningar með öðrum lyfjum hafa ekki reynst fullnægjandi eða hafa ekki þolast vel.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammta af Trobalt verður að hækna smám saman í samræmi við svörun hvers sjúklings, til að ná kjörjafnvægi á milli verkunar og þols.

Við upphaf meðferðar er heildardagsskammturinn að hámarki 300 mg (100 mg þrisvar á dag). Síðan er heildardagsskammturinn hækkaður um að hámarki 150 mg á viku, í samræmi við svörun og þol hvers sjúklings. Vænta má að virkur viðhaldsskammtur sé á milli 600 mg/dag og 1.200 mg/dag.

Heildarviðhaldsskammtur er að hámarki 1.200 mg/dag. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun skammta hærra en 1.200 mg/dag.

Ef sjúklingur gleymir einum skammti eða fleiri er mælt með að hann taki einn skammt um leið og hann man eftir því.

Eftir að skammtur sem gleymdist er tekinn skulu líða minnst 3 klst. þar til næsti skammtur er tekinn og síðan skal halda áfram samkvæmt venjulegri meðferðaráætlun.

Þegar notkun Trobalt er hætt þarf að minnka skammtinn smám saman á minnst 3 vikum (sjá kafla 4.4).

Aldraðir (65 ára og eldri)

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun retigabíns hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Mælt er með lækun upphafs- og viðhaldsskammta af Trobalt hjá öldruðum sjúklingum. Heildardagsskammtur í upphafi er 150 mg/dag og meðan á skammtaaðlögun stendur skal auka

heildardagsskammtinn um að hámarki 150 mg á viku í samræmi við svörun og þol einstakra sjúklinga. Ekki er mælt með stærri skömmtum en 900 mg/dag (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Retigabín og umbrotsefni þess hverfa aðallega á brott með útskilnaði um nýru.

Engin þörf er á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50 til 80 ml/mín.; sjá kafla 5.2).

Mælt er með 50% lækkun á upphafs- og viðhaldsskammti af Trobalt hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.; sjá kafla 5.2). Heildardagsskammtur í upphafi er 150 mg og ráðlagt er að hækka heildardagsskammtinn um 50 mg á viku meðan á skammtaaðlögun stendur, að hámarksheildarskammti, 600 mg/dag.

Sjúklingar með nýrnabilun á lokastigi sem eru í blóðskilun skulu taka dagsskammtana hjá eins og venjulega daginn sem skilunin fer fram. Auk þess er mælt með stökum viðbótarskammti strax að skilun lokinni. Ef gegnumbrotsflog koma fram við lok blóðskilunar má íhuga annan viðbótarskammt í upphafi næstu skilunarlotu.

Skert lifrastarfsemi

Engin þörf er á skammtalækkun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi (5 til 6 á Child-Pugh-kvarða; sjá kafla 5.2).

Mælt er með 50% lækkun á upphafs- og viðhaldsskammti af Trobalt, hjá sjúklingum með miðlungsmikla til mikla skerðingu á lifrastarfsemi (≥ 7 á Child-Pugh-kvarða; sjá kafla 5.2). Heildardagsskammtur í upphafi eru 150 mg og ráðlagt er að hækka heildardagsskammtinn um 50 mg á viku meðan á skammtaaðlögun stendur, að hámarksheildarskammti, 600 mg/dag.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verki retigabíns hjá börnum yngri en 18 ára (sjá kafla 5.2). Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahlöf eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þessa.

Lyfjagjöf

Trobalt er ætlað til inntöku. Töflurnar verður að taka í þremur aðskildum skömmtum dag hvern. Töflurnar skal gleypa heilar og ekki tyggja, mylja eða skipta þeim.

Trobalt má taka með eða án fæðu (sjá kafla 5.2).

4.3 Fróbendingar

Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Augu

Greint hefur verið frá litbreytingum (upplitun) í augnvef, þ.m.t. sjónhimnu, í klínískum langtímarannsóknum með retigabíni, stundum en ekki alltaf í tengslum við litbreytingar í húð, vörum eða nöglum (sjá hér fyrir neðan og kafla 4.8). Hjá sumum hefur verið tilkynnt um að litabreytingar sjónhimnu hafi gengið til baka eftir að notkun retigabíns var hætt. Langtímaafleiðingar þessa eru enn ekki þekktar en í sumum tilvikum hefur einnig verið greint frá sjónskerðingu.

Auk þess hafa ýmis afbrigði sjónudepilskvilla komið fram sem einkennast af margbreytilegri hrörnun í augnbótum (vitelliform maculopathy) (sjá kafla 4.8) og greinst hafa með augnsneiðmynd með ljósi (optical coherence tomography; OCT). Aukin tíðni margbreytilegrar hrömunar í augnbótum sem og áhrif á hlutverk sjónu, sjónudepils og áhrif á sjón eru ekki þekkt. Tilkynnt hefur verið um óeðlilega sjón (þrengingu sjónsviðs, tap á miðlægri næmni (central sensitivity) og minni sjónskerpu).

Gera á nákvæma augnrannsókn hjá öllum sjúklingum í upphafi og á minnst 6 mánaða fresti m.a. á sjónskerpu, skoðun með raufarlampa (slit-lamp), augnspeglun (dilated fundus photography) og sjónudepilsneiðmynd. Ef litbreytingar í sjónhimnu, margbreytileg hrörnun í augnbótum eða breytingar á sjón koma fram skal meðferð með Trobalt einungis haldið áfram eftir vandlegt endurmat á hlutfalli ávinnings og áhættu. Ef meðferð er haldið áfram skal hafa nánara eftirlit með sjúklingnum.

Húð

Greint hefur verið frá litbreytingum (upplitun) í húð, vörum eða nöglum, í klínískum langtímarannsóknum með retigabíni, stundum en ekki alltaf í tengslum við litbreytingar í augnvef (sjá hér fyrir ofan og kafla 4.8). Hjá þeim sjúklingum, sem þróa með sér þessar breytingar, skal meðferð með Trobalt einungis haldið áfram eftir vandlegt endurmat á hlutfalli ávinnings og áhættu.

Þvagteppa

Greint var frá þvagteppu, þvaglátstregðu eða seinkun á þvaglátum í klínískum samanburðarrannsóknum með retigabíni, yfirleitt á fyrstu 8 vikum meðferðar (sjá kafla 4.8). Gæta verður varúðar við notkun Trobalt hjá sjúklingum sem hætt er við þvagteppu og mælt er með því að sjúklingar fái ráðleggingar varðandi hugsanlega hættu á þessum aukaverkunum.

QT-bil

Rannsókn á hjartaleiðni hjá heilbrigðum sjálfboðalöðum hefur sýnt að retigabín, í skömmtum sem hækkaðir hafa verið smám saman að 1.200 mg/dag, hafði áhrif til lengingar á QT-bili. Innan 3 klukkustunda frá gjöf kom fram 6,7 ms (efri mörk 95% einhliða öryggismarka 12,6 ms) meðalaukning á QT-bili, leiðréttu m.t.t. einstaklinga (QTcI). Gæta skal varúðar þegar Trobalt er ávísað með lyfjum sem vitað er að lengja QT-bil og hjá sjúklingum með þekkta lengingu á QT-bili, hjartabilun, þykkun slegils, blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun og hjá sjúklingum sem eru að hefja meðferð og eru 65 ára eða eldri.

Hjá þessum sjúklingum er mælt með því að hjartalínurit sé tekið áður en meðferð með Trobalt er hafin og hjá þeim sem eru með leiðrétt QT-bil > 440 ms í upphafi skal taka hjartalínurit þegar viðhaldsskammti er náð.

Geðræn vandamál

Greint var frá ruglástandi, geðrofskvillum og ofskynjunum, í klínískum samanburðarrannsóknum með retigabíni (sjá kafla 4.8). Þessi áhrif komu almennt fram á fyrstu 8 vikum meðferðar og leiddu oft til þess að meðferð var hætt hjá sjúklingum sem urðu fyrir áhrifum. Mælt er með því að sjúklingar fái ráðleggingar varðandi hugsanlega hættu á þessum aukaverkunum.

Sjálfsvígshætta

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshegðun hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með flogaveikilyfjum í tengslum við nokkrar ábendingar. Safngreining á slembuðum rannsóknum á flogaveikilyfjum, í samanburði við lyfleysu, sýndi einnig örlítið aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshegðun. Ekki er vitað hvað veldur þessari hættu og fyrirbyggjandi upplýsingar útiloka ekki hugsanlega aukna áhættu í tengslum við notkun retigabíns.

Því skal fylgjast með sjúklingum m.t.t. einkenna um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshæðun og viðeigandi meðferð íhuguð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) skal ráðlagt að leita ráða hjá lækni ef fram koma einkenni um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshæðun.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Aukin hætta getur verið á aukaverkunum í miðtaugakerfi, þvagteppu og gáttatífi, hjá öldruðum sjúklingum. Gæta þarf varúðar við notkun Trobalt hjá þessum hópi og mælt er með lækkun upphafs- og viðhaldsskammta (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Fráhvarfsflog

Meðferð með Trobalt verður að hætta smám saman til að lágmarka hættuna á fráhvarfsflogum. Mælt er með að skammtar af Trobalt séu minnkaðir á tímabili sem er a.m.k. 3 vikur, nema að hætta burtu skyndilega af öryggisástæðum (sjá kafla 4.2).

Rannsóknaniðurstöður

Sýnt hefur verið fram á að retigabín truflar klínískar mælingar á blírúbíni í sermi og þvagi sem getur valdið óeðlilega háum niðurstöðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Önnur flogaveikilyf

Niðurstöður *in vitro* benda til lítillar hættu á milliverkun við önnur flogaveikilyf (sjá kafla 5.2). Hætta á milliverkunum var því metin á grundvelli heildargreiningar á klínískum rannsóknum og þótt það sé ekki talið eins áreiðanlegt og sjálfstæðar klínískar rannsóknir á milliverkunum, styðja niðurstöðurnar þær upplýsingar sem fyrir liggja *in vitro*.

Samkvæmt þessari heildargreiningu á upplýsingum, hafði retigabín ekki áhrif af klínískri þýðingu á lágmarkspéttni fyrir eftirtalin flogaveikilyf í plasma:

- karbamazepín, klóbazam, klónazepam, gabapentín, lamótrigín, levetíracetam, oxkarbazepín, fenóbarbital, fenýtóín, pregabalín, tópiramat, valpróat, zónisamíð.

Að auki, samkvæmt heildargreiningu á niðurstöðum, höfðu eftirtalin flogaveikilyf ekki áhrif af klínískri þýðingu á lyfjahvörf retigabíns:

- lamótrigín, levetíracetam, oxkarbazepín, tópiramat, valpróat.

Þessi greining sýndi heldur engin klínískt mikilvæg áhrif af völdum örvanna (fenýtóíns, karbamazepíns og fenóbarbitals) á úthreinsun retigabíns.

Upplýsingar frá takmörkuðum fjölda sjúklinga, við stöðuga þéttni, í minni 2. Stigs rannsóknum, bentu hins vegar til að:

- fenýtóín geti minnkað útsetningu fyrir retigabíni um 35% í líkamanum
- karbamazepín geti minnkað útsetningu fyrir retigabíni um 33% í líkamanum.

Milliverkun við dígoxín

Niðurstöður úr rannsókn *in vitro* sýndu að N-asetýlumbrotsefni retigabíns (NAMR) hindraði P-glýkópróteinmiðlaðan flutning dígoxíns á þéttniháðan hátt.

Samkvæmt rannsókn, sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, leiddi notkun retigabíns í ráðlögðum skömmtum (600 – 1200 mg/dag) til minni háttar (8 – 18%) aukningar á AUC fyrir dígoxín, eftir stakan skammt af dígoxíni til inntöku. Aukningin virtist ekki háð skammtinum af retigabíni og er

ekki talin hafa klínísku þýðingu. Engin marktæk breyting varð á C_{max} fyrir dígoxín. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir dígoxín.

Millverkun við svæfingalyf

Trobalt getur aukið lengd svæfingar af völdum sumra svæfingalyfja (t.d. tíópentalnátríums; sjá kafla 5.1).

Millverkun við áfengi

Gjöf etanóls (1,0 g/kg) samhliða retigabíni (200 mg) jók þokusýn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Mælt er með að sjúklingar séu upplýstir um hugsanleg áhrif á sjón ef þeir taka Trobalt með áfengi.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Við retigabínskammta allt að 750 mg /dag hafði retigabín engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf estrógenþáttarins (etinýlestradíóls) eða prógestógenþáttarins (noretíndróns) í getnaðarvarnarpillunni. Enn fremur hafði lágskammta, samsett getnaðarvarnarpillan engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf retigabíns.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Áhætta tengd flogaveikilyfjum almennt

Konum á barneignaraldri skal veita sérfræðiráðgjöf. Þegar kona ráðgerir að verða barnshafandi skal endurskoða þörfina fyrir flogaveikilyfjameðferð. Hjá konum í meðferð við flogaveiki skal forðast að hætta skyndilega flogaveikilyfjameðferð þar sem það getur leitt til gegnumbrotsfloga, sem geta haft alvarlegar afleiðingar fyrir móður og hið ófædda barn.

Hættan á fæðingargöllum er 2 til 3 sinnum meiri hjá afkvæmum mæðra sem meðhöndlaðar eru með flogaveikilyfjum, í samanburði við u.þ.h. 3% tíðni sem almennt má búast við. Þeir gallar sem oftast hefur verið greint frá eru skarð í vöð, gallar í hjarta- og æðakerfi og gallar í taugapípu. Meðferð með fleiri en einu flogaveikilyfi er tengd meiri hættu á fæðingargöllum en þegar aðeins eitt lyf er notað og því skal alltaf nota meðferð með aðeins einu lyfi ef mögulegt er.

Áhætta tengd Trobalt

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um notkun retigabíns hjá barnshafandi konum. Dýrarannsóknir eru ekki fullnægjandi hvað varðar eiturverkanir á æxlun vegna þess að plasmabéttni sem náðist í þessum rannsóknum var undir þeirri þéttni sem næst hjá mönnum við ráðlagða skammta (sjá kafla 5.3). Í broskarannsókn á rottum, þar sem mæðurnar höfðu fengið retigabín á meðgöngunni, kom fram seinkun á þroska viðbragða við óvæntu hljóði (auditory startle response) hjá afkvæmunum (sjá kafla 5.3). Klínísk þýðing þessarar niðurstöðu er ekki þekkt.

Notkun Trobalt er ekki ráðlögð á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort retigabín skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt útskilnað retigabíns og/eða umbrotsefna þess í mjólk. Taka skal ákvörðun um hvort halda eigi áfram/hætta brjóstagjöf eða halda áfram/hætta meðferð með Trobalt að teknu tilliti til ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð með Trobalt fyrir konuna.

Frjósemi

Í dýrarannsóknunum komu ekki fram nein áhrif tengd meðferð með retigabíni á frjósemi. Plasmabéttni sem náðist í þessum rannsóknum var hins vegar undir þeirri þéttni sem næst hjá mönnum við ráðlagða skammta (sjá kafla 5.3).

Ekki hefur verið sýnt fram á áhrif retigabíns á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint var frá aukaverkunum, svo sem sundli, svefnhöfða, tvísýni og þokusýn, í klínískum samanburðarrannsóknum, einkum við skammtaaðlögun (sjá kafla 4.8). Mælt er með að sjúklingar séu upplýstir um hættuna á slíkum aukaverkunum í upphafi meðferðar og við hverja skammtahækkun og að þeim sé ráðlagt að aka ekki eða stjórna vélum fyrr en komið hefur í ljós hvaða áhrif Trobalt hefur á þá.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í safni upplýsinga um öryggi, úr þremur fjölsetra, slembuðum, tvíblindum, rannsóknum með samanburði við lyfleysu, voru aukaverkanir almennt vægar til miðlungsstærðar og var oftast greint frá þeim á fyrstu 8 vikum meðferðar. Sundl, svefnhöfði, ruglástand, málstol, óeðlileg samhæfing, skjálfti, jafnvægistruflun, minnisskerðing, truflanir á göngulagi, þokusýn og hægðatregða virtust skammtaháð.

Aukaverkanir sem oftast voru tilgreindar sem ástæða þess að meðferð var hætt voru sundl, svefnhöfði, þreyta og ruglástand.

Tafla með aukaverkunum

Eftirfarandi skilgreiningar hafa verið notaðar við töðnflokkun aukaverkana:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan koma fyrir ($< 1/10.000$)

Innan töðnflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Efnaskipti og næring		Þyngdaraukning Aukin matarlyst	
Geðræn vandamál		Ruglástand Geðrofskvillar Ofskynjanir Áttavilla Kvíði	
Taugakerfi	Sundl Svefnhöfði	Minnisleysi Málstol Óeðlileg samhæfing Svimi Náladofi Skjálfti Jafnvægistruflun	Vanhreyfni

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
		Minnisskerðing Málglop Tormæli Athyglisbrestur Truflun á göngulagi Vöðvarykkjakrampi	
Augu	Litbreytingar (upplitun) í augnvef, þ.m.t. sjónhimnu, hafa komið fram eftir nokkurra ára meðferð. Í sumum tilvikum hefur einnig verið greint frá sjónskerðingu.	Tvísýni Þokusýn Áunnin margbreytileg hrörnun í augnbotnum (vitelliform maculopathy)	
Meltingarfæri		Ógleði Hægðatregða Meltingartruflanir Munnþurrkur	Kynningartregða
Lifur og gall		Hækkuð lifrarpróf	
Húð og undirhúð	Blá-grá upplitun á nöglum, vörum og/eða húð hefur komið fram, yfirleitt við hærri skammta og eftir nokkurra ára meðferð.		Húðútbrot Ofsviti
Nýru og þvagfæri		Þvaglátstregða Seinkuð þvaglát Blóð í þvagi Óeðlilegur litur á þvagi	Þvagteppa Nýrnasteinakvilli
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Máttleysi Lasleiki Bjúgur á útlimum	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint var frá aukaverkunum tengdum þvaglátstruflunum, þ.m.t. þvagteppu, hjá 5% sjúklinga sem fengu meðferð með retigabíni, í safni upplýsinga um aukaverkanir (sjá kafla 4.4). Meirihluti tilvika kom fram á fyrstu 8 vikum meðferðar og þau virtust ekki vera skammtaháð.

Greint var frá ruglástandi hjá 9% sjúklinga í upplýsingasafninu, ofskynjunum hjá 2% sjúklinga og geðrofskvillum hjá 1% sjúklinga sem fengu meðferð með retigabíni (sjá kafla 4.4). Meirihluti aukaverkana kom fram á fyrstu 8 vikum meðferðar og aðeins ruglástand virtist vera skammtaháð.

Samkvæmt upplýsingum um aukaverkanir hjá þátttakendum í klínískum rannsóknum reyndist tíðni upplitarar á nöglum, vörum, húð og/eða slímhúð vera 3,6% fyrir hvert sjúklingaár útsetningar. Uppsöfnuð tíðni aukaverkunar eftir útsetningu í 1 ár var u.þ.b 1%, 1,8% eftir 2 ár, 4,4% eftir 3 ár, 10,2% eftir 4 ár og 16,7% eftir 5 ár.

U.þ.b. 30-40% þátttakenda í klínískum rannsóknum, sem fengu meðferð með retigabíni og gengust undir rannsókn á húð og/eða augum, reyndust hafa upplitun á nöglum, vörum, húð og/eða slímhúð eða upplitun í augum utan sjónhimnu og u.þ.b. 15-30% þátttakenda í klínískum rannsóknum, sem fengu meðferð með retigabíni og gengust undir augnrannsókn, reyndust vera með upplitun í sjónhimnu. Auk þess hafa verið greind áunnin tilvik sem líkjast margbreytilegri hrörnun í augnbotnum (vitelliform-type maculopathy) sem hefur verið tilkynnt um bæði í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu.

Niðurstöður frá öldruðum sjúklingum benda til þess að þeir séu líklegri til að fá ákveðnar aukaverkanir á miðtaugakerfi þ.m.t. svefnhöfga, minnisleysi, óeðlilega samhæfingu hreyfinga, svima, skjálfta, jafnvægistruflun, minnisskerðingu og truflun á göngulagi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Takmörkuð reynsla er af ofskömmtnun með retigabíni.

Meðan á klínískum rannsóknum stóð var greint frá ofskömmtnun með retigabíni, umfram 2.500 mg/dag. Til viðbótar við aukaverkanir sem komu fram við ráðlagða skammta, voru einkenni ofskömmtnunar með retigabíni m.a. æsingur, árásarþirni og þirringur. Ekki var greint frá neinum afleiðingum.

Í rannsókn hjá sjálfboðaliðum komu hjartsláttartruflanir (hjartastopp/samdráttarleysi í hjarta eða sleglahraðtaktur) fram hjá tveimur einstaklingum innan 3 klst. Frá því að þeir fengu stakan 900 mg skammt af retigabíni. Hjartsláttartruflanir gengu sjálfkrafa til baka og báðir sjálfboðaliðar náðu sér án afleiðinga.

Meðferð

Ef ofskömmtnun á sér stað er mælt með að sjúklingurinn fái viðeigandi stuðningsmeðferð samkvæmt klínískum einkennum þ.m.t. eftirlit með hjartalínuriti. Frekari meðferð skal vera í samræmi við ráðleggingar eitruðar miðstöðvar, þar sem hún er til staðar.

Blóðskilun hefur reynst lækka þéttni retigabíns og NAMR í plasma um u.þ.b. 50%.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf, ATC-flokkur: N03AX21.

Verkunarháttur

Kalíumgöng eru ein tegund spennuháðra jónaganga í taugafrumum og eru mikilvæg við ákvörðun á virkni í taugafrumum. Rannsóknir *in vitro* benda til að retigabín hafi aðallega áhrif með því að opna kalíumgöng (KCNQ2 [Kv7.2] og KCNQ3 [Kv7.3]) í taugafrumum. Þetta kemur jafnvægi á hvíldarspennu himnunnar og heldur raförvun í taugafrumum undir þröskuldi, sem hindrar að

boðspenna fyrir flogavirkni náist. Stökkbreytingar í KCNQ-göngum liggja að baki ýmsum meðfæddum kvillum hjá mönnum, þ.m.t. flogaveiki (KCNQ2 og 3). Verkunarhætti retigabíns á kalíumgöng hefur verið lýst vel, hins vegar hafa aðrir verkunarhættir, sem geta haft áhrif á verkun retigabíns gegn flogaveiki, ekki verið að fullu skýrðir.

Í röð flogalíkana hækkaði retigabín þröskuld fyrir framkomu floga, sem framkölluð voru með hámarksrafstuði, fentýlentetrazóli, píkrótoxíni og N-metýl-D-aspartati (NMDA). Retigabín sýndi einnig hindrandi eiginleika í ýmsum framköllunarlíkönum, t.d. í fullörvuðu ástandi og í sumum tilvikum meðan enn var verið að auka áreitið. Auk þess var retigabín virkt við að koma í veg fyrir síflog hjá nagdýrum með flogavaldandi vefjaskemmdir af völdum kóbalts og hindraði þankrampa (tonic extensor seizures) hjá músum sem voru erfðafræðilega næmar. Þýðing þessara líkana gagnvart flogaveiki hjá mönnum er hins vegar ekki þekkt.

Lyfhrif

Retigabín lengdi svefntíma hjá rottum, sem framkallaður var með tíópentalnatríum, úr u.þ.b. 4 mín. í 53 mín. Og svefntíma framkallaðan með própófóli úr u.þ.b. 8 mín. Í 12 mín. Engin áhrif komu fram á svefntíma framkallaðan með halótani og natríummetóhexitali. Retigabín getur aukið lengd svæfingar af völdum sumra svæfingalyfja (t.d. tíópentalnatríums).

Klínísk virkni viðbótarmeðferðar með retigabíni við hlutaflogum

Þrjár fjölsetra, slembaðar, tvíblindar rannsóknir með samanburði við lyfleysu, hjá samtals 1.239 fullorðnum sjúklingum, hafa verið gerðar til að meta virkni retigabíns í viðbótarmeðferð gegn hlutaflogum, með eða án síðkominna alfloga. Allir sjúklingar skrúðir til þátttöku áttu að hafa fengið flog sem ekki náðist viðunandi stjórnun á með 1 til 3 flogaveikilyfjum samhliða og meira en 75% allra sjúklinga voru að taka ≥ 2 flogaveikilyf samhliða. Í öllum rannsóknum höfðu sjúklingar verið með flogaveiki í að meðaltali 22 ár og miðgildi grunntíðni floga var á bilinu frá 8 til 12 á 28 dögum. Sjúklingum var slembiraðað á lyfleysu eða retigabín 600, 900 eða 1.200 mg/dag (sjá töflu 1). Á 8 vikna upphafstímabili þurftu sjúklingar að fá ≥ 4 hlutaflog á 28 dögum. Sjúklingar máttu ekki vera án floga í ≥ 21 dag. Lengd viðhaldstímabils var 8 til 12 vikur.

Meginendapunktur verkunar voru:

- hlutfallsleg breyting á tíðni hlutafloga á 28 dögum frá upphafi að tvíblinda tímabilinu (skammtaæðlögunar- og viðhaldstímabil sameinuð) í öllum þremur rannsóknum
- svörunartíðni (skilgreind sem hlutfall sjúklinga með $\geq 50\%$ lækkun á heildartíðni hlutafloga á 28 dögum) frá upphafi að viðhaldstímabili (aðeins rannsóknir 301 og 302).

Retigabín var virkt sem viðbótarmeðferð hjá fullorðnum með hlutaflog í þremur klínískum rannsóknum (tafla 1). Retigabín hafði tölfræðilega marktæka yfirburði miðað við lyfleysu í skömmtunum 600 mg/dag (ein rannsókn), 900 mg/dag (tvær rannsóknir og 1.200 mg/dag (tvær rannsóknir).

Rannsóknirnar voru ekki hannaðar til að meta ákveðnar samsetningar flogaveikilyfja. Þar af leiðandi hefur ekki að fullu verið sýnt fram á öryggi og verkun retigabíns, við notkun samhliða flogaveikilyfjum, m.a. levetírasetami, sem sjaldan voru notuð sem grunnmeðferð í klínísku rannsóknunum.

Tafla 1: Samantekt yfir hlutfallslegar breytingar á heildartíðni hlutafloga og svörunartíðni á 28 daga tímabili

Rannsókn (n=fjöldi á tvíblindu tímabili; n=fjöldi á viðhaldstímabili)	Lyfleysa	Retigabín		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1.200 mg/dag
Rannsókn 205 (n=396; n=303)				
Heildartíðni hlutafloga (miðgildi) % breyting	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Svörunartíðni (annar endapunktur)	26%	28%	41%	41%*
Rannsókn 301 (n=305; n=256)				
Heildartíðni hlutafloga (miðgildi) % breyting	-18%	~	~	-44%*
Svörunartíðni	23%	~	~	56%*
Rannsókn 302 (n=538; n=471)				
Heildartíðni hlutafloga (miðgildi) % breyting	-16%	-28%*	-48%*	~
Svörunartíðni	19%	39%*	47%*	~

* Tölfræðilega marktækt, $p \leq 0.05$

~ Skammtur ekki rannsakaður

Í opnu framhaldi af rannsóknunum þremur, með samanburði við lyfleysu, hélst verkunin við yfir matstímabilið, sem var að lágmarki 12 mánuðir (365 sjúklingar).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Trobalt hjá börnum á aldrinum 0 til yngri en 2 ára með Lennox Gastaut-heilkenni (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Trobalt hjá börnum á aldrinum 2 til yngri en 18 ára með Lennox Gastaut-heilkenni og hjá börnum á aldrinum 0 til yngri en 18 ára með hlutaflog (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Bæði eftir gjöf staks skammts og endurtekinna skammta til inntöku, er retigabín frásogað hratt, með miðgildi t_{max} yfirleitt á milli 0,5 og 2 klst. Heildaraðgengi retigabíns eftir inntöku, samanborið við skammt gefin í bláæð, er um 60%.

Gjöf retigabíns með fituríkri máltíð breytti ekki heildarumfangi frásogs retigabíns en fæða minnkaði breytileika í C_{max} (23%) á milli einstaklinga, í samanburði við gjöf á fastandi maga (41%) og olli hækkun í C_{max} (38%). Undir venjulegum klínískum kringumstæðum er ekki gert ráð fyrir að áhrif fæðu á C_{max} hafi klíníska þýðingu. Trobalt má því taka með eða án fæðu.

Dreifing

Á þéttibilinu 0,1 til 2 míkróg/ml eru um 80% retigabíns bundin plasmapróteinum. Dreifingarrúmmál retigabíns við jafnvægi er 2 til 3 l/kg eftir gjöf í bláæð.

Umbrot

Retigabíns er að verulegu leyti umbotið hjá mönnum. Stórum hluta retigabínsskammts er breytt í óvirk N-glúkúróníð. Retigabín er einnig umbrotið í N-asetýlumbrotsefni (NAMR) sem tengist síðan einnig

glúkúróníðum. NAMR hefur virkni gegn flogaveiki en er ekki eins öflugt og retigabín í flogalíkönum hjá dýrum.

Engar vísbendingar eru um oxunarumbrot retigabíns eða NAMR í lifur fyrir tilstilli cýtókróm-P450-ensíma. Því er ekki líklegt að samhliða gjöf hemla eða örva á cýtókróm-P450-ensím hafi áhrif á lyfjahvörf retigabíns eða NAMR.

Rannsóknir *in vitro* með lifrarfrymisögnum úr mönnum sýndu litla eða enga eiginleika retigabíns til að hindra helstu cýtókróm-P450-ísóensím (þ.m.t. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4/5). Auk þess örvuðu retigabín og NAMR ekki CYP1A2 eða CYP3A4/5 í lifrarfrumum (primary hepatocytes) hjá mönnum. Því er ekki líklegt að retigabín hafi hindrandi eða örvandi áhrif á lyfjahvörf hvarfefna helstu cýtókróm-P450-ísóensímanna.

Brotthvarf

Brotthvarf retigabíns verður fyrir tilstilli bæði umbrota í lifur og útskilnaðar um nýru. Aftur endurheimtast um 84% af skammtinum í þvagi, þ.m.t. N-asetýlumbrotsefnið (18%), N-glúkúróníð virka efnisins og N-asetýlumbrotsefnisins (24%) og virka efnið óbreytt (36%). Aðeins 4% af retigabíni eru skilin út í hægðum. Helmingunartími retigabíns í plasma er um 6 til 10 klukkustundir. Heildarúthreinsun retigabíns úr plasma eftir gjöf í bláæð er yfirleitt 0,4 til 0,6 l/klst./kg.

Línuleg tengsl

Lyfjahvörf retigabíns eru nánast línuleg yfir skammtabilið 25 til 600 mg fyrir staka skammta hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum og allt að 1.200 mg/dag hjá sjúklingum með flogaveiki og engin óvænt uppsöfnun varð í kjölfar endurtekinna skammta.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn á stökum skömmtum jókst AUC fyrir retigabín um u.þ.b. 30% hjá sjálfbóðaliðum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50 til 80 ml/mín.) og um u.þ.b. 100% hjá sjálfbóðaliðum með miðlungs- til verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.), samanborið við heilbrigða sjálfbóðaliða. Mælt er með aðlögun skammta af Trobalt hjá sjúklingum með miðlungs- til verulega skerta nýrnastarfsemi, en ekki er mælt með neinni aðlögun skammta af Trobalt hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Í rannsókn með stökum skömmtum hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum og einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, jókst AUC fyrir retigabín um u.þ.b. 100% hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi miðað við heilbrigða sjálfbóðaliða.

Í annarri rannsókn með stökum skömmtum, hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem fengu langvarandi blóðskilun (n = 8), leiddi skilun sem hófst u.þ.b. 4 klst. Eftir gjöf staks skammts af retigabín (100 mg), til lækkunar á þéttni retigabíns í plasma um 52% að miðgildi, frá upphafi til loka skilunar. Flutfallsleg lækkun á þéttni í plasma meðan á skilun stóð var á bilinu 34% til 60%, nema hjá einum einstaklingi þar sem lækkunin var 17%.

Skert lifrarstarfsemi

Í rannsókn á stökum skömmtum komu ekki fram klínískt marktæk áhrif á AUC fyrir retigabín hjá sjálfbóðaliðum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (5 til 6 á Child-Pugh-kvarða). AUC fyrir retigabín hækkaði um u.þ.b. 50% hjá sjálfbóðaliðum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi (7 til 9 á Child-Pugh-kvarða) og um u.þ.b. 100% hjá sjálfbóðaliðum með verulega skerta lifrarstarfsemi (> 9 á Child-Pugh-kvarða), miðað við heilbrigða sjálfbóðaliða. Mælt er með aðlögun á Trobalt skammtinum hjá sjúklingum með miðlungs- eða verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Líkamsþyngd

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, jókst úthreinsun retigabíns með auknu yfirborðsflatarmáli líkamans. Aukningin er hins vegar ekki talin hafa klínísku þýðingu og þar sem retigabínsskammtar eru aðlagðir samkvæmt svörun og þoli einstakra sjúklinga er ekki þörf á skammtaaðlögun á grundvelli líkamsþyngdar.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Í rannsókn á stökum skömmtum var brotthvarf retigabíns hægara hjá heilbrigðum öldruðum sjálfboðaliðum (66 til 82 ára að aldri) miðað við heilbrigða unga fullorðna sjálfboðaliða, sem leiddi til hærri AUC (u.þ.b. 40 til 50%) og lengri lokahelmingunartíma (30%) (sjá kafla 4.2).

Kyn

Niðurstöður úr rannsókn á stökum skömmtum sýndu að hjá ungum fullorðnum sjálfboðaliðum var C_{max} fyrir retigabín u.þ.b. 65% hærri hjá konum en körlum og hjá öldruðum sjálfboðaliðum (66 til 82 ára) var C_{max} u.þ.b. 75% hærri hjá konum samanborið við karla. Þegar C_{max} var leiðrétt m.t.t. þyngdar, voru gildin u.þ.b. 30% hærri hjá ungum konum en körlum og 40% hærri hjá öldruðum konum en körlum. Hins vegar var enginn greinanlegur munur milli kynja á úthreinsun leiðrétt m.t.t. þyngdar og þar sem retigabínsskammtar eru aðlagðir samkvæmt svörun og þoli einstakra sjúklinga er ekki þörf á skammtaaðlögun á grundvelli kyns.

Kynþáttur

Greining á mörgum rannsóknum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi 20% skerðingu á úthreinsun retigabíns hjá heilbrigðum svörtum sjálfboðaliðum samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða af hvítum kynþætti. Þessi áhrif eru hins vegar ekki talin hafa klínísku þýðingu og því ekki mælt með skammtaaðlögun fyrir Trobalt.

Börn

Lyfjahvörf retigabíns hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 12 ára.

Opin rannsókn með endurteknum skömmtum, á lyfjahvörfum, öryggi og þoli, hjá 5 þátttakendum á aldrinum 12 til 18 ára með staðbundin hlutaflo, sýndi að lyfjahvörf retigabíns hjá unglingum eru í samræmi við lyfjahvörf retigabíns hjá fullorðnum. Hins vegar hafa verkun og öryggi retigabíns ekki verið ákvörðuð hjá unglingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hámarksskammtar við rannsóknir á eiturvekunum eftir endurtekna skammta takmörkuðust af ýktum lyfjafræðilegum áhrifum retigabíns (þ.m.t. hreyfiglöpum, vanhreyfni og skjálfta). Útsetningin hjá dýrum þegar engin áhrif komu fram var almennt minni en næst hjá mönnum við ráðlagða klínísku skammta.

Þensla í gallblöðru kom fram í rannsóknum hjá hundum en engar vísbendingar voru um gallteppu eða önnur einkenni um starfstruflun í gallblöðru og rúmmál gallflæðis var óbreytt. Þensla í gallblöðru hjá hundum leiddi til staðbundinnar samþjöppunar lifrar. Engar klínískar vísbendingar um starfstruflun í gallblöðru komu fram.

Aðrar upplýsingar en klínískar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á eiturvekunum á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eiturvekanir á æxlun

Retigabín hafði engin áhrif á frjósemi eða æxlunargetu almennt.

Retigabín og/eða umbrotsefni þess fóru yfir fylgju hjá rottum og náði þéttni í vefjum sem var svipuð hjá mæðrum og fósturum.

Engar vísbendingar voru um vansköpunarvaldandi áhrif eftir gjöf retigabíns hjá ungafullum dýrum á líffæramyndunarskeiði. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir got hjá rottum var retigabín tengt aukinni

dánartíðni eftir got í kjölfar notkunar á meðgöngu. Auk þess kom fram seinkun á þroska viðbragða við óvæntu hljóði (auditory startle response). Þessar niðurstöður sáust við útsetningu hjá mæðrum sem var minni en fæst við ráðlagða skammta við klíniska notkun og þeim fylgdu eiturverkanir hjá mæðrum (þ.m.t. hreyfiglöp, vanhreyfni, skjálfti og skert aukning líkamsþyngdar). Eiturverkanir hjá mæðrunum komu í veg fyrir gjöf stærri skammta hjá þeim og þar með að hægt væri að draga ályktanir um öryggismörk við meðferð hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Natríumkroskarmellósi
Hýprómellósi
Magnesíumsterat
Örkristallaður sellulósi.

Filmuhúð

100 mg töflur:
Pólvínýlalkóhól
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Álindígókarmín (E132)
Gult járnnoxíð (E172)
Lesítín (SOY)
Xantangúmmí

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Geymsla og innihald

100 mg töflur:
Ógegsæjar PVC-PVDC-álþynnur. Pakkningar innihalda 21 eða 84 filmuhúðaðar töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. Mars 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. janúar 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Trobalt 200 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af retigabíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Gular, ílangar, filmuhúðaðar töflur 7,1 mm x 14 mm, merktar „RTG-200“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Trobalt er ætlað sem viðbótarmeðferð við hlutaflogum, með eða án síðkominna alfloga, hjá fullorðnum 18 ára og eldri með flogaveiki, þegar viðeigandi samsetningar með öðrum lyfjum hafa ekki reynst fullnægjandi eða hafa ekki þolast vel.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammta af Trobalt verður að hækna smám saman í samræmi við svörun hvers sjúklings, til að ná kjörjafnvægi á milli verkunar og þols.

Við upphaf meðferðar er heildardagsskammturinn að hámarki 300 mg (100 mg þrisvar á dag). Síðan er heildardagsskammturinn hækkaður um að hámarki 150 mg á viku, í samræmi við svörun og þol hvers sjúklings. Vænta má að virkur viðhaldsskammtur sé á milli 600 mg/dag og 1.200 mg/dag.

Heildarviðhaldsskammtur er að hámarki 1.200 mg/dag. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun skammta hærra en 1.200 mg/dag.

Ef sjúklingur gleymir einum skammti eða fleiri er mælt með að hann taki einn skammt um leið og hann man eftir því.

Eftir að skammtur sem gleymdist er tekinn skulu líða minnst 3 klst. Þar til næsti skammtur er tekinn og síðan skal halda áfram samkvæmt venjulegri meðferðaráætlun.

Þegar notkun Trobalt er hætt þarf að minnka skammtinn smám saman á minnst 3 vikum (sjá kafla 4.4).

Aldraðir (65 ára og eldri)

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun retigabíns hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Mælt er með lækun upphafs- og viðhaldsskammta af Trobalt hjá öldruðum sjúklingum. Heildardagsskammtur í upphafi er 150 mg/dag og meðan á skammtaaðlögun stendur skal auka

heildardagsskammtinn um að hámarki 150 mg á viku í samræmi við svörun og þol einstakra sjúklinga. Ekki er mælt með stærri skömmtum en 900 mg/dag (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Retigabín og umbrotsefni þess hverfa aðallega á brott með útskilnaði um nýru.

Engin þörf er á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50 til 80 ml/mín.; sjá kafla 5.2).

Mælt er með 50% lækkun á upphafs- og viðhaldsskammti af Trobalt hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.; sjá kafla 5.2). Heildardagsskammtur í upphafi er 150 mg og ráðlagt er að hækka heildardagsskammtinn um 50 mg á viku meðan á skammtaaðlögun stendur, að hámarksheildarskammti, 600 mg/dag.

Sjúklingar með nýrnabilun á lokastigi sem eru í blóðskilun skulu taka dagsskammtana hjá eins og venjulega daginn sem skilunin fer fram. Auk þess er mælt með stökum viðbótarskammti strax að skilun lokinni. Ef gegnumbrotsflog koma fram við lok blóðskilunar má íhuga annan viðbótarskammt í upphafi næstu skilunarlotu.

Skert lifrastarfsemi

Engin þörf er á skammtalækkun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi (5 til 6 á Child-Pugh-kvarða; sjá kafla 5.2).

Mælt er með 50% lækkun á upphafs- og viðhaldsskammti af Trobalt, hjá sjúklingum með miðlungsmikla til mikla skerðingu á lifrastarfsemi (≥ 7 á Child-Pugh-kvarða; sjá kafla 5.2). Heildardagsskammtur í upphafi eru 150 mg og ráðlagt er að hækka heildardagsskammtinn um 50 mg á viku meðan á skammtaaðlögun stendur, að hámarksheildarskammti, 600 mg/dag.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verki retigabíns hjá börnum yngri en 18 ára (sjá kafla 5.2). Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahlöf eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þessa.

Lyfjagjöf

Trobalt er ætlað til inntöku. Töflurnar verður að taka í þremur aðskildum skömmtum dag hvern. Töflurnar skal gleypa heilar og ekki tyggja, mylja eða skipta þeim.

Trobalt má taka með eða án fæðu (sjá kafla 5.2).

4.3 Fróbendingar

Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Augu

Greint hefur verið frá litbreytingum (upplitun) í augnvef, þ.m.t. sjónhimnu, í klínískum langtímarannsóknum með retigabíni, stundum en ekki alltaf í tengslum við litbreytingar í húð, vörum eða nöglum (sjá hér fyrir neðan og kafla 4.8). Hjá sumum hefur verið tilkynnt um að litabreytingar sjónhimnu hafi gengið til baka eftir að notkun retigabíns var hætt. Langtímaafleiðingar þessa eru enn ekki þekktar en í sumum tilvikum hefur einnig verið greint frá sjónskerðingu.

Auk þess hafa ýmis afbrigði sjónudepilskvilla komið fram sem einkennast af margbreytilegri hrörnun í augnbótum (vitelliform maculopathy) (sjá kafla 4.8) og greinst hafa með augnsneiðmynd með ljósi (optical coherence tomography; OCT). Aukin tíðni margbreytilegrar hrömunar í augnbótum sem og áhrif á hlutverk sjónu, sjónudepils og áhrif á sjón eru ekki þekkt. Tilkynnt hefur verið um óeðlilega sjón (þrengingu sjónsviðs, tap á miðlægri næmni (central sensitivity) og minni sjónskerpu).

Gera á nákvæma augnrannsókn hjá öllum sjúklingum í upphafi og á minnst 6 mánaða fresti m.a. á sjónskerpu, skoðun með raufarlampa (slit-lamp), augnspeglun (dilated fundus photography) og sjónudepilsneiðmynd. Ef litbreytingar í sjónhimnu, margbreytileg hrörnun í augnbótum eða breytingar á sjón koma fram skal meðferð með Trobalt einungis haldið áfram eftir vandlegt endurmat á hlutfalli ávinnings og áhættu. Ef meðferð er haldið áfram skal hafa nánara eftirlit með sjúklingnum.

Húð

Greint hefur verið frá litbreytingum (upplitun) í húð, vörum eða nöglum, í klínískum langtímarannsóknum með retigabíni, stundum en ekki alltaf í tengslum við litbreytingar í augnvef (sjá hér fyrir ofan og kafla 4.8). Hjá þeim sjúklingum, sem þróa með sér þessar breytingar, skal meðferð með Trobalt einungis haldið áfram eftir vandlegt endurmat á hlutfalli ávinnings og áhættu.

Þvagteppa

Greint var frá þvagteppu, þvaglátstregðu eða seinkun á þvaglátum í klínískum samanburðarrannsóknum með retigabíni, yfirleitt á fyrstu 8 vikum meðferðar (sjá kafla 4.8). Gæta verður varúðar við notkun Trobalt hjá sjúklingum sem hætt er við þvagteppu og mælt er með því að sjúklingar fái ráðleggingar varðandi hugsanlega hættu á þessum aukaverkunum.

QT-bil

Rannsókn á hjartaleiðni hjá heilbrigðum sjálfboðalöðum hefur sýnt að retigabín, í skömmtum sem hækkaðir hafa verið smám saman að 1.200 mg/dag, hafði áhrif til lengingar á QT-bili. Innan 3 klukkustunda frá gjöf kom fram 6,7 ms (efri mörk 95% einhliða öryggismarka 12,6 ms) meðalaukning á QT-bili, leiðréttu m.t.t. einstaklinga (QTcI). Gæta skal varúðar þegar Trobalt er ávísað með lyfjum sem vitað er að lengja QT-bil og hjá sjúklingum með þekkta lengingu á QT-bili, hjartabilun, þykkun slegils, blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun og hjá sjúklingum sem eru að hefja meðferð og eru 65 ára eða eldri.

Hjá þessum sjúklingum er mælt með því að hjartalínurit sé tekið áður en meðferð með Trobalt er hafin og hjá þeim sem eru með leiðrétt QT-bil > 440 ms í upphafi skal taka hjartalínurit þegar viðhaldsskammti er náð.

Geðræn vandamál

Greint var frá þvaglástandi, geðrofskvillum og ofskynjunum, í klínískum samanburðarrannsóknum með retigabíni (sjá kafla 4.8). Þessi áhrif komu almennt fram á fyrstu 8 vikum meðferðar og leiddu oft til þess að meðferð var hætt hjá sjúklingum sem urðu fyrir áhrifum. Mælt er með því að sjúklingar fái ráðleggingar varðandi hugsanlega hættu á þessum aukaverkunum.

Sjálfsvígshætta

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með flogaveikilyfjum í tengslum við nokkrar ábendingar. Safngreining á slembuðum rannsóknum á flogaveikilyfjum, í samanburði við lyfleysu, sýndi einnig örlítið aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun. Ekki er vitað hvað veldur þessari hættu og fyrirbyggjandi upplýsingar útiloka ekki hugsanlega aukna áhættu í tengslum við notkun retigabíns.

Því skal fylgjast með sjúklingum m.t.t. einkenna um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshæðun og viðeigandi meðferð íhuguð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) skal ráðlagt að leita ráða hjá lækni ef fram koma einkenni um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshæðun.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Aukin hætta getur verið á aukaverkunum í miðtaugakerfi, þvagteppu og gáttatífi, hjá öldruðum sjúklingum. Gæta þarf varúðar við notkun Trobalt hjá þessum hópi og mælt er með lækkun upphafs- og viðhaldsskammta (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Fráhvarfsflog

Meðferð með Trobalt verður að hætta smám saman til að lágmarka hættuna á fráhvarfsflogum. Mælt er með að skammtar af Trobalt séu minnkaðir á tímabili sem er a.m.k. 3 vikur, nema að hætta burtu skyndilega af öryggisástæðum (sjá kafla 4.2).

Rannsóknaniðurstöður

Sýnt hefur verið fram á að retigabín truflar klínískar mælingar á bílírúbíni í sermi og þvagi sem getur valdið óeðlilega háum niðurstöðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Önnur flogaveikilyf

Niðurstöður *in vitro* benda til lítillar hættu á milliverkun við önnur flogaveikilyf (sjá kafla 5.2). Hætta á milliverkunum var því metin á grundvelli heildargreiningar á klínískum rannsóknum og þótt það sé ekki talið eins áreiðanlegt og sjálfstæðar klínískar rannsóknir á milliverkunum, styðja niðurstöðurnar þær upplýsingar sem fyrir liggja *in vitro*.

Samkvæmt þessari heildargreiningu á upplýsingum, hafði retigabín ekki áhrif af klínískri þýðingu á lágmarkspéttni fyrir eftirtalin flogaveikilyf í plasma:

- karbamazepín, klóbazam, klónazepam, gabapentín, lamótrigín, levetíracetam, oxkarbazepín, fenóbarbital, fenýtóín, pregabalín, tópiramat, valpróat, zónisamíð.

Að auki, samkvæmt heildargreiningu á niðurstöðum, höfðu eftirtalin flogaveikilyf ekki áhrif af klínískri þýðingu á lyfjahvörf retigabíns:

- lamótrigín, levetíracetam, oxkarbazepín, tópiramat, valpróat.

Þessi greining sýndi heldur engin klínískt mikilvæg áhrif af völdum örvanna (fenýtóíns, karbamazepíns og fenóbarbitals) á úthreinsun retigabíns.

Upplýsingar frá takmörkuðum fjölda sjúklinga, við stöðuga þéttni, í minni 2. stigs rannsóknum, bentu hins vegar til að:

- fenýtóín geti minnkað útsetningu fyrir retigabíni um 35% í líkamanum
- karbamazepín geti minnkað útsetningu fyrir retigabíni um 33% í líkamanum.

Milliverkun við dígoxín

Niðurstöður úr rannsókn *in vitro* sýndu að N-asetýlumbrotsefni retigabíns (NAMR) hindraði P-glýkópróteinmiðlaðan flutning dígoxíns á þéttniháðan hátt.

Samkvæmt rannsókn, sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, leiddi notkun retigabíns í ráðlögðum skömmtum (600 – 1200 mg/dag) til minni háttar (8 – 18%) aukningar á AUC fyrir dígoxín, eftir stakan skammt af dígoxíni til inntöku. Aukningin virtist ekki háð skammtinum af retigabíni og er

ekki talin hafa klínísku þýðingu. Engin marktæk breyting varð á C_{max} fyrir dígoxín. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir dígoxín.

Milliverkun við svæfingalyf

Trobalt getur aukið lengd svæfingar af völdum sumra svæfingalyfja (t.d. tíópentalnátríums; sjá kafla 5.1).

Milliverkun við áfengi

Gjöf etanóls (1,0 g/kg) samhliða retigabíni (200 mg) jók þokusýn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Mælt er með að sjúklingar séu upplýstir um hugsanleg áhrif á sjón ef þeir taka Trobalt með áfengi.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Við retigabínskammta allt að 750 mg /dag hafði retigabín engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf estrógenþáttarins (etinýlestradíóls) eða prógestógenþáttarins (noretindróns) í getnaðarvarnarpillunni. Enn fremur hafði lágskammta, samsett getnaðarvarnarpillan engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf retigabíns.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Áhætta tengd flogaveikilyfjum almennt

Konum á barneignaraldri skal veita sérfræðiráðgjöf. Þegar kona ráðgerir að verða barnshafandi skal endurskoða þörfina fyrir flogaveikilyfjameðferð. Hjá konum í meðferð við flogaveiki skal forðast að hætta skyndilega flogaveikilyfjameðferð þar sem það getur leitt til gegnumbrotsfloga, sem geta haft alvarlegar afleiðingar fyrir móður og hið ófædda barn.

Hættan á fæðingargöllum er 2 til 3 sinnum meiri hjá afkvæmum mæðra sem meðhöndlaðar eru með flogaveikilyfjum, í samanburði við u.þ.b. 3% tíðni sem almennt má búast við. Þeir gallar sem oftast hefur verið greint frá eru skarð í vör, gallar í hjarta- og æðakerfi og gallar í taugapípu. Meðferð með fleiri en einu flogaveikilyfi er tengd meiri hættu á fæðingargöllum en þegar aðeins eitt lyf er notað og því skal alltaf nota meðferð með aðeins einu lyfi ef mögulegt er.

Áhætta tengd Trobalt

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um notkun retigabíns hjá barnshafandi konum. Dýrarannsóknir eru ekki fullnægjandi hvað varðar eiturverkanir á æxlun vegna þess að plasmabéttni sem náðist í þessum rannsóknum var undir þeirri þéttni sem næst hjá mönnum við ráðlagða skammta (sjá kafla 5.3). Í þroskarannsókn á rottum, þar sem mæðurnar höfðu fengið retigabín á meðgöngunni, kom fram seinkun á þroska viðbragða við óvæntu hljóði (auditory startle response) hjá afkvæmunum (sjá kafla 5.3). Klínísk þýðing þessarar niðurstöðu er ekki þekkt.

Notkun Trobalt er ekki ráðlögð á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort retigabín skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt útskilnað retigabíns og/eða umbrotsefna þess í mjólk. Taka skal ákvörðun um hvort halda eigi áfram/hætta brjóstgjöf eða halda áfram/hætta meðferð með Trobalt að teknu tilliti til ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð með Trobalt fyrir konuna.

Frjósemi

Í dýrarannsóknnum komu ekki fram nein áhrif tengd meðferð með retigabíni á frjósemi. Plasmabéttni sem náðist í þessum rannsóknum var hins vegar undir þeirri þéttni sem næst hjá mönnum við ráðlagða skammta (sjá kafla 5.3).

Ekki hefur verið sýnt fram á áhrif retigabíns á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint var frá aukaverkunum, svo sem sundli, svefnhöfga, tvísýni og þokusýn, í klínískum samanburðarrannsóknum, einkum við skammtaaðlögun (sjá kafla 4.8). Mælt er með að sjúklingar séu upplýstir um hættuna á slíkum aukaverkunum í upphafi meðferðar og við hverja skammtahækkun og að þeim sé ráðlagt að aka ekki eða stjórna vélum fyrr en komið hefur í ljós hvaða áhrif Trobalt hefur á þá.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í safni upplýsinga um öryggi, úr þremur fjölsetra, slembuðum, tvíblindum, rannsóknum með samanburði við lyfleysu, voru aukaverkanir almennt vægar til miðlungsmáttar og var oftast greint frá þeim á fyrstu 8 vikum meðferðar. Sundl, svefnhöfgi, ruglástand, málstol, óeðlileg samhæfing, skjálfti, jafnvægistruflun, minnisskerðing, truflanir á göngulagi, þokusýn og hægðatregða virtust skammtaháð.

Aukaverkanir sem oftast voru tilgreindar sem ástæða þess að meðferð var hætt voru sundl, svefnhöfgi, þreyta og ruglástand.

Tafla með aukaverkunum

Eftirfarandi skilgreiningar hafa verið notaðar við töðnflokkun aukaverkana:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)
Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Koma örsjaldan koma fyrir ($< 1/10.000$)

Innan töðnflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Efnaskipti og næring		Þyngdaraukning Aukin matarlyst	
Geðræn vandamál		Ruglástand Geðrofskvillar Ofskynjanir Áttavilla Kvíði	
Taugakerfi	Sundl Svefnhöfgi	Minnisleysi Málstol Óeðlileg samhæfing Svimi Náladofi Skjálfti Jafnvægistruflun	Vanhreyfni

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
		Minnisskerðing Málglop Tormæli Athyglisbrestur Truflun á göngulagi Vöðvarykkjakrampi	
Augu	Litbreytingar (upplitun) í augnvef, þ.m.t. sjónhimnu, hafa komið fram eftir nokkurra ára meðferð. Í sumum tilvikum hefur einnig verið greint frá sjónskerðingu.	Tvísýni Þokusýn Áunnin margbreytileg hrörnun í augnbotnum (vitelliform maculopathy)	
Meltingarfæri		Ógleði Hægðatregða Meltingartruflanir Munnþurrkur	Kynningartregða
Lifur og gall		Hækkuð lifrarpróf	
Húð og undirhúð	Blá-grá upplitun á nöglum, vörum og/eða húð hefur komið fram, yfirleitt við hærri skammta og eftir nokkurra ára meðferð.		Húðútbrot Ofsviti
Nýru og þvaggfæri		Þvaglátstregða Seinkuð þvaglát Blóð í þvagi Óeðlilegur litur á þvagi	Þvagteppa Nýrnasteinakvilli
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Máttleysi Lasleiki Bjúgur á útlimum	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint var frá aukaverkunum tengdum þvaglátstruflunum, þ.m.t. þvagteppu, hjá 5% sjúklinga sem fengu meðferð með retigabíni, í safni upplýsinga um aukaverkanir (sjá kafla 4.4). Meirihluti tilvika kom fram á fyrstu 8 vikum meðferðar og þau virtust ekki vera skammtaháð.

Greint var frá ruglástandi hjá 9% sjúklinga í upplýsingasafninu, ofskynjunum hjá 2% sjúklinga og geðrofskvillum hjá 1% sjúklinga sem fengu meðferð með retigabíni (sjá kafla 4.4). Meirihluti aukaverkana kom fram á fyrstu 8 vikum meðferðar og aðeins ruglástand virtist vera skammtaháð.

Samkvæmt upplýsingum um aukaverkanir hjá þátttakendum í klínískum rannsóknum reyndist tíðni upplitarar á nöglum, vörum, húð og/eða slímhúð vera 3,6% fyrir hvert sjúklingaár útsetningar. Uppsöfnuð tíðni aukaverkunar eftir útsetningu í 1 ár var u.þ.b 1%, 1,8% eftir 2 ár, 4,4% eftir 3 ár, 10,2% eftir 4 ár og 16,7% eftir 5 ár.

U.þ.b. 30-40% þátttakenda í klínískum rannsóknum, sem fengu meðferð með retigabíni og gengust undir rannsókn á húð og/eða augum, reyndust hafa upplitun á nögglum, vörum, húð og/eða slímhúð eða upplitun í augum utan sjónhimnu og u.þ.b. 15-30% þátttakenda í klínískum rannsóknum, sem fengu meðferð með retigabíni og gengust undir augnrannsókn, reyndust vera með upplitun í sjónhimnu. Auk þess hafa verið greind áunnin tilvik sem líkjast margbreytilegri hrörnun í augnbotnum (vitelliform-type maculopathy) sem hefur verið tilkynnt um bæði í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu.

Niðurstöður frá öldruðum sjúklingum benda til þess að þeir séu líklegri til að fá ákveðnar aukaverkanir á miðtaugakerfi þ.m.t. svefnhöfga, minnisleysi, óeðlilega samhæfingu hreyfinga, svima, skjálfta, jafnvægistruflun, minnisskerðingu og truflun á göngulagi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Takmörkuð reynsla er af ofskömmtnun með retigabíni.

Meðan á klínískum rannsóknum stóð var greint frá ofskömmtnun með retigabíni, umfram 2.500 mg/dag. Til viðbótar við aukaverkanir sem komu fram við ráðlagða skammta, voru einkenni ofskömmtnunar með retigabíni m.a. æsingur, árásarþirni og þirringur. Ekki var greint frá neinum afleiðingum.

Í rannsókn hjá sjálfboðaliðum komu hjartsláttartruflanir (hjartastopp/samdráttarleysi í hjarta eða sleglahraðtaktur) fram hjá tveimur einstaklingum innan 3 klst. frá því að þeir fengu stakan 900 mg skammt af retigabíni. Hjartsláttartruflanir gengu sjálfkrafa til baka og báðir sjálfboðaliðar náðu sér án afleiðinga.

Meðferð

Ef ofskömmtnun á sér stað er mælt með að sjúklingurinn fái viðeigandi stuðningsmeðferð samkvæmt klínískum einkennum þ.m.t. eftirlit með hjartalínuriti. Frekari meðferð skal vera í samræmi við ráðleggingar eitruðar miðstöðvar, þar sem hún er til staðar.

Blóðskilun hefur reynst lækka þéttni retigabíns og NAMR í plasma um u.þ.b. 50%.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf, ATC-flokkur: N03AX21.

Verkunarháttur

Kalíumgöng eru ein tegund spennuháðra jónaganga í taugafrumum og eru mikilvæg við ákvörðun á virkni í taugafrumum. Rannsóknir *in vitro* benda til að retigabín hafi aðallega áhrif með því að opna kalíumgöng (KCNQ2 [Kv7.2] og KCNQ3 [Kv7.3]) í taugafrumum. Þetta kemur jafnvægi á hvíldarspennu himnunnar og heldur raförvun í taugafrumum undir þröskuldi, sem hindrar að

boðspenna fyrir flogavirkni náist. Stökkbreytingar í KCNQ-göngum liggja að baki ýmsum meðfæddum kvillum hjá mönnum, þ.m.t. flogaveiki (KCNQ2 og 3). Verkunarhætti retigabíns á kalíumgöng hefur verið lýst vel, hins vegar hafa aðrir verkunarhættir, sem geta haft áhrif á verkun retigabíns gegn flogaveiki, ekki verið að fullu skýrðir.

Í röð flogalíkana hækkaði retigabín þröskuld fyrir framkomu floga, sem framkölldu voru með hámarksrafstuði, fentýlentetrazóli, píkrótoxíni og N-metýl-D-aspartati (NMDA). Retigabín sýndi einnig hindrandi eiginleika í ýmsum framköllunarlíkönum, t.d. í fullörvuðu ástandi og í sumum tilvikum meðan enn var verið að auka áreitið. Auk þess var retigabín virkt við að koma í veg fyrir síflog hjá nagdýrum með flogavaldandi vefjaskemmdir af völdum kóbalts og hindraði þankrampa (tonic extensor seizures) hjá músum sem voru erfðafræðilega næmar. Þýðing þessara líkana gagnvart flogaveiki hjá mönnum er hins vegar ekki þekkt.

Lyfhrif

Retigabín lengdi svefntíma hjá rottum, sem framkallaður var með tíópentalnatríum, úr u.þ.b. 4 mín. í 53 mín. og svefntíma framkallaðan með própófóli úr u.þ.b. 8 mín. í 12 mín. Engin áhrif komu fram á svefntíma framkallaðan með halótani og natríummetóhexitali. Retigabín getur aukið lengd svæfingar af völdum sumra svæfingalyfja (t.d. tíópentalnatríums).

Klínísk virkni viðbótarmeðferðar með retigabíni við hlutflogum

Þrjár fjölsetra, slembaðar, tvíblindar rannsóknir með samanburði við lyfleysu, hjá samtals 1.239 fullorðnum sjúklingum, hafa verið gerðar til að meta virkni retigabíns í viðbótarmeðferð gegn hlutflogum, með eða án síðkominna alfloga. Allir sjúklingar skrðu til þátttöku áttu að hafa fengið flog sem ekki náðist viðunandi stjórnun á með 1 til 3 flogaveikilyfjum samhliða og meira en 75% allra sjúklinga voru að taka ≥ 2 flogaveikilyf samhliða. Í öllum rannsóknum höfðu sjúklingar verið með flogaveiki í að meðaltali 22 ár og miðgildi grunntíðni floga var á bilinu frá 8 til 12 á 28 dögum. Sjúklingum var slembiraðað á lyfleysu eða retigabín 600, 900 eða 1.200 mg/dag (sjá töflu 1). Á 8 vikna upphafstímabili þurftu sjúklingar að fá ≥ 4 hlutflog á 28 dögum. Sjúklingar máttu ekki vera án floga í ≥ 21 dag. Lengd viðhaldstímabils var 8 til 12 vikur.

Meginendapunktur verkunar voru:

- hlutfallsleg breyting á tíðni hlutfloga á 28 dögum frá upphafi að tvíblinda tímabilinu (skammtaæðlögunar- og viðhaldstímabil sameinuð) í öllum þremur rannsóknum
- svörunartíðni (skilgreind sem hlutfall sjúklinga með $\geq 50\%$ lækkun á heildartíðni hlutfloga á 28 dögum) frá upphafi að viðhaldstímabili (aðeins rannsóknir 301 og 302).

Retigabín var virkt sem viðbótarmeðferð hjá fullorðnum með hlutflog í þremur klínískum rannsóknum (tafla 1). Retigabín hafði tölfraðilega marktæka yfirburði miðað við lyfleysu í skömmtunum 600 mg/dag (ein rannsókn), 900 mg/dag (tvær rannsóknir og 1.200 mg/dag (tvær rannsóknir).

Rannsóknirnar voru ekki hannaðar til að meta ákveðnar samsetningar flogaveikilyfja. Þar af leiðandi hefur ekki að fullu verið sýnt fram á öryggi og verkun retigabíns, við notkun samhliða flogaveikilyfjum, m.a. levetírasetami, sem sjaldan voru notuð sem grunnmeðferð í klínísku rannsóknunum.

Tafla 1: Samantekt yfir hlutfallslegar breytingar á heildartíðni hlutafloga og svörunartíðni á 28 daga tímabili

Rannsókn (n=fjöldi á tvíblindu tímabili; n=fjöldi á viðhaldstímabili)	Lyfleysa	Retigabín		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1.200 mg/dag
Rannsókn 205 (n=396; n=303)				
Heildartíðni hlutafloga (miðgildi) % breyting	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Svörunartíðni (annar endapunktur)	26%	28%	41%	41%*
Rannsókn 301 (n=305; n=256)				
Heildartíðni hlutafloga (miðgildi) % breyting	-18%	~	~	-44%*
Svörunartíðni	23%	~	~	56%*
Rannsókn 302 (n=538; n=471)				
Heildartíðni hlutafloga (miðgildi) % breyting	-16%	-28%*	-48%*	~
Svörunartíðni	19%	39%*	47%*	~

* Tölfræðilega marktækt, $p \leq 0.05$

~ Skammtur ekki rannsakaður

Í opnu framhaldi af rannsóknunum þremur, með samanburði við lyfleysu, hélst verkunin við yfir matstímabilið, sem var að lágmarki 12 mánuðir (365 sjúklingar).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Trobalt hjá börnum á aldrinum 0 til yngri en 2 ára með Lennox Gastaut-heilkenni (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Trobalt hjá börnum á aldrinum 2 til yngri en 18 ára með Lennox Gastaut-heilkenni og hjá börnum á aldrinum 0 til yngri en 18 ára með hlutaflog (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Bæði eftir gjöf staks skammts og endurtekinna skammta til inntöku, er retigabín frásogað hratt, með miðgildi t_{max} yfirleitt á milli 0,5 og 2 klst. Heildaraðgengi retigabíns eftir inntöku, samanborið við skammt gefin í bláæð, er um 60%.

Gjöf retigabíns með fituríkri máltíð breytti ekki heildarumfangi frásogs retigabíns en fæða minnkaði breytileika í C_{max} (23%) á milli einstaklinga, í samanburði við gjöf á fastandi maga (41%) og olli hækkun í C_{max} (38%). Undir venjulegum klínískum kringumstæðum er ekki gert ráð fyrir að áhrif fæðu á C_{max} hafi klíníska þýðingu. Trobalt má því taka með eða án fæðu.

Dreifing

Á þéttibilinu 0,1 til 2 míkróg/ml eru um 80% retigabíns bundin plasmapróteinum. Dreifingarrúmmál retigabíns við jafnvægi er 2 til 3 l/kg eftir gjöf í bláæð.

Umbrot

Retigabíns er að verulegu leyti umbotið hjá mönnum. Stórum hluta retigabínsskammts er breytt í óvirk N-glúkúróníð. Retigabín er einnig umbrotið í N-asetýlumbrotsefni (NAMR) sem tengist síðan einnig

glúkúróníðum. NAMR hefur virkni gegn flogaveiki en er ekki eins öflugt og retigabín í flogalíkönum hjá dýrum.

Engar vísbendingar eru um oxunarumbrot retigabíns eða NAMR í lifur fyrir tilstilli cýtókróm-P450-ensíma. Því er ekki líklegt að samhliða gjöf hemla eða örva á cýtókróm-P450-ensím hafi áhrif á lyfjahvörf retigabíns eða NAMR.

Rannsóknir *in vitro* með lifrarfrymisögnum úr mönnum sýndu litla eða enga eiginleika retigabíns til að hindra helstu cýtókróm-P450-ísóensím (þ.m.t. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4/5). Auk þess örvuðu retigabín og NAMR ekki CYP1A2 eða CYP3A4/5 í lifrarfrumum (primary hepatocytes) hjá mönnum. Því er ekki líklegt að retigabín hafi hindrandi eða örvandi áhrif á lyfjahvörf hvarfefna helstu cýtókróm-P450-ísóensímanna.

Brotthvarf

Brotthvarf retigabíns verður fyrir tilstilli bæði umbrota í lifur og útskilnaðar um nýru. Aftur endurheimtast um 84% af skammtinum í þvagi, þ.m.t. N-asetýlumbrotsefnið (18%), N-glúkúróníð virka efnisins og N-asetýlumbrotsefnisins (24%) og virka efnið óbreytt (36%). Aðeins 4% af retigabíni eru skilin út í hægðum. Helmingunartími retigabíns í plasma er um 6 til 10 klukkustundir. Heildarúthreinsun retigabíns úr plasma eftir gjöf í bláæð er yfirleitt 0,4 til 0,6 l/klst./kg.

Línuleg tengsl

Lyfjahvörf retigabíns eru nánast línuleg yfir skammtabilið 25 til 600 mg fyrir staka skammta hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum og allt að 1.200 mg/dag hjá sjúklingum með flogaveiki og engin óvænt uppsöfnun varð í kjölfar endurtekinna skammta.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn á stökum skömmtum jókst AUC fyrir retigabín um u.þ.b. 30% hjá sjálfbóðaliðum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50 til 80 ml/mín.) og um u.þ.b. 100% hjá sjálfbóðaliðum með miðlungs- til verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.), samanborið við heilbrigða sjálfbóðaliða. Mælt er með aðlögun skammta af Trobalt hjá sjúklingum með miðlungs- til verulega skerta nýrnastarfsemi, en ekki er mælt með neinni aðlögun skammta af Trobalt hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Í rannsókn með stökum skömmtum hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum og einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, jókst AUC fyrir retigabín um u.þ.b. 100% hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi miðað við heilbrigða sjálfbóðaliða.

Í annarri rannsókn með stökum skömmtum, hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem fengu langvarandi blóðskilun (n = 8), leiddi skilun sem hófst u.þ.b. 4 klst. eftir gjöf staks skammts af retigabín (100 mg), til lækkunar á þéttni retigabíns í plasma um 52% að miðgildi, frá upphafi til loka skilunar. Flutfallsleg lækkun á þéttni í plasma meðan á skilun stóð var á bilinu 34% til 60%, nema hjá einum einstaklingi þar sem lækkunin var 17%.

Skert lifrarstarfsemi

Í rannsókn á stökum skömmtum komu ekki fram klínískt marktæk áhrif á AUC fyrir retigabín hjá sjálfbóðaliðum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (5 til 6 á Child-Pugh-kvarða). AUC fyrir retigabín hækkaði um u.þ.b. 50% hjá sjálfbóðaliðum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi (7 til 9 á Child-Pugh-kvarða) og um u.þ.b. 100% hjá sjálfbóðaliðum með verulega skerta lifrarstarfsemi (> 9 á Child-Pugh-kvarða), miðað við heilbrigða sjálfbóðaliða. Mælt er með aðlögun á Trobalt skammtinum hjá sjúklingum með miðlungs- eða verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Líkamsþyngd

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, jókst úthreinsun retigabíns með auknu yfirborðsflatarmáli líkamans. Aukningin er hins vegar ekki talin hafa klínísku þýðingu og þar sem retigabínsskammtar eru aðlagðir samkvæmt svörun og þoli einstakra sjúklinga er ekki þörf á skammtaaðlögun á grundvelli líkamsþyngdar.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Í rannsókn á stökum skömmtum var brotthvarf retigabíns hægara hjá heilbrigðum öldruðum sjálfboðaliðum (66 til 82 ára að aldri) miðað við heilbrigða unga fullorðna sjálfboðaliða, sem leiddi til hærri AUC (u.þ.b. 40 til 50%) og lengri lokahelmingunartíma (30%) (sjá kafla 4.2).

Kyn

Niðurstöður úr rannsókn á stökum skömmtum sýndu að hjá ungum fullorðnum sjálfboðaliðum var C_{max} fyrir retigabín u.þ.b. 65% hærri hjá konum en körlum og hjá öldruðum sjálfboðaliðum (66 til 82 ára) var C_{max} u.þ.b. 75% hærri hjá konum samanborið við karla. Þegar C_{max} var leiðrétt m.t.t. þyngdar, voru gildin u.þ.b. 30% hærri hjá ungum konum en körlum og 40% hærri hjá öldruðum konum en körlum. Hins vegar var enginn greinanlegur munur milli kynja á úthreinsun leiðrétt m.t.t. þyngdar og þar sem retigabínsskammtar eru aðlagðir samkvæmt svörun og þoli einstakra sjúklinga er ekki þörf á skammtaaðlögun á grundvelli kyns.

Kynþáttur

Greining á mörgum rannsóknum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi 20% skerðingu á úthreinsun retigabíns hjá heilbrigðum svörtum sjálfboðaliðum samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða af hvítum kynþætti. Þessi áhrif eru hins vegar ekki talin hafa klínísku þýðingu og því ekki mælt með skammtaaðlögun fyrir Trobalt.

Börn

Lyfjahvörf retigabíns hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 12 ára.

Opin rannsókn með endurteknum skömmtum, á lyfjahvörfum, öryggi og þoli, hjá 5 þátttakendum á aldrinum 12 til 18 ára með staðbundin hlutaflo, sýndi að lyfjahvörf retigabíns hjá unglingum eru í samræmi við lyfjahvörf retigabíns hjá fullorðnum. Hins vegar hafa verkun og öryggi retigabíns ekki verið ákvörðuð hjá unglingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hámarksskammtar við rannsóknir á eiturvekunum eftir endurtekna skammta takmörkuðust af ýktum lyfjafræðilegum áhrifum retigabíns (þ.m.t. hreyfiglöpum, vanhreyfni og skjálfta). Útsetningin hjá dýrum þegar engin áhrif komu fram var almennt minni en næst hjá mönnum við ráðlagða klínísku skammta.

Þensla í gallblöðru kom fram í rannsóknum hjá hundum en engar vísbendingar voru um gallteppu eða önnur einkenni um starfstruflun í gallblöðru og rúmmál gallflæðis var óbreytt. Þensla í gallblöðru hjá hundum leiddi til staðbundinnar samþjöppunar lifrar. Engar klínískar vísbendingar um starfstruflun í gallblöðru komu fram.

Aðrar upplýsingar en klínískar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á eiturvekunum á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eiturvekanir á æxlun

Retigabín hafði engin áhrif á frjósemi eða æxlunargetu almennt.

Retigabín og/eða umbrotsefni þess fóru yfir fylgju hjá rottum og náði þéttni í vefjum sem var svipuð hjá mæðrum og fósturum.

Engar vísbendingar voru um vansköpunarvaldandi áhrif eftir gjöf retigabíns hjá ungafullum dýrum á líffæramyndunarskeiði. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir got hjá rottum var retigabín tengt aukinni

dánartíðni eftir got í kjölfar notkunar á meðgöngu. Auk þess kom fram seinkun á þroska viðbragða við óvæntu hljóði (auditory startle response). Þessar niðurstöður sáust við útsetningu hjá mæðrum sem var minni en fæst við ráðlagða skammta við klíniska notkun og þeim fylgdu eiturverkanir hjá mæðrum (þ.m.t. hreyfiglöp, vanhreyfni, skjálfti og skert aukning líkamsþyngdar). Eiturverkanir hjá mæðrunum komu í veg fyrir gjöf stærri skammta hjá þeim og þar með að hægt væri að draga ályktanir um öryggismörk við meðferð hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Natríumkroskarmellósi
Hýprómellósi
Magnesíumsterat
Örkristallaður sellulósi.

Filmuhúð

200 mg töflur:
Pólývínýlalkóhól
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Gult járnnoxíð (E172)
Lesítín (SOY)
Xantangúmmí

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirbæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð flak og innihald

200 mg töflur:
Ógegnsæjar PVC-PVDC-álþynnur. Pakkningar innihalda 84 filmuhúðaðar töflur; fjölpakkning sem inniheldur 168 (2 x 84) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirbæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. mars 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. janúar 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Trobalt 300 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af retigabíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Grænar, ílangar, filmuhúðaðar töflur 7,1 mm x 16 mm, merktar „RTG-300“ á annari hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Trobalt er ætlað sem viðbótarmeðferð við hlutaflogum, með eða án síðkominna alfloga, hjá fullorðnum 18 ára og eldri með flogaveiki, þegar viðeigandi samsetningar með öðrum lyfjum hafa ekki reynst fullnægjandi eða hafa ekki þolast vel.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammta af Trobalt verður að hækna smám saman í samræmi við svörun hvers sjúklings, til að ná kjörjafnvægi á milli verkunar og þols.

Við upphaf meðferðar er heildardagsskammturinn að hámarki 300 mg (100 mg þrisvar á dag). Síðan er heildardagsskammturinn hækkaður um að hámarki 150 mg á viku, í samræmi við svörun og þol hvers sjúklings. Vænta má að virkur viðhaldsskammtur sé á milli 600 mg/dag og 1.200 mg/dag.

Heildarviðhaldsskammtur er að hámarki 1.200 mg/dag. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun skammta hærra en 1.200 mg/dag.

Ef sjúklingur gleymir einum skammti eða fleiri er mælt með að hann taki einn skammt um leið og hann man eftir því.

Eftir að skammtur sem gleymdist er tekinn skulu líða minnst 3 klst. þar til næsti skammtur er tekinn og síðan skal halda áfram samkvæmt venjulegri meðferðaráætlun.

Þegar notkun Trobalt er hætt þarf að minnka skammtinn smám saman á minnst 3 vikum (sjá kafla 4.4).

Aldraðir (65 ára og eldri)

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun retigabíns hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Mælt er með lækun upphafs- og viðhaldsskammta af Trobalt hjá öldruðum sjúklingum. Heildardagsskammtur í upphafi er 150 mg/dag og meðan á skammtaaðlögun stendur skal auka

heildardagsskammtinn um að hámarki 150 mg á viku í samræmi við svörun og þol einstakra sjúklinga. Ekki er mælt með stærri skömmtum en 900 mg/dag (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Retigabín og umbrotsefni þess hverfa aðallega á brott með útskilnaði um nýru.

Engin þörf er á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50 til 80 ml/mín.; sjá kafla 5.2).

Mælt er með 50% lækkun á upphafs- og viðhaldsskammti af Trobalt hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.; sjá kafla 5.2). Heildardagsskammtur í upphafi er 150 mg og ráðlagt er að hækka heildardagsskammtinn um 50 mg á viku meðan á skammtaaðlögun stendur, að hámarksheildarskammti, 600 mg/dag.

Sjúklingar með nýrnabilun á lokastigi sem eru í blóðskilun skulu taka dagsskammtana hjá eins og venjulega daginn sem skilunin fer fram. Auk þess er mælt með stökum viðbótarskammti strax að skilun lokinni. Ef gegnumbrotsflog koma fram við lok blóðskilunar má íhuga annan viðbótarskammt í upphafi næstu skilunarlotu.

Skert lifrastarfsemi

Engin þörf er á skammtalækkun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi (5 til 6 á Child-Pugh-kvarða; sjá kafla 5.2).

Mælt er með 50% lækkun á upphafs- og viðhaldsskammti af Trobalt, hjá sjúklingum með miðlungsmikla til mikla skerðingu á lifrastarfsemi (≥ 7 á Child-Pugh-kvarða; sjá kafla 5.2). Heildardagsskammtur í upphafi eru 150 mg og ráðlagt er að hækka heildardagsskammtinn um 50 mg á viku meðan á skammtaaðlögun stendur, að hámarksheildarskammti, 600 mg/dag.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verku retigabíns hjá börnum yngri en 18 ára (sjá kafla 5.2). Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Trobalt er ætlað til inntöku. Töflurnar verður að taka í þremur aðskildum skömmtum dag hvern. Töflurnar skal gleypa heilar og ekki tyggja, mylja eða skipta þeim.

Trobalt má taka með eða án fæðu (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Augu

Greint hefur verið frá litbreytingum (upplitun) í augnvef, þ.m.t. sjónhimnu, í klínískum langtímarannsóknum með retigabíni, stundum en ekki alltaf í tengslum við litbreytingar í húð, vörum eða nöglum (sjá hér fyrir neðan og kafla 4.8). Hjá sumum hefur verið tilkynnt um að litabreytingar sjónhimnu hafi gengið til baka eftir að notkun retigabíns var hætt. Langtímaafleiðingar þessa eru enn ekki þekktar en í sumum tilvikum hefur einnig verið greint frá sjónskerðingu.

Auk þess hafa ýmis afbrigði sjónudepilskvilla komið fram sem einkennast af margbreytilegri hrörnun í augnbotnum (vitelliform maculopathy) (sjá kafla 4.8) og greinst hafa með augnsneiðmynd með ljósi

(optical coherence tomography; OCT). Aukin tíðni margbreytilegrar hrömunar í augnbotnum sem og áhrif á hlutverk sjónu, sjónudepils og áhrif á sjón eru ekki þekkt. Tilkynnt hefur verið um óeðlilega sjón (þrengingu sjónsviðs, tap á miðlægri næmni (central sensitivity) og minni sjónskerpu).

Gera á nákvæma augnrannsókn hjá öllum sjúklingum í upphafi og á minnst 6 mánaða fresti m.a. á sjónskerpu, skoðun með raufarlampa (slit-lamp), augnspeglun (dilated fundus photography) og sjónudepilssneiðmynd. Ef litbreytingar í sjónhimnu, margbreytileg hrömun í augnbotnum eða breytingar á sjón koma fram skal meðferð með Trobalt einungis haldið áfram eftir vandlegt endurmat á hlutfalli ávinnings og áhættu. Ef meðferð er haldið áfram skal hafa nánara eftirlit með sjúklingnum.

Húð

Greint hefur verið frá litbreytingum (upplitun) í húð, vörum eða nöglum, í klínískum langtímarannsóknum með retigabíni, stundum en ekki alltaf í tengslum við litbreytingar í augnvef (sjá hér fyrir ofan og kafla 4.8). Hjá þeim sjúklingum, sem þróa með sér þessar breytingar, skal meðferð með Trobalt einungis haldið áfram eftir vandlegt endurmat á hlutfalli ávinnings og áhættu.

Þvagteppa

Greint var frá þvagteppu, þvaglástregðu eða seinkun á þvaglátum í klínískum samanburðarrannsóknum með retigabíni, yfirleitt á fyrstu 8 vikum meðferðar (sjá kafla 4.8). Gæta verður varúðar við notkun Trobalt hjá sjúklingum sem hætt er við þvagteppa og mælt er með því að sjúklingar fái ráðleggingar varðandi hugsanlega hættu á þessum aukaverkunum.

QT-bil

Rannsókn á hjartaleiðni hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hefur sýnt að retigabín, í skömmtum sem hækkaðir hafa verið smám saman að 1.200 mg/dag, hefur áhrif til lengingar á QT-bili. Innan 3 klukkustunda frá gjöf kom fram 6,7 ms (efri mörk 95% einhliða öryggismarka 12,6 ms) meðalaukning á QT-bili, leiðréttu m.t.t. einstaklinga (QTcI). Gæta skal varúðar þegar Trobalt er ávísað með lyfjum sem vitað er að lengja QT-bil og hjá sjúklingum með þekkta lengingu á QT-bili, hjartabilun, þykkun slegils, blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiúmlækkun og hjá sjúklingum sem eru að hefja meðferð og eru 65 ára eða eldri.

Hjá þessum sjúklingum er mælt með því að hjartalínurit sé tekið áður en meðferð með Trobalt er hafin og hjá þeim sem eru með leiðrétt QT-bil > 440 ms í upphafi skal taka hjartalínurit þegar viðhaldsskammti er náð.

Geðræn vandamál

Greint var frá ruglstandi, geðrofskvillum og ofskynjunum, í klínískum samanburðarrannsóknum með retigabíni (sjá kafla 4.8). Þessi áhrif komu almennt fram á fyrstu 8 vikum meðferðar og leiddu oft til þess að meðferð var hætt hjá sjúklingum sem urðu fyrir áhrifum. Mælt er með því að sjúklingar fái ráðleggingar varðandi hugsanlega hættu á þessum aukaverkunum.

Sjálfsvígshætta

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshegðun hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með flogaveikilyfjum í tengslum við nokkrar ábendingar. Safngreining á slembuðum rannsóknum á flogaveikilyfjum, í samanburði við lyfleysu, sýndi einnig örlítið aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshegðun. Ekki er vitað hvað veldur þessari hættu og fyrirliggjandi upplýsingar útiloka ekki hugsanlega aukna áhættu í tengslum við notkun retigabíns.

Því skal fylgjast með sjúklingum m.t.t. einkenna um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshegðun og viðeigandi meðferð íhuguð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) skal ráðlagt að leita ráða hjá lækni ef fram koma einkenni um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshegðun.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Aukin hætta getur verið á aukaverkunum í miðtaugakerfi, þvagteppu og gáttatífi, hjá öldruðum sjúklingum. Gæta þarf varúðar við notkun Trobalt hjá þessum hópi og mælt er með lækkun upphafs- og viðhaldsskammta (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Fráhvarfsflog

Meðferð með Trobalt verður að hætta smám saman til að lágmarka hættuna á fráhvarfsflogum. Mælt er með að skammtar af Trobalt séu minnkaðir á tímabili sem er a.m.k. 3 vikur, nema að hætta þurfi skyndilega af öryggisástæðum (sjá kafla 4.2).

Rannsóknaniðurstöður

Sýnt hefur verið fram á að retigabín truflar klínískar mælingar á bílírúbíni í sermi og þvagi sem geur valdið óeðlilega háum niðurstöðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Önnur flogaveikilyf

Niðurstöður *in vitro* benda til lítillar hættu á milliverkun við önnur flogaveikilyf (sjá kafla 5.2). Hætta á milliverkunum var því metin á grundvelli heildargreiningar á klínískum rannsóknum og þótt það sé ekki talið eins áreiðanlegt og sjálfstæðar klínískar rannsóknir á milliverkunum, styðja niðurstöðurnar þær upplýsingar sem fyrir liggja *in vitro*.

Samkvæmt þessari heildargreiningu á upplýsingum, hefur retigabín ekki áhrif af klínískri þýðingu á lágmarkspéttni fyrir eftirtalin flogaveikilyf í plasmu:

- karbamazepín, klóbazam, klónazepam, gabapentín, lamótrigín, levetíracetam, oxkarbazepín, fenóbarbital, fenýtóín, pregabalín, tópiramat, valpróat, zónisamíð.

Að auki, samkvæmt heildargreiningu á niðurstöðum, höfðu eftirtalin flogaveikilyf ekki áhrif af klínískri þýðingu á lyfjahvörf retigabíns:

- lamótrigín, levetíracetam, oxkarbazepín, tópiramat, valpróat.

Þessi greining sýndi heldur engin klínískt mikilvæg áhrif af völdum örvanna (fenýtóíns, karbamazepíns og fenóbarbitals) á úthreinsun retigabíns.

Upplýsingar frá talnortökuðum fjölda sjúklinga, við stöðuga þéttni, í minni 2. stigs rannsóknum, bentu hins vegar til að:

- fenýtóín geti minnkað útsetningu fyrir retigabíni um 35% í líkamanum
- karbamazepín geti minnkað útsetningu fyrir retigabíni um 33% í líkamanum.

Milliverkun við dígoxín

Niðurstöður úr rannsókn *in vitro* sýndu að N-asetýlumbrotsefni retigabíns (NAMR) hindraði P-glýkópróteinmiðlaðan flutning dígoxíns á þéttniháðan hátt.

Samkvæmt rannsókn, sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, leiddi notkun retigabíns í ráðlögðum skömmtum (600 – 1200 mg/dag) til minni háttar (8 – 18%) aukningar á AUC fyrir dígoxín, eftir stakan skammt af dígoxíni til inntöku. Aukningin virtist ekki háð skammtinum af retigabíni og er ekki talin hafa klíníska þýðingu. Engin marktæk breyting varð á C_{max} fyrir dígoxín. Ekki er þörf á skammtaáðlögun fyrir dígoxín.

Milliverkun við svæfingalyf

Trobalt getur aukið lengd svæfingar af völdum sumra svæfingalyfja (t.d. tíópentalnátríums; sjá kafla 5.1).

Milliverkun við áfengi

Gjöf etanóls (1,0 g/kg) samhliða retigabíni (200 mg) jók þokusýn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Mælt er með að sjúklingar séu upplýstir um hugsanleg áhrif á sjón ef þeir taka Trobalt með áfengi.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Við retigabínskammta allt að 750 mg /dag hafði retigabín engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf estrógenþáttarins (etinýlestradíóls) eða prógestógenþáttarins (noretindróns) í getnaðarvarnarpillunni. Enn fremur hafði lágskammta, samsett getnaðarvarnarpillan engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf retigabíns.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Áhætta tengd flogaveikilyfjum almennt

Konum á barneignaraldri skal veita sérfræðiráðgjöf. Þegar kona ráðgerir að verða barnshafandi skal endurskoða þörfina fyrir flogaveikilyfjameðferð. Hjá konum í meðferð við flogaveiki skal forðast að hætta skyndilega flogaveikilyfjameðferð þar sem það getur leitt til gegnumbrotsfloga, sem geta haft alvarlegar afleiðingar fyrir móður og hið ófædda barn.

Hættan á fæðingargöllum er 2 til 3 sinnum meiri hjá afkvæmunum mæðra sem meðhöndlaðar eru með flogaveikilyfjum, í samanburði við u.þ.b. 3% tíðni sem almenn má búast við. Þeir gallar sem oftast hefur verið greint frá eru skarð í vör, gallar í hjarta- og æðakerfi og gallar í taugapípu. Meðferð með fleiri en einu flogaveikilyfi er tengd meiri hættu á fæðingargöllum en þegar aðeins eitt lyf er notað og því skal alltaf nota meðferð með aðeins einu lyfi ef mögulegt er.

Áhætta tengd Trobalt

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um notkun retigabíns hjá barnshafandi konum. Dýrarannsóknir eru ekki fullnægjandi til þess að varðar eiturvekanir á æxlun vegna þess að plasmabéttni sem náðist í þessum rannsóknum var undir þeirri þéttni sem næst hjá mönnum við ráðlagða skammta (sjá kafla 5.3). Í þroskarannsókn á rottum, þar sem mæðurnar höfðu fengið retigabín á meðgöngunni, kom fram seinkun á þroska viðbragða við óvæntu hljóði (auditory startle response) hjá afkvæmunum (sjá kafla 5.3). Klínísk þróang þessarar niðurstöðu er ekki þekkt.

Notkun Trobalt er ekki ráðlögð á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort retigabín skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt útskilnað retigabíns og/eða umbrotsfegna þess í mjólk. Taka skal ákvörðun um hvort halda eigi áfram/hætta brjóstagjöf eða halda áfram/hætta meðferð með Trobalt að teknu tilliti til ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð með Trobalt fyrir konuna.

Frjósemi

Í dýrarannsóknum komu ekki fram nein áhrif tengd meðferð með retigabíni á frjósemi. Plasmabéttni sem náðist í þessum rannsóknum var hins vegar undir þeirri þéttni sem næst hjá mönnum við ráðlagða skammta (sjá kafla 5.3).

Ekki hefur verið sýnt fram á áhrif retigabíns á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint var frá aukaverkunum, svo sem sundli, svefnhöfga, tvísýni og þokusýn, í klínískum samanburðarrannsóknum, einkum við skammtaaðlögun (sjá kafla 4.8). Mælt er með að sjúklingar séu upplýstir um hættuna á slíkum aukaverkunum í upphafi meðferðar og við hverja skammtahækkun og að þeim sé ráðlagt að aka ekki eða stjórna vélum fyrr en komið hefur í ljós hvaða áhrif Trobalt hefur á þá.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í safni upplýsinga um öryggi, úr þremur fjölsetra, slembuðum, tvíblindum, rannsóknum með samanburði við lyfleysu, voru aukaverkanir almennt vægar til miðlungsmiklar og var oftast greint frá þeim á fyrstu 8 vikum meðferðar. Sundl, svefnhöfgi, ruglástand, málstol, óeðlileg samhæfing, skjálfti, jafnvægistruflun, minnisskerðing, truflanir á göngulagi, þokusýn og hægðatregða virtust skammtaháð.

Aukaverkanir sem oftast voru tilgreindar sem ástæða þess að meðferð var hætt voru sundl, svefnhöfgi, þreyta og ruglástand.

Eftirfarandi skilgreiningar hafa verið notaðar við tíðniflokkun aukaverkana.

Tafla með aukaverkunum

Mjög algengar ($\geq 1/10$)
Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Koma örsjaldan koma fyrir ($\leq 1/10.000$)

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Efnaskipti og næring		Þyngdaraukning Aukin matarlyst	
Geðræn vandamál		Ruglástand Geðrofskvillar Ofskynjanir Áttavilla Kvíði	
Taugakerfi	Sundl Svefnhöfgi	Minnisleysi Málstol Óeðlileg samhæfing Svimi Náladofi Skjálfti Jafnvægistruflun Minnisskerðing Málglop Tormæli Athyglisbrestur Truflun á göngulagi Vöðvarkrakampi	Vanhreyfni
Augu	Litbreytingar (upplitun)	Tvísýni	

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
	Í augnvef, þ.m.t. sjónhimnu, hafa komið fram eftir nokkurra ára meðferð. Í sumum tilvikum hefur einnig verið greint frá sjónskerðingu.	Þokusýn Áunnin margbreytileg hrörnun í augnbotnum (vitelliform maculopathy)	
Meltingarfæri		Ógleði Hægðatregða Meltingartruflanir Munnþurrkur	Kyngingartregða
Lifur og gall		Hækkuð lifrarpróf	
Húð og undirhúð	Blá-grá upplitun á nöglum, vörum og/eða húð hefur komið fram, yfirleitt við hærri skammta og eftir nokkurra ára meðferð.		Húðútbrot Ofsviti
Nýru og þvagfæri		Þvaglátstregða Seinkað þvaglát Blóð í þvagi Óeðlilegur litur á þvagi	Þvagteppa Nýrnasteinakvilli
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Máttleysi Lasleiki Bjúgur á útlimum	

Lýsing á völdum aukaverkunar

Greint var frá aukaverkunum tengdum þvaglátstruflunum, þ.m.t. þvagteppu, hjá 5% sjúklinga sem fengu meðferð með retigabíni, í safni upplýsinga um aukaverkanir (sjá kafla 4.4). Meirihluti tilvika kom fram á fyrstu 8 vikum meðferðar og þau virtust ekki vera skammtaháð.

Greint var frá ruglástandi hjá 9% sjúklinga í upplýsingasafninu, ofskynjunum hjá 2% sjúklinga og geðrofskynnum hjá 1% sjúklinga sem fengu meðferð með retigabíni (sjá kafla 4.4). Meirihluti aukaverkana kom fram á fyrstu 8 vikum meðferðar og aðeins ruglástand virtist vera skammtaháð.

Samkvæmt upplýsingum um aukaverkanir hjá þátttakendum í klínískum rannsóknum reyndist tíðni upplitar á nöglum, vörum, húð og/eða slímhúð vera 3,6% fyrir hvert sjúklingarár útsetningar. Uppsöfnuð tíðni aukaverkunar eftir útsetningu í 1 ár var u.þ.b 1%, 1,8% eftir 2 ár, 4,4% eftir 3 ár, 10,2% eftir 4 ár og 16,7% eftir 5 ár.

U.þ.b. 30-40% þátttakenda í klínískum rannsóknum, sem fengu meðferð með retigabíni og gengust undir rannsókn á húð og/eða augum, reyndust hafa upplitun á nöglum, vörum, húð og/eða slímhúð eða upplitun í augum utan sjónhimnu og u.þ.b. 15-30% þátttakenda í klínískum rannsóknum, sem fengu meðferð með retigabíni og gengust undir augnrannsókn, reyndust vera með upplitun í sjónhimnu. Auk þess hafa verið greind áunnin tilvik sem líkjast margbreytilegri hrörnun í augnbotnum (vitelliform-type maculopathy) sem hefur verið tilkynnt um bæði í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu.

Niðurstöður frá öldruðum sjúklingum benda til þess að þeir séu líklegri til að fá ákveðnar aukaverkanir á miðtaugakerfi þ.m.t. svefnhöfga, minnisleysi, óeðlilega samhæfingu hreyfinga, svima, skjálfta, jafnvægistruflun, minnisskerðingu og truflun á göngulagi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Takmörkuð reynsla er af ofskömmtnun með retigabíni.

Meðan á klínískum rannsóknum stóð var greint frá ofskömmtnun með retigabíni, umfram 2.500 mg/dag. Til viðbótar við aukaverkanir sem komu fram við ráðlagða skammta, voru einkenni ofskömmtnunar með retigabíni m.a. æsingur, árásargirni og pirringur. Ekki var greint frá neinum afleiðingum.

Í rannsókn hjá sjálfboðaliðum komu hjartsláttartruflanir (hjartastopp, samdráttarleysi í hjarta eða sleglahraðtaktur) fram hjá tveimur einstaklingum innan 3 klst. frá því að þeir fengu stakan 900 mg skammt af retigabíni. Hjartsláttartruflanirnar gengu sjálfkrafa til baka og báðir sjálfboðaliðar náðu sér án afleiðinga.

Meðferð

Ef ofskömmtnun á sér stað er mælt með að sjúklingurinn fái viðeigandi stuðningsmeðferð samkvæmt klínískum einkennum, þ.m.t. eftirlit með hjartalínarítti. Frekari meðferð skal vera í samræmi við ráðleggingar eitrunarmiðstöðvar, þar sem hún er til staðar.

Blóðskilun hefur reynst lækka þéttni retigabíns og NAMR í plasma um u.þ.b. 50%.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf, ATC-flokkur: N03AX21.

Verkunarhætti

Kalíumgöng eru ein tegund spennuháðra jónaganga í taugafrumum og eru mikilvæg við ákvörðun á virkni taugafrumum. Rannsóknir *in vitro* benda til að retigabín hafi aðallega áhrif með því að opna kalíumgöng (KCNQ2 [Kv7.2] og KCNQ3 [Kv7.3]) í taugafrumum. Þetta kemur jafnvægi á hvíldarspennu himnunnar og heldur raförvun í taugafrumum undir þröskuldi, sem hindrar að boðspenna fyrir flogavirkni náist. Stökkbreytingar í KCNQ-göngum liggja að baki ýmsum meðfæddum kvillum hjá mönnum, þ.m.t. flogaveiki (KCNQ2 og 3). Verkunarhætti retigabíns á kalíumgöng hefur verið lýst vel, hins vegar hafa aðrir verkunarhættir, sem geta haft áhrif á verkun retigabíns gegn flogaveiki, ekki verið að fullu skýrðir.

Í röð flogalíkana hækkaði retigabín þröskuld fyrir framkomu floga, sem framkölluð voru með hámarksrafstuði, fentýlentetrazóli, píkrótoxíni og N-metýl-D-aspartati (NMDA). Retigabín sýndi einnig hindrandi eiginleika í ýmsum framköllunarlíkönum, t.d. í fullörvuðu ástandi og í sumum tilvikum meðan enn var verið að auka áreitið. Auk þess var retigabín virkt við að koma í veg fyrir

síflog hjá nagdýrum með flogavaldandi vefjaskemmdir af völdum kóbalts og hindraði þankrampa (tonic extensor seizures) hjá músum sem voru erfðafræðilega næmar. Þýðing þessara líkana gagnvart flogaveiki hjá mönnum er hins vegar ekki þekkt.

Lyfhrif

Retigabín lengdi svefntíma hjá rottum, sem framkallaður var með tíópentalnatríum, úr u.þ.b. 4 mín. í 53 mín. og svefntíma framkallaðan með própópólí úr u.þ.b. 8 mín. í 12 mín. Engin áhrif komu fram á svefntíma framkallaðan með halótani og natríummetóhexitali. Retigabíngetur aukið lengd svæfingar af völdum sumra svæfingalyfja (t.d. tíópentalnatríums).

Klínísk virkni viðbótarmeðferðar með retigabíni við hlutflogum

Þrjár fjölsetra, slembaðar, tvíblindar rannsóknir með samanburði við lyfleysu, hjá samtals 1.239 fullorðnum sjúklingum, hafa verið gerðar til að meta virkni retigabíns í viðbótarmeðferð gegn hlutflogum, með eða án síðkominna alfloga. Allir sjúklingar skráðir til þátttöku áttu að hafa lengið flog sem ekki náðist viðunandi stjórnun á með 1 til 3 flogaveikilyfjum samhliða og meira en 75% allra sjúklinga voru að taka ≥ 2 flogaveikilyf samhliða. Í öllum rannsóknum höfðu sjúklingar verið með flogaveiki í að meðaltali 22 ár og miðgildi grunntíðni floga var á bilinu frá 8 til 12 á 28 dögum. Sjúklingum var slembiraðað á lyfleysu eða retigabín 600, 900 eða 1.200 mg/dag (sjá töflu 1). Á 8 vikna upphafstímabili þurftu sjúklingar að fá ≥ 4 hlutflog á 28 dögum. Sjúklingar máttu ekki vera án floga í ≥ 21 dag. Lengd viðhaldstímabils var 8 til 12 vikur.

Meginendapunktur verkunar voru:

- hlutfallsleg breyting á tíðni hlutfloga á 28 dögum frá upphafi að tvíblinda tímabilinu (skammtaaðlögunar- og viðhaldstímabil sameinuð) í öllum þremur rannsóknum
- svörunartíðni (skilgreind sem hlutfall sjúklinga með $\geq 50\%$ lækkun á heildartíðni hlutfloga á 28 dögum) frá upphafi að viðhaldstímabili (aðeins rannsóknir 301 og 302).

Retigabín var virkt sem viðbótarmeðferð hjá fullorðnum með hlutflog í þremur klínískum rannsóknum (tafla 1). Retigabín hafði tölfræðilega marktæka yfirburði miðað við lyfleysu í skömmtunum 600 mg/dag (ein rannsókn), 900 mg/dag (tvær rannsóknir og 1.200 mg/dag (tvær rannsóknir).

Rannsóknirnar voru ekki hannaðar til að meta ákveðnar samsetningar flogaveikilyfja. Þar af leiðandi hefur ekki að fullu verið sýnt fram á öryggi og verkun retigabíns, við notkun samhliða flogaveikilyfjum, m.a. levettíasetami, sem sjaldan voru notuð sem grunnmeðferð í klínísku rannsóknunum.

Tafla 1: Samantekt yfir hlutfallslegar breytingar á heildartíðni hlutafloga og svörunartíðni á 28 daga tímabili

Rannsókn (n=fjöldi á tvíblindu tímabili; n=fjöldi á viðhaldstímabili)	Lyfleysa	Retigabín		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1.200 mg/dag
Rannsókn 205 (n=396; n=303)				
Heildartíðni hlutafloga (miðgildi) % breyting	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Svörunartíðni (annar endapunktur)	26%	28%	41%	41%*
Rannsókn 301 (n=305; n=256)				
Heildartíðni hlutafloga (miðgildi) % breyting	-18%	~	~	-44%*
Svörunartíðni	23%	~	~	56%*
Rannsókn 302 (n=538; n=471)				
Heildartíðni hlutafloga (miðgildi) % breyting	-16%	-28%*	-48%*	~
Svörunartíðni	19%	39%*	47%*	~

* Tölfræðilega marktækt, $p \leq 0.05$

~ Skammtur ekki rannsakaður

Í opnu framhaldi af rannsóknunum þremur, með samanburði við lyfleysu, hélst verkunin við yfir matstímabilið, sem var að lágmarki 12 mánuðir (365 sjúklingar).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Trobalt hjá börnum á aldrinum 0 til yngri en 2 ára með Lennox Gastaut-heilkenni (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Trobalt hjá börnum á aldrinum 2 til yngri en 18 ára með Lennox Gastaut-heilkenni og hjá börnum á aldrinum 0 til yngri en 18 ára með hlutaflog (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Bæði eftir gjöf staks skammts og endurtekinna skammta til inntöku, er retigabín frásogað hratt, með miðgildi t_{max} yfirleitt á milli 0,5 og 2 klst. Heildaraðgengi retigabíns eftir inntöku, samanborið við skammt gefinn í bláæð, er um 60%.

Gjöf retigabíns með fituríkri máltíð breytti ekki heildarumfangi frásogs retigabíns en fæða minnkaði breytileika í C_{max} (23%) á milli einstaklinga, í samanburði við gjöf á fastandi maga (41%) og olli hækkun í C_{max} (38%). Undir venjulegum klínískum kringumstæðum er ekki gert ráð fyrir að áhrif fæðu á C_{max} hafi klíníska þýðingu. Trobalt má því taka með eða án fæðu.

Dreifing

Á þéttibilinu 0,1 til 2 míkróg/ml eru um 80% retigabíns bundin plasmapróteinum. Dreifingarrúmmál retigabíns við jafnvægi er 2 til 3 l/kg eftir gjöf í bláæð.

Umbrot

Retigabíns er að verulegu leyti umbotið hjá mönnum. Stórum hluta retigabínsskammts er breytt í óvirk N-glúkúróníð. Retigabín er einnig umbrotið í N-asetýlumbrotsefni (NAMR) sem tengist síðan einnig

glúkúróníðum. NAMR hefur virkni gegn flogaveiki en er ekki eins öflugt og retigabín í flogalíkönum hjá dýrum.

Engar vísbendingar eru um oxunarumbrot retigabíns eða NAMR í lifur fyrir tilstilli cytókróm-P450-ensíma. Því er ekki líklegt að samhliða gjöf hemla eða örva á cytókróm-P450-ensím hafi áhrif á lyfjahvörf retigabíns eða NAMR.

Rannsóknir *in vitro* með lifrarfrymisögnum úr mönnum sýndu litla eða enga eiginleika retigabíns til að hindra helstu cytókróm-P450-ísóensím (þ.m.t. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4/5). Auk þess örvuðu retigabín og NAMR ekki CYP1A2 eða CYP3A4/5 í lifrarfrumum (primary hepatocytes) hjá mönnum. Því er ekki líklegt að retigabín hafi hindrandi eða örvandi áhrif á lyfjahvörf hvarfefna helstu cytókróm-P450-ísóensímanna.

Brotthvarf

Brotthvarf retigabíns verður fyrir tilstilli bæði umbrota í lifur og útskilnaðar um nýru. Aftur endurheimtast um 84% af skammtinum í þvagi, þ.m.t. N-asetýlumbrotsefnið (18%), N-glúkúróníð virka efnisins og N-asetýlumbrotsefnisins (24%) og virka efnið óbreytt (36%). Aðeins 4% af retigabíni eru skilin út í hægðum. Helmingunartími retigabíns í plasma er um 6 til 10 klukkustundir. Heildarúthreinsun retigabíns úr plasma eftir gjöf í bláæð er yfirleitt 0,4 til 0,6 l/klst./kg.

Línuleg tengsl

Lyfjahvörf retigabíns eru nánast línuleg yfir skammtabilið 25 til 600 mg fyrir staka skammta hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum og allt að 1.200 mg/dag hjá sjúklingum með flogaveiki og engin óvænt uppsöfnun varð í kjölfar endurtekinna skammta.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn á stökum skömmtum jókst AUC fyrir retigabín um u.þ.b. 30% hjá sjálfbóðaliðum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50 til 80 ml/mín.) og um u.þ.b. 100% hjá sjálfbóðaliðum með miðlungs- til verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.), samanborið við heilbrigða sjálfbóðaliða. Mælt er með aðlögun skammta af Trobalt hjá sjúklingum með miðlungs- til verulega skerta nýrnastarfsemi, en ekki er mælt með neinni aðlögun skammta af Trobalt hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Í rannsókn með stökum skömmtum hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum og einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, jókst AUC fyrir retigabín um u.þ.b. 100% hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi miðað við heilbrigða sjálfbóðaliða.

Í annarri rannsókn með stökum skömmtum, hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem fengu langvarandi blóðskilun (n = 8), leiddi skilun sem hófst u.þ.b. 4 klst. eftir gjöf staks skammts af retigabín (100 mg), til lækkunar á þéttni retigabíns í plasma um 52% að miðgildi, frá upphafi til loka skilunar. Flutfallsleg lækkun á þéttni í plasma meðan á skilun stóð var á bilinu 34% til 60%, nema hjá einum einstaklingi þar sem lækkunin var 17%.

Skert lifrarstarfsemi

Í rannsókn á stökum skömmtum komu ekki fram klínískt marktæk áhrif á AUC fyrir retigabín hjá sjálfbóðaliðum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (5 til 6 á Child-Pugh-kvarða). AUC fyrir retigabín hækkaði um u.þ.b. 50% hjá sjálfbóðaliðum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi (7 til 9 á Child-Pugh-kvarða) og um u.þ.b. 100% hjá sjálfbóðaliðum með verulega skerta lifrarstarfsemi (> 9 á Child-Pugh-kvarða), miðað við heilbrigða sjálfbóðaliða. Mælt er með aðlögun á Trobalt skammtinum hjá sjúklingum með miðlungs- eða verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Líkamsþyngd

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, jókst úthreinsun retigabíns með auknu yfirborðsflatarmáli líkamans. Aukningin er hins vegar ekki talin hafa klínísku þýðingu og þar sem retigabínsskammtar eru aðlagðir samkvæmt svörun og þoli einstakra sjúklinga er ekki þörf á skammtaaðlögun á grundvelli líkamsþyngdar.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Í rannsókn á stökum skömmtum var brotthvarf retigabíns hægara hjá heilbrigðum öldruðum sjálfboðaliðum (66 til 82 ára að aldri) miðað við heilbrigða unga fullorðna sjálfboðaliða, sem leiddi til hærri AUC (u.þ.b. 40 til 50%) og lengri lokahelmingunartíma (30%) (sjá kafla 4.2).

Kyn

Niðurstöður úr rannsókn á stökum skömmtum sýndu að hjá ungum fullorðnum sjálfboðaliðum var C_{max} fyrir retigabín u.þ.b. 65% hærri hjá konum en körlum og hjá öldruðum sjálfboðaliðum (66 til 82 ára) var C_{max} u.þ.b. 75% hærri hjá konum samanborið við karla. Þegar C_{max} var leiðrétt m.t.t. þyngdar, voru gildin u.þ.b. 30% hærri hjá ungum konum en körlum og 40% hærri hjá öldruðum konum en körlum. Hins vegar var enginn greinanlegur munur milli kynja á úthreinsun leiðrétt m.t.t. þyngdar og þar sem retigabínsskammtar eru aðlagðir samkvæmt svörun og þoli einstakra sjúklinga er ekki þörf á skammtaaðlögun á grundvelli kyns.

Kynþáttur

Greining á mörgum rannsóknum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi 20% skerðingu á úthreinsun retigabíns hjá heilbrigðum svörtum sjálfboðaliðum samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða af hvítum kynþætti. Þessi áhrif eru hins vegar ekki talin hafa klínísku þýðingu og því ekki mælt með skammtaaðlögun fyrir Trobalt.

Börn

Lyfjahvörf retigabíns hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 12 ára.

Opin rannsókn með endurteknum skömmtum, á lyfjahvörfum, öryggi og þoli, hjá 5 þátttakendum á aldrinum 12 til 18 ára með staðbundin hlutafloð, sýndi að lyfjahvörf retigabíns hjá unglingum eru í samræmi við lyfjahvörf retigabíns hjá fullorðnum. Hins vegar hafa verkun og öryggi retigabíns ekki verið ákvörðuð hjá unglingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hámarksskammtar við rannsóknir á eiturvekunum eftir endurtekna skammta takmörkuðust af ýktum lyfjafræðilegum áhrifum retigabíns (þ.m.t. hreyfiglöpum, vanhreyfni og skjálfta). Útsetningin hjá dýrum þegar engin áhrif komu fram var almennt minni en næst hjá mönnum við ráðlagða klínísku skammta.

Þensla í gallblöðru kom fram í rannsóknum hjá hundum en engar vísbendingar voru um gallteppu eða önnur einkenni um starfstruflun í gallblöðru og rúmmál gallflæðis var óbreytt. Þensla í gallblöðru hjá hundum leiddi til staðbundinnar samþjöppunar lifrar. Engar klínískar vísbendingar um starfstruflun í gallblöðru komu fram.

Aðrar upplýsingar en klínískar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á eiturvekunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eiturvekanir á æxlun

Retigabín hafði engin áhrif á frjósemi eða æxlunargetu almennt.

Retigabín og/eða umbrotsefni þess fóru yfir fylgju hjá rottum og náði þéttni í vefjum sem var svipuð hjá mæðrum og fósturum.

Engar vísbendingar voru um vansköpunarvaldandi áhrif eftir gjöf retigabíns hjá ungafullum dýrum á líffæramyndunarskeiði. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir got hjá rottum var retigabín tengt aukinni

dánartíðni eftir got í kjölfar notkunar á meðgöngu. Auk þess kom fram seinkun á þroska viðbragða við óvæntu hljóði (auditory startle response). Þessar niðurstöður sáust við útsetningu hjá mæðrum sem var minni en fæst við ráðlagða skammta við klíniska notkun og þeim fylgdu eiturverkanir hjá mæðrum (þ.m.t. hreyfiglöp, vanhreyfni, skjálfti og skert aukning líkamsþyngdar). Eiturverkanir hjá mæðrunum komu í veg fyrir gjöf stærri skammta hjá þeim og þar með að hægt væri að draga ályktanir um öryggismörk við meðferð hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Natríumkroskarmellósi
Hýprómellósi
Magnesíumsterat
Örkristallaður sellulósi.

Filmuhúð

300 mg töflur:
Pólvínýlalkóhól
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Álindígókarmín (E132)
Gult járnnoxíð (E172)
Lesítín (SOY)
Xantangúmmí

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarræglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Geymsla og innihald

300 mg töflur:
Ógegnæjar PVC-PVDC-álþynnur. Pakkningar innihalda 84 filmuhúðaðar töflur; fjölpakkning sem inniheldur 168 (2 x 84) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. mars 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. janúar 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Trobalt 400 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af retigabíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Fjólubláar, ílangar, filmuhúðaðar töflur 8,1 mm x 18 mm, merktar „RTG-400“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Trobalt er ætlað sem viðbótarmeðferð við hlutaflogum, með eða án síðkominna alfloga, hjá fullorðnum 18 ára og eldri með flogaveiki, þegar viðeigandi samsetningar með öðrum lyfjum hafa ekki reynst fullnægjandi eða hafa ekki þolast vel.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammta af Trobalt verður að hækna smám saman í samræmi við svörun hvers sjúklings, til að ná kjörjafnvægi á milli verkunar og þols.

Við upphaf meðferðar er heildardagsskammturinn að hámarki 300 mg (100 mg þrisvar á dag). Síðan er heildardagsskammturinn hækkaður um að hámarki 150 mg á viku, í samræmi við svörun og þol hvers sjúklings. Vænta má að virkur viðhaldsskammtur sé á milli 600 mg/dag og 1.200 mg/dag.

Heildarviðhaldsskammtur er að hámarki 1.200 mg/dag. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun skammta hærra en 1.200 mg/dag.

Ef sjúklingur gleymir einum skammti eða fleiri er mælt með að hann taki einn skammt um leið og hann man eftir því.

Eftir að skammtur sem gleymdist er tekinn skulu líða minnst 3 klst. þar til næsti skammtur er tekinn og síðan skal halda áfram samkvæmt venjulegri meðferðaráætlun.

Þegar notkun Trobalt er hætt þarf að minnka skammtinn smám saman á minnst 3 vikum (sjá kafla 4.4).

Aldraðir (65 ára og eldri)

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun retigabíns hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Mælt er með lækun upphafs- og viðhaldsskammta af Trobalt hjá öldruðum sjúklingum. Heildardagsskammtur í upphafi er 150 mg/dag og meðan á skammtaaðlögun stendur skal auka

heildardagsskammtinn um að hámarki 150 mg á viku í samræmi við svörun og þol einstakra sjúklinga. Ekki er mælt með stærri skömmtum en 900 mg/dag (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Retigabín og umbrotsefni þess hverfa aðallega á brott með útskilnaði um nýru.

Engin þörf er á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50 til 80 ml/mín.; sjá kafla 5.2).

Mælt er með 50% lækkun á upphafs- og viðhaldsskammti af Trobalt hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.; sjá kafla 5.2). Heildardagsskammtur í upphafi er 150 mg og ráðlagt er að hækka heildardagsskammtinn um 50 mg á viku meðan á skammtaaðlögun stendur, að hámarksheildarskammti, 600 mg/dag.

Sjúklingar með nýrnabilun á lokastigi sem eru í blóðskilun skulu taka dagsskammtana hjá eins og venjulega daginn sem skilunin fer fram. Auk þess er mælt með stökum viðbótarskammti strax að skilun lokinni. Ef gegnumbrotsflog koma fram við lok blóðskilunar má íhuga annan viðbótarskammt í upphafi næstu skilunarlotu.

Skert lifrastarfsemi

Engin þörf er á skammtalækkun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi (5 til 6 á Child-Pugh-kvarða; sjá kafla 5.2).

Mælt er með 50% lækkun á upphafs- og viðhaldsskammti af Trobalt, hjá sjúklingum með miðlungsmikla til mikla skerðingu á lifrastarfsemi (≥ 7 á Child-Pugh-kvarða; sjá kafla 5.2). Heildardagsskammtur í upphafi eru 150 mg og ráðlagt er að hækka heildardagsskammtinn um 50 mg á viku meðan á skammtaaðlögun stendur, að hámarksheildarskammti, 600 mg/dag.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun retigabíns hjá börnum yngri en 18 ára (sjá kafla 5.2). Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahlvörf eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Trobalt er ætlað til inatöku. Töflurnar verður að taka í þremur aðskildum skömmtum dag hvern. Töflurnar skal gleypa heilar og ekki tyggja, mylja eða skipta þeim.

Trobalt má taka með eða án fæðu (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Augu

Greint hefur verið frá litbreytingum (upplitun) í augnvef, þ.m.t. sjónhimnu, í klínískum langtímarannsóknum með retigabíni, stundum en ekki alltaf í tengslum við litbreytingar í húð, vörum eða nöglum (sjá hér fyrir neðan og kafla 4.8). Hjá sumum hefur verið tilkynnt um að litabreytingar sjónhimnu hafi gengið til baka eftir að notkun retigabíns var hætt. Langtímaafleiðingar þessa eru enn ekki þekktar en í sumum tilvikum hefur einnig verið greint frá sjónskerðingu.

Auk þess hafa ýmis afbrigði sjónudepilskvilla komið fram sem einkennast af margbreytilegri hrörnun í augnbótum (vitelliform maculopathy) (sjá kafla 4.8) og greinst hafa með augnsneiðmynd með ljósi (optical coherence tomography; OCT). Aukin tíðni margbreytilegrar hrömunar í augnbótum sem og áhrif á hlutverk sjónu, sjónudepils og áhrif á sjón eru ekki þekkt. Tilkynnt hefur verið um óeðlilega sjón (þrengingu sjónsviðs, tap á miðlægri næmni (central sensitivity) og minni sjónskerpu).

Gera á nákvæma augnrannsókn hjá öllum sjúklingum í upphafi og á minnst 6 mánaða fresti m.a. á sjónskerpu, skoðun með raufarlampa (slit-lamp), augnspeglun (dilated fundus photography) og sjónudepilsneiðmynd. Ef litbreytingar í sjónhimnu, margbreytileg hrörnun í augnbótum eða breytingar á sjón koma fram skal meðferð með Trobalt einungis haldið áfram eftir vandlegt endurmat á hlutfalli ávinnings og áhættu. Ef meðferð er haldið áfram skal hafa nánara eftirlit með sjúklingnum.

Húð

Greint hefur verið frá litbreytingum (upplitun) í húð, vörum eða nöglum, í klínískum langtímarannsóknum með retigabíni, stundum en ekki alltaf í tengslum við litbreytingar í augnvef (sjá hér fyrir ofan og kafla 4.8). Hjá þeim sjúklingum, sem þróa með sér þessar breytingar, skal meðferð með Trobalt einungis haldið áfram eftir vandlegt endurmat á hlutfalli ávinnings og áhættu.

Þvagteppa

Greint var frá þvagteppu, þvaglátstregðu eða seinkun á þvaglátum í klínískum samanburðarrannsóknum með retigabíni, yfirleitt á fyrstu 8 vikum meðferðar (sjá kafla 4.8). Gæta verður varúðar við notkun Trobalt hjá sjúklingum sem hætt er við þvagteppu og mælt er með því að sjúklingar fái ráðleggingar varðandi hugsanlega hættu á þessum aukaverkunum.

QT-bil

Rannsókn á hjartaleiðni hjá heilbrigðum sjálfboðalöðum hefur sýnt að retigabín, í skömmtum sem hækkaðir hafa verið smám saman að 1.200 mg/dag, hafði áhrif til lengingar á QT-bili. Innan 3 klukkustunda frá gjöf kom fram 6,7 ms (efri mörk 95% einhliða öryggismarka 12,6 ms) meðalaukning á QT-bili, leiðréttu m.t.t. einstaklinga (QTcI). Gæta skal varúðar þegar Trobalt er ávísað með lyfjum sem vitað er að lengja QT-bil og hjá sjúklingum með þekkta lengingu á QT-bili, hjartabilun, þykkun slegils, blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun og hjá sjúklingum sem eru að hefja meðferð og eru 65 ára eða eldri.

Hjá þessum sjúklingum er mælt með því að hjartalínurit sé tekið áður en meðferð með Trobalt er hafin og hjá þeim sem eru með leiðrétt QT-bil > 440 ms í upphafi skal taka hjartalínurit þegar viðhaldsskammti er náð.

Geðræn vandamál

Greint var frá ruglástandi, geðrofskvillum og ofskynjunum, í klínískum samanburðarrannsóknum með retigabíni (sjá kafla 4.8). Þessi áhrif komu almennt fram á fyrstu 8 vikum meðferðar og leiddu oft til þess að meðferð var hætt hjá sjúklingum sem urðu fyrir áhrifum. Mælt er með því að sjúklingar fái ráðleggingar varðandi hugsanlega hættu á þessum aukaverkunum.

Sjálfsvígshætta

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með flogaveikilyfjum í tengslum við nokkrar ábendingar. Safngreining á slembuðum rannsóknum á flogaveikilyfjum, í samanburði við lyfleysu, sýndi einnig örlítið aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Ekki er vitað hvað veldur þessari hættu og fyrirbyggjandi upplýsingar útiloka ekki hugsanlega aukna áhættu í tengslum við notkun retigabíns.

Því skal fylgjast með sjúklingum m.t.t. einkenna um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshæðun og viðeigandi meðferð íhuguð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) skal ráðlagt að leita ráða hjá lækni ef fram koma einkenni um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshæðun.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Aukin hætta getur verið á aukaverkunum í miðtaugakerfi, þvagteppu og gáttatífi, hjá öldruðum sjúklingum. Gæta þarf varúðar við notkun Trobalt hjá þessum hópi og mælt er með lækkun upphafs- og viðhaldsskammta (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Fráhvarfsflog

Meðferð með Trobalt verður að hætta smám saman til að lágmarka hættuna á fráhvarfsflogum. Mælt er með að skammtar af Trobalt séu minnkaðir á tímabili sem er a.m.k. 3 vikur, nema að hætta þurfi skyndilega af öryggisástæðum (sjá kafla 4.2).

Rannsóknaniðurstöður

Sýnt hefur verið fram á að retigabín truflar klínískar mælingar á bílírúbíni í sermi og þvagi sem getur valdið óeðlilega háum niðurstöðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Önnur flogaveikilyf

Niðurstöður *in vitro* benda til lítillar hættu á milliverkun við önnur flogaveikilyf (sjá kafla 5.2). Hætta á milliverkunum var því metin á grundvelli heildargreiningar á klínískum rannsóknum og þótt það sé ekki talið eins áreiðanlegt og sjálfstæðar klínískar rannsóknir á milliverkunum, styðja niðurstöðurnar þær upplýsingar sem fyrir liggja *in vitro*.

Samkvæmt þessari heildargreiningu á upplýsingum, hafði retigabín ekki áhrif af klínískri þýðingu á lágmarkspéttni fyrir eftirtalin flogaveikilyf í plasma:

- karbamazepín, klóbazam, klónazepam, gabapentín, lamótrigín, levetíracetam, oxkarbazepín, fenóbarbital, fenýtóín, pregabalín, tópiramat, valpróat, zónisamíð.

Að auki, samkvæmt heildargreiningu á niðurstöðum, höfðu eftirtalin flogaveikilyf ekki áhrif af klínískri þýðingu á lyfjahvörf retigabíns:

- lamótrigín, levetíracetam, oxkarbazepín, tópiramat, valpróat.

Þessi greining sýndi heldur engin klínískt mikilvæg áhrif af völdum örvanna (fenýtóíns, karbamazepíns og fenóbarbitals) á úthreinsun retigabíns.

Upplýsingar frá takmörkuðum fjölda sjúklinga, við stöðuga þéttni, í minni 2. stigs rannsóknum, bentu hins vegar til að:

- fenýtóín geti minnkað útsetningu fyrir retigabíni um 35% í líkamanum
- karbamazepín geti minnkað útsetningu fyrir retigabíni um 33% í líkamanum.

Milliverkun við dígoxín

Niðurstöður úr rannsókn *in vitro* sýndu að N-asetýlumbrotsefni retigabíns (NAMR) hindraði P-glýkópróteinmiðlaðan flutning dígoxíns á þéttniháðan hátt.

Samkvæmt rannsókn, sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, leiddi notkun retigabíns í ráðlögðum skömmtum (600 – 1200 mg/dag) til minni háttar (8 – 18%) aukningar á AUC fyrir dígoxín, eftir stakan skammt af dígoxíni til inntöku. Aukningin virtist ekki háð skammtinum af retigabíni og er

ekki talin hafa klíníská þýðingu. Engin marktæk breyting varð á C_{max} fyrir dígoxín. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir dígoxín.

Milliverkun við svæfingalyf

Trobalt getur aukið lengd svæfingar af völdum sumra svæfingalyfja (t.d. tíópentalnátríums; sjá kafla 5.1).

Milliverkun við áfengi

Gjöf etanóls (1,0 g/kg) samhliða retigabíni (200 mg) jók þokusýn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Mælt er með að sjúklingar séu upplýstir um hugsanleg áhrif á sjón ef þeir taka Trobalt með áfengi.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Við retigabínskammta allt að 750 mg /dag hafði retigabín engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf estrógenþáttarins (etinýlestradíóls) eða prógestógenþáttarins (noretindróns) í getnaðarvarnarpillunni. Enn fremur hafði lágskammta, samsett getnaðarvarnarpillan engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf retigabíns.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Áhætta tengd flogaveikilyfjum almennt

Konum á barneignaraldri skal veita sérfræðiráðgjöf. Þegar kona ráðgerir að verða barnshafandi skal endurskoða þörfina fyrir flogaveikilyfjameðferð. Hjá konum í meðferð við flogaveiki skal forðast að hætta skyndilega flogaveikilyfjameðferð þar sem það getur leitt til gegnumbrotsfloga, sem geta haft alvarlegar afleiðingar fyrir móður og hið ófædda barn.

Hættan á fæðingargöllum er 2 til 3 sinnum meiri hjá afkvæmum mæðra sem meðhöndlaðar eru með flogaveikilyfjum, í samanburði við u.þ.b. 3% tíðni sem almennt má búast við. Þeir gallar sem oftast hefur verið greint frá eru skarð í vör, gallar í hjarta- og æðakerfi og gallar í taugapípu. Meðferð með fleiri en einu flogaveikilyfi er tengd meiri hættu á fæðingargöllum en þegar aðeins eitt lyf er notað og því skal alltaf nota meðferð með aðeins einu lyfi ef mögulegt er.

Áhætta tengd Trobalt

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um notkun retigabíns hjá barnshafandi konum. Dýrarannsóknir eru ekki fullnægjandi hvað varðar eiturverkanir á æxlun vegna þess að plasmabéttni sem náðist í þessum rannsóknum var undir þeirri þéttni sem næst hjá mönnum við ráðlagða skammta (sjá kafla 5.3). Í þroskarannsókn á rottum, þar sem mæðurnar höfðu fengið retigabín á meðgöngunni, kom fram seinkun á þroska viðbragða við óvæntu hljóði (auditory startle response) hjá afkvæmunum (sjá kafla 5.3). Klínísk þýðing þessarar niðurstöðu er ekki þekkt.

Notkun Trobalt er ekki ráðlögð á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort retigabín skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt útskilnað retigabíns og/eða umbrotsefna þess í mjólk. Taka skal ákvörðun um hvort halda eigi áfram/hætta brjóstagjöf eða halda áfram/hætta meðferð með Trobalt að teknu tilliti til ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð með Trobalt fyrir konuna.

Frjósemi

Í dýrarannsóknnum komu ekki fram nein áhrif tengd meðferð með retigabíni á frjósemi. Plasmabéttni sem náðist í þessum rannsóknum var hins vegar undir þeirri þéttni sem næst hjá mönnum við ráðlagða skammta (sjá kafla 5.3).

Ekki hefur verið sýnt fram á áhrif retigabíns á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint var frá aukaverkunum, svo sem sundli, svefnhöfga, tvísýni og þokusýn, í klínískum samanburðarrannsóknum, einkum við skammtaaðlögun (sjá kafla 4.8). Mælt er með að sjúklingar séu upplýstir um hættuna á slíkum aukaverkunum í upphafi meðferðar og við hverja skammtahækkun og að þeim sé ráðlagt að aka ekki eða stjórna vélum fyrr en komið hefur í ljós hvaða áhrif Trobalt hefur á þá.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í safni upplýsinga um öryggi, úr þremur fjölsetra, slembuðum, tvíblindum, rannsóknum með samanburði við lyfleysu, voru aukaverkanir almennt vægar til miðlungsmáttar og var oftast greint frá þeim á fyrstu 8 vikum meðferðar. Sundl, svefnhöfgi, ruglástand, málstol, óeðlileg samhæfing, skjálfti, jafnvægistruflun, minnisskerðing, truflanir á göngulagi, þokusýn og hægðatregða virtust skammtaháð.

Aukaverkanir sem oftast voru tilgreindar sem ástæða þess að meðferð var hætt voru sundl, svefnhöfgi, þreyta og ruglástand.

Tafla með aukaverkunum

Eftirfarandi skilgreiningar hafa verið notaðar við töðnflokkun aukaverkana:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan koma fyrir ($< 1/10.000$)

Innan töðnflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Efnaskipti og næring		Þyngdaraukning Aukin matarlyst	
Geðræn vandamál		Ruglástand Geðrofskvillar Ofskynjanir Áttavilla Kvíði	
Taugakerfi	Sundl Svefnhöfgi	Minnisleysi Málstol Óeðlileg samhæfing Svimi Náladofi Skjálfti Jafnvægistruflun	Vanhreyfni

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
		Minnisskerðing Málglop Tormæli Athyglisbrestur Truflun á göngulagi Vöðvarykkjakrampi	
Augu	Litbreytingar (upplitun) í augnvef, þ.m.t. sjónhimnu, hafa komið fram eftir nokkurra ára meðferð. Í sumum tilvikum hefur einnig verið greint frá sjónskerðingu.	Tvísýni Þokusýn Áunnin margbreytileg hrörnun í augnbotnum (vitelliform maculopathy)	
Meltingarfæri		Ógleði Hægðatregða Meltingartruflanir Munnþurrkur	Kynningartregða
Lifur og gall		Hækkuð lifrarpróf	
Húð og undirhúð	Blá-grá upplitun á nöglum, vörum og/eða húð hefur komið fram, yfirleitt við hærri skammta og eftir nokkurra ára meðferð.		Húðútbrot Ofsviti
Nýru og þvagfæri		Þvaglátstregða Seinkuð þvaglát Blóð í þvagi Óeðlilegur litur á þvagi	Þvagteppa Nýrnasteinakvilli
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Máttleysi Lasleiki Bjúgur á útlimum	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint var frá aukaverkunum tengdum þvaglátstruflunum, þ.m.t. þvagteppu, hjá 5% sjúklinga sem fengu meðferð með retigabíni, í safni upplýsinga um aukaverkanir (sjá kafla 4.4). Meirihluti tilvika kom fram á fyrstu 8 vikum meðferðar og þau virtust ekki vera skammtaháð.

Greint var frá ruglástandi hjá 9% sjúklinga í upplýsingasafninu, ofskynjunum hjá 2% sjúklinga og geðrofskvillum hjá 1% sjúklinga sem fengu meðferð með retigabíni (sjá kafla 4.4). Meirihluti aukaverkana kom fram á fyrstu 8 vikum meðferðar og aðeins ruglástand virtist vera skammtaháð.

Samkvæmt upplýsingum um aukaverkanir hjá þátttakendum í klínískum rannsóknum reyndist tíðni upplitarar á nöglum, vörum, húð og/eða slímhúð vera 3,6% fyrir hvert sjúklingaár útsetningar. Uppsöfnuð tíðni aukaverkunar eftir útsetningu í 1 ár var u.þ.b 1%, 1,8% eftir 2 ár, 4,4% eftir 3 ár, 10,2% eftir 4 ár og 16,7% eftir 5 ár.

U.þ.b. 30-40% þátttakenda í klínískum rannsóknum, sem fengu meðferð með retigabíni og gengust undir rannsókn á húð og/eða augum, reyndust hafa upplitun á nöglum, vörum, húð og/eða slímhúð eða upplitun í augum utan sjónhimnu og u.þ.b. 15-30% þátttakenda í klínískum rannsóknum, sem fengu meðferð með retigabíni og gengust undir augnrannsókn, reyndust vera með upplitun í sjónhimnu. Auk þess hafa verið greind áunnin tilvik sem líkjast margbreytilegri hrörnun í augnbotnum (vitelliform-type maculopathy) sem hefur verið tilkynnt um bæði í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu.

Niðurstöður frá öldruðum sjúklingum benda til þess að þeir séu líklegri til að fá ákveðnar aukaverkanir á miðtaugakerfi þ.m.t. svefnhöfga, minnisleysi, óeðlilega samhæfingu hreyfinga, svima, skjálfta, jafnvægistruflun, minnisskerðingu og truflun á göngulagi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Takmörkuð reynsla er af ofskömmtnun með retigabíni.

Meðan á klínískum rannsóknum stóð var greint frá ofskömmtnun með retigabíni, umfram 2.500 mg/dag. Til viðbótar við aukaverkanir sem komu fram við ráðlagða skammta, voru einkenni ofskömmtnunar með retigabíni m.a. æsingur, árásarþirni og þirringur. Ekki var greint frá neinum afleiðingum.

Í rannsókn hjá sjálfboðaliðum komu hjartsláttartruflanir (hjartastopp/samdráttarleysi í hjarta eða sleglahraðtaktur) fram hjá tveimur einstaklingum innan 3 klst. frá því að þeir fengu stakan 900 mg skammt af retigabíni. Hjartsláttartruflanir gengu sjálfkrafa til baka og báðir sjálfboðaliðar náðu sér án afleiðinga.

Meðferð

Ef ofskömmtnun á sér stað er mælt með að sjúklingurinn fái viðeigandi stuðningsmeðferð samkvæmt klínískum einkennum, þ.m.t. eftirlit með hjartalínuriti. Frekari meðferð skal vera í samræmi við ráðleggingar eitruðar miðstöðvar, þar sem hún er til staðar.

Blóðskilun hefur reynst lækka þéttni retigabíns og NAMR í plasma um u.þ.b. 50%.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf, ATC-flokkur: N03AX21.

Verkunarháttur

Kalíumgöng eru ein tegund spennuháðra jónaganga í taugafrumum og eru mikilvæg við ákvörðun á virkni í taugafrumum. Rannsóknir *in vitro* benda til að retigabín hafi aðallega áhrif með því að opna kalíumgöng (KCNQ2 [Kv7.2] og KCNQ3 [Kv7.3]) í taugafrumum. Þetta kemur jafnvægi á hvíldarspennu himnunnar og heldur raförvun í taugafrumum undir þröskuldi, sem hindrar að

boðspenna fyrir flogavirkni náist. Stökkbreytingar í KCNQ-göngum liggja að baki ýmsum meðfæddum kvillum hjá mönnum, þ.m.t. flogaveiki (KCNQ2 og 3). Verkunarhætti retigabíns á kalíumgöng hefur verið lýst vel, hins vegar hafa aðrir verkunarhættir, sem geta haft áhrif á verkun retigabíns gegn flogaveiki, ekki verið að fullu skýrðir.

Í röð flogalíkana hækkaði retigabín þröskuld fyrir framkomu floga, sem framkölldu voru með hámarksrafstuði, fentýlentetrazóli, píkrótoxíni og N-metýl-D-aspartati (NMDA). Retigabín sýndi einnig hindrandi eiginleika í ýmsum framköllunarlíkönum, t.d. í fullörvuðu ástandi og í sumum tilvikum meðan enn var verið að auka áreitið. Auk þess var retigabín virkt við að koma í veg fyrir síflog hjá nagdýrum með flogavaldandi vefjaskemmdir af völdum kóbalts og hindraði þankrampa (tonic extensor seizures) hjá músum sem voru erfðafræðilega næmar. Þýðing þessara líkana gagnvart flogaveiki hjá mönnum er hins vegar ekki þekkt.

Lyfhrif

Retigabín lengdi svefntíma hjá rottum, sem framkallaður var með tíópentalnatríum, úr u.þ.b. 4 mín. í 53 mín. og svefntíma framkallaðan með própófóli úr u.þ.b. 8 mín. í 12 mín. Engin áhrif komu fram á svefntíma framkallaðan með halótani og natríummetóhexitali. Retigabíngetur aukin lengd svæfingar af völdum sumra svæfingalyfja (t.d. tíópentalnatríums).

Klínísk virkni viðbótarmeðferðar með retigabíni við hlutaflogum

Þrjár fjölsetra, slembaðar, tvíblindar rannsóknir með samanburði við lyfleysu, hjá samtals 1.239 fullorðnum sjúklingum, hafa verið gerðar til að meta virkni retigabíns í viðbótarmeðferð gegn hlutaflogum, með eða án síðkominna alfloga. Allir sjúklingar skrðu til þátttöku áttu að hafa fengið flog sem ekki náðist viðunandi stjórnun á með 1 til 3 flogaveikilyfjum samhliða og meira en 75% allra sjúklinga voru að taka ≥ 2 flogaveikilyf samhliða. Í öllum rannsóknum höfðu sjúklingar verið með flogaveiki í að meðaltali 22 ár og miðgildi grunntíðni floga var á bilinu frá 8 til 12 á 28 dögum. Sjúklingum var slembiraðað á lyfleysu eða retigabín 600, 900 eða 1.200 mg/dag (sjá töflu 1). Á 8 vikna upphafstímabili þurftu sjúklingar að fá ≥ 4 hlutaflog á 28 dögum. Sjúklingar máttu ekki vera án floga í ≥ 21 dag. Lengd viðhaldstímabils var 8 til 12 vikur.

Meginendapunktur verkunar voru:

- hlutfallsleg breyting á tíðni hlutafloga á 28 dögum frá upphafi að tvíblinda tímabilinu (skammtaæðlögunar- og viðhaldstímabil sameinuð) í öllum þremur rannsóknum
- svörunartíðni (skilgreind sem hlutfall sjúklinga með $\geq 50\%$ lækkun á heildartíðni hlutafloga á 28 dögum) frá upphafi að viðhaldstímabili (aðeins rannsóknir 301 og 302).

Retigabín var virkt sem viðbótarmeðferð hjá fullorðnum með hlutaflog í þremur klínískum rannsóknum (tafla 1). Retigabín hafði tölfraðilega marktæka yfirburði miðað við lyfleysu í skömmtunum 600 mg/dag (ein rannsókn), 900 mg/dag (tvær rannsóknir og 1.200 mg/dag (tvær rannsóknir).

Rannsóknirnar voru ekki hannaðar til að meta ákveðnar samsetningar flogaveikilyfja. Þar af leiðandi hefur ekki að fullu verið sýnt fram á öryggi og verkun retigabíns, við notkun samhliða flogaveikilyfjum, m.a. levetírasetami, sem sjaldan voru notuð sem grunnmeðferð í klínísku rannsóknunum.

Tafla 1: Samantekt yfir hlutfallslegar breytingar á heildartíðni hlutafloga og svörunartíðni á 28 daga tímabili

Rannsókn (n=fjöldi á tvíblindu tímabili; n=fjöldi á viðhaldstímabili)	Lyfleysa	Retigabín		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1.200 mg/dag
Rannsókn 205 (n=396; n=303)				
Heildartíðni hlutafloga (miðgildi) % breyting	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Svörunartíðni (annar endapunktur)	26%	28%	41%	41%*
Rannsókn 301 (n=305; n=256)				
Heildartíðni hlutafloga (miðgildi) % breyting	-18%	~	~	-44%*
Svörunartíðni	23%	~	~	56%*
Rannsókn 302 (n=538; n=471)				
Heildartíðni hlutafloga (miðgildi) % breyting	-16%	-28%*	-48%*	~
Svörunartíðni	19%	39%*	47%*	~

* Tölfræðilega marktækt, $p \leq 0.05$

~ Skammtur ekki rannsakaður

Í opnu framhaldi af rannsóknunum þremur, með samanburði við lyfleysu, hélst verkunin við yfir matstímabilið, sem var að lágmarki 12 mánuðir (365 sjúklingar).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Trobalt hjá börnum á aldrinum 0 til yngri en 2 ára með Lennox Gastaut-heilkenni (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Trobalt hjá börnum á aldrinum 2 til yngri en 18 ára með Lennox Gastaut-heilkenni og hjá börnum á aldrinum 0 til yngri en 18 ára með hlutaflog (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Bæði eftir gjöf staks skammts og endurtekinna skammta til inntöku, er retigabín frásogað hratt, með miðgildi t_{max} yfirleitt á milli 0,5 og 2 klst. Heildaraðgengi retigabíns eftir inntöku, samanborið við skammt gefinn í bláæð, er um 60%.

Gjöf retigabíns með fituríkri máltíð breytti ekki heildarumfangi frásogs retigabíns en fæða minnkaði breytileika í C_{max} (23%) á milli einstaklinga, í samanburði við gjöf á fastandi maga (41%) og olli hækkun í C_{max} (38%). Undir venjulegum klínískum kringumstæðum er ekki gert ráð fyrir að áhrif fæðu á C_{max} hafi klíníska þýðingu. Trobalt má því taka með eða án fæðu.

Dreifing

Á þéttibilinu 0,1 til 2 míkróg/ml eru um 80% retigabíns bundin plasmapróteinum. Dreifingarrúmmál retigabíns við jafnvægi er 2 til 3 l/kg eftir gjöf í bláæð.

Umbrot

Retigabíns er að verulegu leyti umbotið hjá mönnum. Stórum hluta retigabínsskammts er breytt í óvirk N-glúkúróníð. Retigabín er einnig umbrotið í N-asetýlumbrotsefni (NAMR) sem tengist síðan einnig

glúkúróníðum. NAMR hefur virkni gegn flogaveiki en er ekki eins öflugt og retigabín í flogalíkönunum hjá dýrum.

Engar vísbendingar eru um oxunarumbrot retigabíns eða NAMR í lifur fyrir tilstilli cýtókróm-P450-ensíma. Því er ekki líklegt að samhliða gjöf hemla eða örva á cýtókróm-P450-ensím hafi áhrif á lyfjahvörf retigabíns eða NAMR.

Rannsóknir *in vitro* með lifrarfrymisögnum úr mönnum sýndu litla eða enga eiginleika retigabíns til að hindra helstu cýtókróm-P450-ísóensím (þ.m.t. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4/5). Auk þess örvuðu retigabín og NAMR ekki CYP1A2 eða CYP3A4/5 í lifrarfrumum (primary hepatocytes) hjá mönnum. Því er ekki líklegt að retigabín hafi hindrandi eða örvandi áhrif á lyfjahvörf hvarfefna helstu cýtókróm-P450-ísóensímanna.

Brotthvarf

Brotthvarf retigabíns verður fyrir tilstilli bæði umbrota í lifur og útskilnaðar um nýru. Aftur endurheimtast um 84% af skammtinum í þvagi, þ.m.t. N-asetýlumbrotsefnið (18%), N-glúkúróníð virka efnisins og N-asetýlumbrotsefnisins (24%) og virka efnið óbreytt (36%). Aðeins 4% af retigabíni eru skilin út í hægðum. Helmingunartími retigabíns í plasma er um 6 til 10 klukkustundir. Heildarúthreinsun retigabíns úr plasma eftir gjöf í bláæð er yfirleitt 0,4 til 0,6 l/klst./kg.

Línuleg tengsl

Lyfjahvörf retigabíns eru nánast línuleg yfir skammtabilið 25 til 600 mg fyrir staka skammta hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum og allt að 1.200 mg/dag hjá sjúklingum með flogaveiki og engin óvænt uppsöfnun varð í kjölfar endurtekinna skammta.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn á stökum skömmtum jókst AUC fyrir retigabín um u.þ.b. 30% hjá sjálfbóðaliðum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50 til 80 ml/mín.) og um u.þ.b. 100% hjá sjálfbóðaliðum með miðlungs- til verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.), samanborið við heilbrigða sjálfbóðaliða. Mælt er með aðlögun skammta af Trobalt hjá sjúklingum með miðlungs- til verulega skerta nýrnastarfsemi, en ekki er mælt með neinni aðlögun skammta af Trobalt hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Í rannsókn með stökum skömmtum hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum og einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, jókst AUC fyrir retigabín um u.þ.b. 100% hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi miðað við heilbrigða sjálfbóðaliða.

Í annarri rannsókn með stökum skömmtum, hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem fengu langvarandi blóðskilun (n = 8), leiddi skilun sem hófst u.þ.b. 4 klst. eftir gjöf staks skammts af retigabín (100 mg), til lækkunar á þéttni retigabíns í plasma um 52% að miðgildi, frá upphafi til loka skilunar. Flutfallsleg lækkun á þéttni í plasma meðan á skilun stóð var á bilinu 34% til 60%, nema hjá einum einstaklingi þar sem lækkunin var 17%.

Skert lifrarstarfsemi

Í rannsókn á stökum skömmtum komu ekki fram klínískt marktæk áhrif á AUC fyrir retigabín hjá sjálfbóðaliðum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (5 til 6 á Child-Pugh-kvarða). AUC fyrir retigabín hækkaði um u.þ.b. 50% hjá sjálfbóðaliðum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi (7 til 9 á Child-Pugh-kvarða) og um u.þ.b. 100% hjá sjálfbóðaliðum með verulega skerta lifrarstarfsemi (> 9 á Child-Pugh-kvarða), miðað við heilbrigða sjálfbóðaliða. Mælt er með aðlögun á Trobalt skammtinum hjá sjúklingum með miðlungs- eða verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Líkamsþyngd

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, jókst úthreinsun retigabíns með auknu yfirborðsflatarmáli líkamans. Aukningin er hins vegar ekki talin hafa klínísku þýðingu og þar sem retigabínsskammtar eru aðlagðir samkvæmt svörun og þoli einstakra sjúklinga er ekki þörf á skammtaaðlögun á grundvelli líkamsþyngdar.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Í rannsókn á stökum skömmtum var brotthvarf retigabíns hægara hjá heilbrigðum öldruðum sjálfboðaliðum (66 til 82 ára að aldri) miðað við heilbrigða unga fullorðna sjálfboðaliða, sem leiddi til hærri AUC (u.þ.b. 40 til 50%) og lengri lokahelmingunartíma (30%) (sjá kafla 4.2).

Kyn

Niðurstöður úr rannsókn á stökum skömmtum sýndu að hjá ungum fullorðnum sjálfboðaliðum var C_{max} fyrir retigabín u.þ.b. 65% hærri hjá konum en körlum og hjá öldruðum sjálfboðaliðum (66 til 82 ára) var C_{max} u.þ.b. 75% hærri hjá konum samanborið við karla. Þegar C_{max} var leiðrétt m.t.t. þyngdar, voru gildin u.þ.b. 30% hærri hjá ungum konum en körlum og 40% hærri hjá öldruðum konum en körlum. Hins vegar var enginn greinanlegur munur milli kynja á úthreinsun leiðrétti m.t.t. þyngdar og þar sem retigabínsskammtar eru aðlagðir samkvæmt svörun og þoli einstakra sjúklinga er ekki þörf á skammtaaðlögun á grundvelli kyns.

Kynþáttur

Greining á mörgum rannsóknum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi 20% skerðingu á úthreinsun retigabíns hjá heilbrigðum svörtum sjálfboðaliðum samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða af hvítum kynþætti. Þessi áhrif eru hins vegar ekki talin hafa klínísku þýðingu og því ekki mælt með skammtaaðlögun fyrir Trobalt.

Börn

Lyfjahvörf retigabíns hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 12 ára.

Opin rannsókn með endurteknum skömmtum, á lyfjahvörfum, öryggi og þoli, hjá 5 þátttakendum á aldrinum 12 til 18 ára með staðbundin hlutaflog, sýndi að lyfjahvörf retigabíns hjá unglingum eru í samræmi við lyfjahvörf retigabíns hjá fullorðnum. Hins vegar hafa verkun og öryggi retigabíns ekki verið ákvörðuð hjá unglingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hámarksskammtar við rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta takmörkuðust af ýktum lyfjafræðilegum áhrifum retigabíns (þ.m.t. hreyfiglöpum, vanhreyfni og skjálfta). Útsetningin hjá dýrum þegar engin áhrif komu fram var almennt minni en næst hjá mönnum við ráðlagða klínísku skammta.

Þensla í gallblöðru kom fram í rannsóknum hjá hundum en engar vísbendingar voru um gallteppu eða önnur einkenni um starfstruflun í gallblöðru og rúmmál gallflæðis var óbreytt. Þensla í gallblöðru hjá hundum leiddi til staðbundinnar samþjöppunar lifrar. Engar klínískar vísbendingar um starfstruflun í gallblöðru komu fram.

Aðrar upplýsingar en klínískar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á eiturverkunum á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eiturverkanir á æxlun

Retigabín hafði engin áhrif á frjósemi eða æxlunargetu almennt.

Retigabín og/eða umbrotsefni þess fóru yfir fylgju hjá rottum og náði þéttni í vefjum sem var svipuð hjá mæðrum og fósturum.

Engar vísbendingar voru um vansköpunarvaldandi áhrif eftir gjöf retigabíns hjá ungafullum dýrum á líffæramyndunarskeiði. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir got hjá rottum var retigabín tengt aukinni

dánartíðni eftir got í kjölfar notkunar á meðgöngu. Auk þess kom fram seinkun á þroska viðbragða við óvæntu hljóði (auditory startle response). Þessar niðurstöður sáust við útsetningu hjá mæðrum sem var minni en fæst við ráðlagða skammta við klíniska notkun og þeim fylgdu eiturverkanir hjá mæðrum (þ.m.t. hreyfiglöp, vanhreyfni, skjálfti og skert aukning líkamsþyngdar). Eiturverkanir hjá mæðrunum komu í veg fyrir gjöf stærri skammta hjá þeim og þar með að hægt væri að draga ályktanir um öryggismörk við meðferð hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Natríumkroskarmellósi
Hýprómellósi
Magnesíumsterat
Örkristallaður sellulósi.

Filmuhúð

400 mg töflur:
Pólývínýlalkóhól
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Álindígókarmín (E132)
Karmín (E120)
Lesitín (SOY)
Xantangúmmí

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarræglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Geymsla og innihald

400 mg töflur:
Ógegnæjar PVC-PVDC-álþynnur. Pakkningar innihalda 84 filmuhúðaðar töflur; fjölpakkning sem inniheldur 168 (2 x 84) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. mars 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. janúar 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR ELLA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisföng framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Glaxo Wellcome S.A.
Avda Extremadura 3
Aranda de Duero
E-09400 Burgos
Spánn

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskilyrt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 18.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

• Viðbótaráætlaðir til að lágmarka áhættu

Áður en lyfið er sett á markað í viðkomandi landi og einnig eftir breytingar á lykilatriðum fræðsluefnisins, skal markaðsleyfishafi hafa samráð við yfirvöld um endanlega úrgáfu fræðsluefnis.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að við markaðssetningu og eftir markaðssetningu hafi taugasjúkdómalæknar, augnlæknar og aðrir heilbrigðisstarfsmenn (samkvæmt gildandi ákvæðum hvers lands) fengið upplýsingar ætlaðar læknum, sem innihalda eftirfarandi atriði:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir lækna. Þegar það á við skal kynningarbréf sem tilgreinir meginbreytingar einnig vera sem hluti af fræðsluefni. Leiðbeiningar fyrir lækna skulu innihalda eftirfarandi grunnupplýsingar:
 - Nauðsyn þess að upplýsa sjúklinga að TROBALT geti valdið eða aukið einkenni þvaglátstregðu/seinkaðra þvagláta
 - Nauðsyn þess að upplýsa sjúklinga um aukaverkanir tengdar lengingu QT-bils

- Varúð við notkun TROBALT hjá sjúklingum með hjartasjúkdóm eða þeim sem taka samhliða lyf sem vitað er að valda lengingu QT-bils
- Nauðsyn þess að upplýsa sjúklinga um að TROBALT getur valdið ruglástandi, ofskynjunum og geðrofskvillum og að fylgja þurfi skammtaaðlöguninni til að lágmarka þessa hættu;
- Nauðsyn þess að upplýsa sjúklinga um að TROBALT getur valdið litbreytingum í augnvef, þ. m.t. sjónhimnu og einnig í húð, vörum og/eða nöglum, sem og ýmis afbrigði sjónudepilskvilla sem einkennast af margbreytilegri hrörnun í augnbotnum (vitelliiform maculopathy)
- Nauðsyn þess að framkvæma nákvæma rannsókn á augum, m.a. á sjónskerpu, skoðun með raufarlampa (slit-lamp), augnspeglun og sneiðmynd af augnbotni við upphaf meðferðar og á minnst 6 mánaða fresti eftir það, meðan á meðferð stendur. Ef litbreytingar í sjónhimnu, margbreytileg hrörnun í augnbotnum eða breytingar á sjón koma fram skal meðferð með Trobalt einungis haldið áfram eftir vandlegt endurmat á hlutfalli ávinnings og áhættu. Ef meðferð er haldið áfram skal hafa nánara eftirlit með sjúklingnum.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Trobalt 50 mg filmuhúðaðar töflur
retigabín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg retigabín

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

21 filmuhúðuð tafla
84 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

trobalt 50 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Trobalt 50 mg filmuhúðaðar töflur
retigabín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Glaxo Group Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÆÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Trobalt 100 mg filmuhúðaðar töflur
retigabín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 100 mg retigabín

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

21 filmuhúðuð tafla
84 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

trobalt 100 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Trobalt 100 mg filmhúðaðar töflur
retigabín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Glaxo Group Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Trobalt 200 mg filmuhúðaðar töflur
retigabín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg retigabín

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

84 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULIÐ (IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ ELM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/681/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

trobalt 200 mg

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Trobalt 200 mg filmhúðaðar töflur
retigabín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Glaxo Group Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Trobalt 300 mg filmuhúðaðar töflur
retigabín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg retigabín

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

84 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULIÐ (IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ ELM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/681/009

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

trobalt 300 mg

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Trobalt 300 mg filmuhúðaðar töflur
retigabín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Glaxo Group Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Trobalt 400 mg filmuhúðaðar töflur
retigabín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 400 mg retigabín

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

84 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/681/011

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRAIETRI**

trobalt 400 mg

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Trobalt 400 mg filmhúðaðar töflur
retigabín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Glaxo Group Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI LÍMMIÐI (MEÐ BLUE BOX - AÐEINS FJÖLPAKKNING)****1. HEITI LYFS**

Trobalt 200 mg filmuhúðaðar töflur
retigabín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg retigabín

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Fjölpaðning: 168 (2 paðningar með 84) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULÍÐIR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ ELM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING****9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/681/008

13. LOTUNÚMER**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI LÍMMIÐI (MEÐ BLUE BOX - AÐEINS FJÖLPAKKNING)

1. HEITI LYFS

Trobalt 300 mg filmuhúðaðar töflur
retigabín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg retigabín

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakking: 168 (2 þakkingar með 84) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULÍÐIR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ ELM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/681/010

13. LOTUNÚMER**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI LÍMMIÐI (MEÐ BLUE BOX - AÐEINS FJÖLPAKKNING)

1. HEITI LYFS

Trobalt 400 mg filmuhúðaðar töflur
retigabín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 400 mg retigabín

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakking: 168 (2 þakkingar með 84) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULIÐ (IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ ELM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/681/012

13. LOTUNÚMER**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
INNRI ASKJA ÁN BLUE BOX -AÐEINS FJÖLPAKKNING)

1. HEITI LYFS

Trobalt 200 mg filmuhúðaðar töflur
retigabín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg retigabín

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

84 filmuhúðaðar töflur
Hluti fjölpakkningar, ekki selt sem stök pakkning

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/681/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

trobalt 200 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
INNRI ASKJA ÁN BLUE BOX -AÐEINS FJÖLPAKKNING)

1. HEITI LYFS

Trobalt 300 mg filmuhúðaðar töflur
retigabín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg retigabín

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

84 filmuhúðaðar töflur
Hluti fjölpakkningar, ekki selt sem stök pakkning

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/681/010

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

trobalt 300 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
INNRI ASKJA ÁN BLUE BOX -AÐEINS FJÖLPAKKNING)

1. HEITI LYFS

Trobalt 400 mg filmuhúðaðar töflur
retigabín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 400 mg retigabín

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

84 filmuhúðaðar töflur
Hluti fjölpakkningar, ekki selt sem stök pakkning

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ ELM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/681/012

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

trobalt 400 mg

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Trobalt

Trobalt 50 mg filmuhúðaðar töflur

Trobalt 100 mg filmuhúðaðar töflur

Trobalt 200 mg filmuhúðaðar töflur

Trobalt 300 mg filmuhúðaðar töflur

Trobalt 400 mg filmuhúðaðar töflur

Retigabín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Trobalt og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Trobalt
3. Hvernig nota á Trobalt
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Trobalt
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Trobalt og við hverju það er notað

Trobalt inniheldur virka efnið retigabín. Trobalt er af flokki lyfja sem kallast *flogaveikilyf*. Verkun þess felst í að fyrirbyggja of mikla virkni í heilanum sem veldur flogaköstum (einnig kölluð flog).

Trobalt er notað til meðferðar á flogum sem hafa áhrif á hluta heilans (hlutaflog) sem ýmist geta breiðst út til stærri svæða í báðum heilahvolum (síðkomin alflog) eða ekki. Það er notað ásamt öðrum flogaveikilyfjum til meðferðar hjá fullorðnum sem fá enn flog og þar sem aðrar samsetningar flogaveikilyfja hafa ekki virkað vel.

2. Áður en byrjað er að nota Trobalt

Ekki má nota Trobalt

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir retigabíni eða einhverju öðru innihaldsefni Trobalt (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni áður en Trobalt er notað.

- ef þú ert 65 ára eða eldri.
- ef þú ert með nýrna- eða lifrarvandamál.

Láttu lækinn vita ef eitthvað af þessu á við um þig. Læknirinn gæti ákveðið að gefa þér minni skammt.

Fylgist með alvarlegum einkennum

Trobalt getur valdið alvarlegum aukaverkunum, m.a. þvagteppu og geðvandamálum. Þú þarft að vera á varðbergi gagnvart ákveðnum einkennum á meðan þú tekur Trobalt, til að minnka hættuna á vandamálum. Sjá „Fylgist með alvarlegum einkennum“ í kafla 4.

Upplitun á húð, nögglum, vörum og augum og augnkvilli vegna breytinga í miðju augans (sjónudepilskvilli)

Greint hefur verið frá upplitun á hlutum augans, m.a. sjónhimnu (innanvert í bakhluta augans) hjá einstaklingum sem tekið hafa Trobalt í nokkur ár (sjá kafla 4).

Greint hefur verið frá augnkvilla vegna breytinga í miðju sjónhimnu (sjónudepilskvilli) hjá þeim sem nota Trobalt (sjá kafla 4).

Læknirinn ætti að ráðleggja þér að fara í augnrannsókn áður en meðferð er hafin. Endurtaka skal augnrannsóknina á minnst 6 mánaða fresti meðan á notkun Trobalt stendur. Meðferðinni verður hætt ef einhver vandamál koma upp, nema ekki sé um aðra viðeigandi meðferð að ræða. Læknirinn mun hafa nákvæmara eftirlit með þér ef meðferð með Trobalt er haldið áfram.

Láttu lækninn vita ef þú tekur eftir einhverjum breytingum á sjón meðan á meðferð með Trobalt stendur.

Blá-grá upplitun á húð, vörum eða nögglum hefur einnig verið tilkynnt hjá einstaklingum sem tekið hafa Trobalt í nokkur ár (sjá kafla 4). Stundum gerist þetta samhliða upplitun á hlutum augans. Ef þú tekur eftir slíkum breytingum meðan á notkun lyfsins stendur skaltu láta lækninn vita. Læknirinn mun ræða við þig um hvort hætta eigi meðferð með Trobalt.

Hjartavandamál

Trobalt getur haft áhrif á hjartsláttinn. Það eru meiri líkur á að þú finnur fyrir þessu:

- ef þú tekur önnur lyf
- ef þú ert með hjartavandamál fyrir
- ef þú ert með lítið kalíum (*kalíumskort*) eða lítið magnesíum (*magnesíumskort*) í blóði.
- ef þú ert 65 ára eða eldri

Láttu lækninn vita ef eitthvað af þessu á við um þig, eða ef þú tekur eftir einhverjum óvenjulegum breytingum á hjartsláttinum (svo sem of hröðum eða of hægum hjartslætti). Þú gætir þurft að fara í frekari rannsóknir (þ.m.t. hjartalínunni, sem er rannsókn þar sem rafvirkni hjartans er skráð) á meðan þú tekur Trobalt.

Sjálfskaðahugsanir eða sjálfsvígshugsanir

Nokkrir einstaklingar í meðferð með flogaveikilyfjum eins og Trobalt hafa fundið fyrir sjálfskaða- eða sjálfsvígshugsunum. Ef slíkar hugsanir koma einhvern tíma fyrir hjá þér:

Hafðu strax samband við lækninn.

Ef þú þarft að fara í blóð- eða þvagrannsókn

Trobalt getur haft áhrif á niðurstöður sumra rannsókna. Ef þú þarft að fara í blóð- eða þvagrannsókn:

Láttu þann sem pantar rannsóknina vita að þú takir Trobalt.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Trobalt hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Öryggi og verkun eru ekki enn þekkt hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Trobalt

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Trobalt getur haft áhrif á sum svæfingarlyf (t.d. tíópentalnatríum). Ef þú ert að fara í aðgerð í svæfingu:

Láttu lækninn vita með góðum fyrirvara að þú takir Trobalt.

Notkun Trobalt með áfengi

Ef þú neytir áfengis með Trobalt getur sjónin orðið óskýr. Gættu sérstakrar varúðar þar til þú veist hvaða áhrif Trobalt og áfengi hafa á þig.

Meðganga og brjóstagið

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi Trobalt á meðgöngu. Því er notkun Trobalt ekki ráðlögð á meðgöngu. Notaðu örugga getnaðarvörn til að forðast þungun meðan á meðferð með Trobalt stendur.

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Ekki hætta meðferð án þess að ræða fyrst við læknum. Læknirinn vegur ávinning af töku Trobalt á móti áhættu fyrir barnið ef Trobalt er notað á meðgöngu.

Ekki er vitað hvort virka efnið í Trobalt geti borist í brjóstamjólk.

Talaðu við læknum um brjóstagið á meðan þú tekur Trobalt. Læknirinn metur ávinning af töku Trobalt á meðan þú ert með barn á brjósti á móti hugsanlegri áhættu fyrir barnið.

Akstur og notkun véla

Trobalt getur valdið sundli eða svefnhöfða og tvísýni eða þokusýni.

Ekki aka eða stjórna vélum fyrr en þú veist hvaða áhrif Trobalt hefur á þig.

Mikilvægt er að þú ráðfærir þig við læknum um áhrif flogaveikinnar á akstur og notkun véla.

3. Hvernig nota á Trobalt

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

Upphafsskammtur Trobalt er að hámarki 100 mg, tekin þrisvar á dag (alls 300 mg á dag). Læknirinn getur aðlagð skammtinn smám saman á nokkrum vikum þannig að betri stjórn náist á flogunum og aukaverkunum sé haldið í lágmarki. Hámarksskammtur er 400 mg tekin þrisvar á dag (alls 1.200 mg á dag). Ef þú ert eldri en 65 ára er yfirleitt gefinn minni upphafsskammtur og læknirinn takmarkar hámarksskammtinn hugsanlega við 900 mg á dag.

Ef þú ert með nýrna- eða lifravandamál gefur læknirinn þér hugsanlega minni skammt af Trobalt.

Ekki taka meira Trobalt en læknirinn hefur ráðlagt. Það getur tekið nokkrar vikur að finna rétta skammtinn af Trobalt fyrir þig.

Hvernig taka á lyfið

Trobalt er ætlað til inntöku. Gleypu töfluna heila. Ekki tyggja, mylja eða brjóta töfluna. Þú getur tekið Trobalt með eða án fæðu.

Ef stærri skammtur af Trobalt en mælt er fyrir um er tekinn

Ef þú tekur of margar töflur af Trobalt eru meiri líkur á að aukaverkanir eða eitthvert eftirfarandi einkenna komi fram:

- æsingur, árásargirni eða þirringur
- áhrif á hjartslátt

Hafðu samband við læknum eða lyfjafræðing og fáðu ráðleggingar ef þú tekur einhvern tíma meira af Trobalt en þér var ávísað. Sýndu umbúðir lyfsins ef hægt er.

Ef gleymist að taka Trobalt

Ef þú gleymir einhverjum skömmtum skaltu taka einn skammt um leið og þú manst eftir því. Láttu síðan líða minnst 3 klukkustundir þar til þú tekur næsta skammt.

Ekki taka meira en einn skammt í hvert sinn til að bæta upp fyrir skammta sem gleymst hefur að taka. Leitaðu til lækisins eða lyfjafræðings ef þú ert ekki viss um hvað þú átt að gera.

Ekki hætta að taka Trobalt nema samkvæmt ráðleggingum

Taktu Trobalt eins lengi og lækinn segir til um. Ekki hætta að taka lyfið nema samkvæmt ráðleggingum læknisins.

Ef hætt er að nota Trobalt

Ef þú hættir skyndilega að taka Trobalt geta flogin komið aftur eða orðið verri. Ekki minnka skammtinn nema lækinn segi þér að gera það. Þegar hætt er að taka Trobalt er mikilvægt að minnka skammtinn smám saman á a.m.k. 3 vikum.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur Trobalt valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Fylgist með alvarlegum einkennum

Upplitun á hlutum augans, þ.m.t. sjónhimnu (innanvert í bakhluta augans): Þetta getur verið mjög algengt hjá einstaklingum sem taka Trobalt í nokkur ár.

Augnkvilli vegna breytinga í miðju augans (sjónudepilskvilli): Þetta getur verið algengt hjá þeim sem nota Trobalt. Miðjusjón getur orðið þokukennd og erfiðleikar við lestur og að þekkja andlit geta komið fram. Í fyrstu er ekki víst að þessar breytingar hafi áhrif á sjónina en með tímanum getur hún versnað.

Litbreytingar í auga og í miðju sjónhimnu geta gengið til baka þegar töku Trobalt er hætt.

Lækinn ætti að ráðleggja þér að fara í augnrannsókn áður en meðferð er hafin. Augnrannsóknina skal endurtaka á minnst sex mánaða fresti meðan á notkun Trobalt stendur. Meðferðinni verður hætt ef einhver vandamál koma upp, nema ekki sé um aðra viðeigandi meðferð að ræða. Lækinn mun hafa nákvæmara eftirlit með þér ef meðferð með Trobalt er haldið áfram.

Blá-grá upplitun á húð, vörum eða fögnum: Þetta er mjög algengt hjá einstaklingum sem taka Trobalt í nokkur ár. Stundum gerist þetta samhliða upplitun á hlutum augans. Lækinn mun ræða við þig um hvort halda eigi meðferð með Trobalt áfram.

Þvaglátvandamál

Þau eru algeng hjá þeim sem taka Trobalt og geta leitt til þess að alls ekki sé hægt að kasta þvagi. Mestar líkur eru á að þetta gerist á fyrstu mánuðum meðferðar með Trobalt. Einkennin eru m.a.:

- sársauki við þvaglát (*þvaglátstregða*)
- vandamál við að hefja þvaglát (*seinkuð þvaglát*)
- að geta ekki kastað þvagi (*þvagteppa*)

Láttu lækinn strax vita ef þú færð eitthvert þessara einkenna.

Geðvandamál

Þau eru algeng hjá þeim sem taka Trobalt og eru mestar líkur á að þau komi fram á fyrstu mánuðum meðferðar. Einkennin eru m.a.:

- rugl
- geðrofskvillar (alvarleg geðvandamál)
- ofskynjanir (að sjá og heyra hluti sem ekki eru til staðar)

Láttu lækinn vita eins fljótt og unnt er ef þú finnur fyrir einhverju þessara einkenna. Lækinn gæti ákveðið að Trobalt henti þér ekki.

Mjög algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- sundl

- svefnhöfði
- þróttleysi

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- blóð í þvagi; óeðlilegur litur á þvagi
- áttavilla; kvíði
- minnisvandamál (*minnisleysi*)
- vandamál við að lesa, skrifa eða segja það sem átt er við, eða vandamál við að skilja orð
- athyglisbrestur
- skortur á samhæfingu; snúningstilfinning (*svimi*); jafnvægisvandamál; vandamál við göngu
- skjálfti; skyndilegir vöðvakippir (*vöðvakykkjakrampi*)
- náladofi eða dofi í höndum eða fótum
- tvísýni eða þokusýn
- hægðatregða; ógleði; meltingartruflanir; munnþurrkur
- þyngdaraukning; aukin matarlyst
- þroti í neðanverðum fótleggjum og fótum
- máttleysi eða almenn vanlíðan
- breytingar á lifrarstarfsemi, sem koma fram í blóðrannsóknnum.

Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum:

- hægir eða skertar vöðvahreyfingar
- kyngingarörðugleikar
- húðútbrot
- mikil svitamyndun
- nýrnasteinar

Aldraðir

Ef þú ert 65 ára eða eldri geta verið meiri líkur en hjá yngri fullorðnum á að eftirfarandi einkenni komi fyrir hjá þér:

- svefnhöfði
- minnisvandamál
- jafnvægisvandamál, skortur á samhæfingu, snúningstilfinning (*svimi*), vandamál við göngu
- skjálfti

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi, sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Trobalt

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirbæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Trobalt inniheldur

Virka innihaldsefnið er retigabín. Hver tafla inniheldur 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg eða 400 mg af retigabíni.

Önnur innihaldsefni eru: natríumkroskarmellósi, hýprómellósi, magnesíumsterat, örkristallaður sellulósi, pólývínýlalkóhól, títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), lesítín (SOY) og xantangúmmí.

50 mg og 400 mg töflurnar innihalda einnig álindígókarmín (E132) og karmín (E120).

100 mg og 300 mg töflurnar innihalda einnig álindígókarmín (E132) og gult járnnoxíð (E172).

200 mg töflurnar innihalda einnig gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Trobalt og pakkningastærðir

Trobalt 50 mg filmuhúðaðar töflur eru fjólubláar, kringlóttar og merktar „RTG 50“ á annarri hliðinni. Hver pakkning inniheldur þynnur með 21 eða 84 filmuhúðuðum töflum.

Trobalt 100 mg filmuhúðaðar töflur eru grænar, kringlóttar og merktar „RTG 100“ á annarri hliðinni. Hver pakkning inniheldur þynnur með 21 eða 84 filmuhúðuðum töflum.

Trobalt 200 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, ílangar og merktar „RTG-200“ á annarri hliðinni. Hver pakkning inniheldur þynnur með 84 eða 2 x 84 filmuhúðuðum töflum.

Trobalt 300 mg filmuhúðaðar töflur eru grænar, ílangar og merktar „RTG-300“ á annarri hliðinni. Hver pakkning inniheldur þynnur með 84 eða 2 x 84 filmuhúðuðum töflum.

Trobalt 400 mg filmuhúðaðar töflur eru fjólubláar, ílangar og merktar „RTG-400“ á annarri hliðinni. Hver pakkning inniheldur þynnur með 84 eða 2 x 84 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar hér á landi.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited

Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7080

Italia

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

Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Viðauki IV

Ástæður fyrir einni endurnýjun markaðsleyfis til viðbótar

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Ástæður fyrir einni endurnýjun markaðsleyfis til viðbótar

Á grundvelli gagna, sem hafa komið fram síðan upphaflegt markaðsleyfi var veitt, telur sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn, CHMP, að jafnvægi ávinnings og áhættu fyrir Trobalt sé áfram jákvætt en telur halda skuli áfram nánú eftirliti með öryggi af eftirfarandi ástæðum:

Augnkvillar hafa komið fram við notkun Trobalt, litabreytingar í sjónu þar meðtaldar. Óvissa er um áhrif áhættunnar á sjúklinga þar sem möguleiki er á óeðlilegri starfsgetu samfara sjónukvilla, hugsanlega alvarleg sjónskerðing meðtalin.

Á grundvelli öryggisupplýsinga fyrir Trobalt telur CHMP því að markaðsleyfishafinn skuli leggja fram eina umsókn um endurnýjun til viðbótar eftir 5 ár.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi