

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trobalt 50 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg retigabine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Paarse, ronde, filmomhulde tabletten van 5,6 mm, met op de ene zijde de markering 'RTC 50'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trobalt is geïndiceerd voor adjuvante behandeling van geneesmiddel-resistente partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen van 18 jaar en ouder met epilepsie, als andere combinaties met andere geneesmiddelen inadequaat zijn of niet worden getolereerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Trobalt moet getitreerd worden, overeenkomstig de respons van de individuele patiënt, voor een optimale balans tussen werkzaamheid en verdraagbaarheid.

De startdosering is maximaal 300 mg per dag (100 mg driemaal daags). Daarna wordt de totale dagelijkse dosering verhoogd met maximaal 150 mg per week, afhankelijk van de individuele patiëntenrespons en -verdraagbaarheid. De verwachting is dat een effectieve onderhoudsdosering zal liggen tussen 600 mg/dag en 1.200 mg/dag.

De maximale totale onderhoudsdosering bedraagt 1.200 mg/dag. Er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van doseringen boven de 1.200 mg/dag.

Als patiënt vergeten een dosis Trobalt in te nemen, wordt aanbevolen een dosis te nemen zodra zij eraan denken.

Na het innemen van een gemiste dosis moet ten minste 3 uur worden gewacht voor de volgende dosis ingenomen mag worden. Hierna moet het normale doseringsschema worden hervat.

Bij het staken van de behandeling met Trobalt moet de dosering geleidelijk verminderd worden in een periode van ten minste 3 weken (zie rubriek 4.4).

Ouderen (65 jaar en ouder)

Er zijn slechts beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van retigabine bij patiënten van 65 jaar en ouder. Een reductie van de aanvangs- en onderhoudsdosering van Trobalt wordt aanbevolen voor oudere patiënten. De totale dagelijkse startdosering is 150 mg/dag en in de titratieperiode dient de totale dagelijkse dosis te worden verhoogd met maximaal 150 mg per week, afhankelijk van de

individuele patiëntenrespons en verdraagbaarheid. Doseringen hoger dan 900 mg/dag worden niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie:

Retigabine en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de nieren.

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min; zie rubriek 5.2).

Er wordt een 50% reductie in de start- en de onderhoudsdosering van Trobalt aanbevolen bij patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 50 ml/min; zie rubriek 5.2). De totale dagelijkse startdosis bedraagt 150 mg en er wordt aanbevolen tijdens de titratieperiode de totale dagelijkse dosering te verhogen met 50 mg per week, tot een maximale totale dosering van 600 mg/dag.

Voor patiënten in het eindstadium van een nierziekte die hemodialyse ondergaan, moeten de 3 dagelijkse doses zoals gewoonlijk worden gebruikt op de dag van de dialyse. Als toevoeging hieraan wordt een enkele extra dosis aanbevolen, meteen na de dialyse. Als er alsnog doortrekkervallen voorkomen tegen het einde van de dialyse, kan een extra dosis aan het begin van de volgende dialysesessie worden overwogen.

Leverinsufficiëntie:

Er is geen dosisreductie nodig bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pughscore 5 tot 6; zie rubriek 5.2).

Er wordt een 50% reductie in de start- en de onderhoudsdosering van Trobalt aanbevolen bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pughscore ≥ 7 ; zie rubriek 5.2). De totale dagelijkse startdosis bedraagt 150 mg, en er wordt aanbevolen tijdens de titratieperiode de totale dagelijkse dosering te verhogen met 50 mg per week, tot een maximale totale dosering van 600 mg/dag.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van retigabine bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.2). De momenteel beschikbare farmacokinetische gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Trobalt is voor oraal gebruik. De tabletten moeten worden ingenomen in drie afzonderlijke doses per dag. De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt; er mag niet op worden gekauwd; ze mogen niet worden vernalen of gebroken.

Trobalt kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oogaandoeningen

Pigmentveranderingen (verkleuring) van oculair weefsel, inclusief de retina, is gerapporteerd in langetermijnonderzoeken met retigabine, soms, maar niet altijd, in samenhang met pigmentveranderingen van de huid, lippen of nagels (zie de paragraaf hieronder en rubriek 4.8). Bij

sommige patiënten is reversibiliteit van retinale pigmentatie gemeld na het staken van de behandeling met retigabine. De langetermijnprognose van deze bevindingen is op dit moment onbekend, maar in sommige meldingen wordt dit geassocieerd met visuele beperkingen.

Bovendien is eveneens een uitgesproken vorm van maculaire afwijking met kenmerken van vitelliforme maculopathie waargenomen (zie rubriek 4.8), in de meeste gevallen gediagnostiseerd met een netvliesscan (Optical Coherence Tomography, OCT). De progressiesnelheid van vitelliforme maculopathie en de impact op de retinale en maculaire functie en het zicht zijn onduidelijk. Afwijkingen in het zicht (beperking van het gezichtsveld, verlies van centrale gevoeligheid en verminderde visuele scherpte) zijn gemeld.

Bij alle patiënten zouden uitgebreide oftalmologische onderzoeken moeten worden uitgevoerd bij de start van de behandeling en ten minste elke zes maanden. Dit zou onder meer gezichtsscherptebepaling, spleetlamponderzoek, fundusfotografie met dilatatie en een maculaire netvliesscan moeten omvatten.

Als veranderingen in het pigment van de retina, vitelliforme maculopathie of veranderingen in het zicht worden waargenomen, mag de behandeling met Trobalt alleen worden voortgezet nadat er een zorgvuldige herafweging tussen de voordelen en risico's heeft plaatsgevonden. Indien de behandeling wordt voortgezet, moet de patiënt intensiever worden gevolgd.

Huidaandoeningen

Pigmentveranderingen (verkleuring) van de huid, lippen of nagels zijn gerapporteerd in klinische langetermijnonderzoeken met retigabine, soms, maar niet altijd, in samenhang met pigmentveranderingen van het oogweefsel (zie de paragraaf hierboven en rubriek 4.8). Bij patiënten die deze veranderingen ontwikkelen, mag de behandeling met Trobalt alleen worden voortgezet na een zorgvuldige herafweging van de voordelen en risico's.

Urineretentie

Urineretentie, dysurie en bemoeilijkt urinelozing zijn gemeld in gecontroleerde klinische onderzoeken met retigabine, in het algemeen binnen de eerste 8 weken behandeling (zie rubriek 4.8). Trobalt moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een risico op urineretentie. Er wordt aanbevolen patiënten te adviseren over het risico van deze mogelijke effecten.

QT-interval

Een cardiaal elektrofysiologisch onderzoek met gezonde personen heeft aangetoond dat retigabine, getitreerd tot maximaal 1.200 mg/dag een QT-verlengend effect had. Een gemiddelde toename in Individueel Gecorrigeerd QT-Interval (QTcI) van maximaal 6,7 ms (bovengrens van 95% eenzijdig BI 12,6 ms) werd binnen 3 uur waargenomen na inname. Men moet voorzichtig zijn met het voorschrijven van Trobalt aan patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en aan patiënten met een verlengd QT-interval, patiënten met aangeboren hartfalen, met ventriculaire hypertrofie, met hypokaliëmie of hypomagnesiëmie en bij patiënten van 65 jaar en ouder die niet een behandeling beginnen.

Bij bovvermelde patiënten wordt aanbevolen voordat de behandeling met Trobalt wordt gestart, een elektrocardiogram (ECG) uit te voeren. Bij patiënten met een baseline-QTc >440 ms moet eveneens een controle-ECG worden uitgevoerd nadat met de behandeling is begonnen en nadat de onderhoudsdosering is bereikt.

Psychische stoornissen

In gecontroleerde klinische onderzoeken met retigabine zijn een verwarde toestand, psychotische stoornissen en hallucinaties gemeld (zie rubriek 4.8). Deze effecten traden over het algemeen op binnen de eerste 8 behandelweken en leidden frequent tot staken van de behandeling bij de betreffende patiënten. Aanbevolen wordt de patiënten op de hoogte te stellen van het risico op deze effecten.

Risico op zelfmoord

Suïcidale ideeën en gedrag zijn gemeld bij patiënten die met anti-epileptica behandeld worden voor diverse indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebo-gecontroleerde onderzoeken met

anti-epileptica heeft eveneens een kleine toename van het risico op suïcidale ideeën en gedrag aangetoond. Het mechanisme achter dit risico is onbekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico met retigabine niet uit.

Daarom moeten patiënten worden gecontroleerd op tekenen van suïcidale ideeën en gedrag en moet de juiste behandeling worden overwogen. Patiënten (en personen die voor patiënten zorgen) moet worden geadviseerd medisch advies in te winnen als zich tekenen van suïcidale ideeën of gedrag voordoen.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Ouderen kunnen een verhoogd risico lopen op bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, urineretentie en atriumfibrilleren. Trobalt moet met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populatie en een reductie van de aanvangs- en onderhoudsdosering voor Trobalt wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Onttrekkingsinsulten

Trobalt moet geleidelijk gestaakt worden om het gevaar van onttrekkingsinsulten zo goed mogelijk te minimaliseren. Er wordt aanbevolen de Trobalt dosering te reduceren in een periode van ten minste 3 weken, tenzij uit veiligheidsoverwegingen een direct staken noodzakelijk is (zie rubriek 4.2).

Laboratoriumtesten

Er is aangetoond dat retigabine klinische laboratoriumwaarden van zowel serum- als urinebilirubine kan verstoren, wat kan resulteren in valsverhoogde waarden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Andere anti-epileptica

In vitro data laten een laag potentieel zien voor interacties met andere anti-epileptica (zie rubriek 5.2). Het geneesmiddelinteractie-potentieel is daarom onderzocht gebaseerd op een analyse uit gepoolde gegevens van alle klinische onderzoeken en hoewel dit niet zo robuust is als een klinisch interactie onderzoek, ondersteunen de resultaten het *in vitro* onderzoek.

Gebaseerd op deze gepoolde gegevens bleek retigabine geen klinisch significante effecten op de plasma dalconcentraties te hebben bij de hieronder genoemde anti-epileptica:

- carbamazepine, clobazam, clonazepam, gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne, pregabaline, topiramaat, valproaat, zonisamide

Verder waren er, gebaseerd op deze gepoolde gegevens, geen klinisch significante effecten van de volgende anti-epileptica op de retigabine farmacokinetiek:

- lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramaat, valproaat

Uit deze analyse bleek geen klinisch significant effect van induceerders (fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital) op de retigabineklaring.

Steady stategegevens van een beperkt aantal patiënten in kleinere fase-II-onderzoeken lieten zien dat:

- fenytoïne kan de systemische blootstelling van retigabine verlagen met 35%
- carbamazepine kan de systemische blootstelling van retigabine verlagen met 33%

Interactie met digoxine

Gegevens uit een *in vitro* onderzoek lieten zien dat de N-acetylmetabooliet van retigabine (NAMR) het P-glycoproteïnen gemedieerd transport van digoxine remde.

Gebaseerd op een onderzoek uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, resulteerden therapeutische doses retigabine (600 - 1.200 mg/dag) in een kleine (8-18%) toename van de digoxine AUC na een enkele orale dosis digoxine. De toename leek niet afhankelijk te zijn van de retigabine-dosering en wordt als niet klinisch relevant gezien. Er was geen betekenisvolle verandering in de C_{max} van digoxine. Er is geen dosisaanpassing van digoxine nodig.

Interactie met anesthetica

Trobalt kan de duur van de anesthesie geïnduceerd door bepaalde anesthetica (bijvoorbeeld natriumthiopental) verlengen (zie rubriek 5.1).

Interactie met alcohol

Gelijktijdige toediening van ethanol (1,0 g/kg) met retigabine (200 mg) resulteerde in een toename in wazig gezichtsvermogen bij gezonde vrijwilligers. Aanbevolen wordt de patiënten op de hoogte te stellen van mogelijke gevolgen voor hun gezichtsvermogen als zij Trobalt in combinatie met alcohol gebruiken.

Orale voorbehoedmiddelen

Bij retigabinedoseringen van maximaal 750 mg/dag was er geen klinisch significant effect van retigabine op de farmacokinetiek van de oestrogeen- (ethinyl estradiol) of progestoogeen- (norethindrone) componenten van de orale anticonceptiepillen. Bovendien was er geen klinisch significant effect van de lage doseringscombinatie van de orale anticonceptiepillen op de farmacokinetiek van retigabine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Risico bij anti-epileptica in het algemeen

Aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt aanbevolen het advies van een medisch specialist te vragen als ze van plan zijn zwanger te worden. In dat geval moet de noodzaak tot behandelen met anti-epileptica worden afgewogen. Bij vrouwen die voor epilepsie worden behandeld moet het plotseling staken van de behandeling met anti-epileptica worden vermeden, aangezien dit kan leiden tot doorbraakinsulten. Deze doorbraakinsulten kunnen ernstige gevolgen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind.

Het risico op aangeboren afwijkingen neemt met een factor 2 tot 3 toe bij de kinderen van moeders, die met een anti-epilepticum zijn behandeld, vergeleken met de verwachte incidentie van ongeveer 3% in de algemene populatie. De meest frequent gemelde afwijkingen zijn een gespleten lip, cardiovasculaire afwijkingen en neuraalbuusdefecten. Een behandeling met meervoudige anti-epileptica wordt in verband gebracht met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan een monotherapie/enkelvoudige behandeling. Vandaar dat een monotherapie, indien mogelijk, moet worden toegepast.

Risico in relatie met Trobalt

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van retigabine bij zwangere vrouwen. Experimentele onderzoeken met dieren zijn onvoldoende om schadelijke effecten te zien op de reproductietoxiciteit, omdat in deze onderzoeken bereikte plasmawaarden lager waren dan de waarden die bij mensen werden gemeten in de aanbevolen doseringen (zie rubriek 5.3). In een ontwikkelingsonderzoek bij ratten, waarvan de vrouwtjesratten tijdens de zwangerschap waren behandeld, was er een vertraging van de auditieve schrikresponsontwikkeling bij de nakomelingen (zie rubriek 5.3). De klinische significantie van deze bevinding is niet bekend.

Het gebruik van Trobalt wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of retigabine bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit experimenteel onderzoek met dieren is gebleken dat retigabine en/of haar metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. De beslissing om de borstvoeding voort te zetten/te staken of de behandeling met Trobalt voort te zetten/te staken moet worden genomen na afweging van het voordeel van borstvoeding voor het kind tegen het voordeel van de behandeling met Trobalt voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

In experimenteel onderzoek met dieren had retigabine geen behandelinggerelateerde effecten op de vruchtbaarheid. De plasmawaarden, die in deze onderzoeken werden bereikt, lagen echter lager dan de waarden bij mensen in de aanbevolen doseringen (zie rubriek 5.3).

Het effect van retigabine op de vruchtbaarheid bij de mens is niet vastgesteld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bijwerkingen zoals duizeligheid, somnolentie, diplopie en wazig gezichtsvermogen zijn gemeld in gecontroleerde klinische onderzoeken, in het bijzonder in de titratiefase (zie rubriek 4.8). Er wordt aanbevolen de patiënten te adviseren over het risico op dergelijke bijwerkingen als zij starten met de behandeling en na elke titratiestap. Ook moet aan patiënten geadviseerd worden geen voertuigen te besturen en geen machines te bedienen totdat zij hebben ervaren welk effect Trobalt op hen heeft.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In gepoolde veiligheidsgegevens uit drie multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken waren de bijwerkingen over het algemeen licht tot matig in intensiteit, en werden ze vooral gemeld in de eerste acht behandelweken. Er was een duidelijke relatie met de dosering voor duizeligheid, somnolentie, verwarde toestand, afasie, afwijkingen in de coördinatie, tremor, evenwichtsstoornis, geheugenvermindering, loopstoornis, wazig gezichtsvermogen en constipatie.

Bijwerkingen die het meest vaak leidden tot staken van de behandeling waren duizeligheid, somnolentie, vermoeidheid en verwarde toestand.

Bijwerkingen in tabelvorm

De volgende classificatie wordt gehanteerd voor de bijwerkingen:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$

Soms: $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$

Zeer zelden $< 1/10.000$

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		gewichtstoename toegenomen eetlust	
Psychische stoornissen		verwarde toestand psychotische stoornis hallucinaties desoriëntatie angst	
Zenuwstelsel-aandoeningen	duizeligheid sommolentie	amnesie afasie afwijkende coördinatie vertigo paresthesie tremor evenwichtsstoornis geheugenvermindering dysfasie dysartrie aandachtsstoornis loopstoornis myoclonus	hypokinesie
Oogaandoeningen	pigmentveranderingen (verkleuring) van oogweefsel, inclusief de retina, zijn waargenomen na enkele jaren behandeling. In sommige meldingen wordt dit geassocieerd met visuele beperkingen.	diplopie wazig gezichtsvormen opgedane vitelliforme maculopathie	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		misselijkheid constipatie dyspepsie droge mond	dysfagie
Lever- en galaandoeningen		verhoogde leverfunctietests	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	blauw-grijze verkleuring van de nagels, lippen en/of huid zijn waargenomen, meestal bij gebruik van hogere doses en na enkele jaren behandeling.		huiduitslag hyperhidrose
Nier- en urineweg-aandoeningen		Dysurie urinearzeling	urineretentie nefrolithiasis

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms
		hematurie chromaturie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid	asthenie malaise perifeer oedeem	

Omschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen gerelateerd aan een gestoorde urinelozing, waaronder urineretentie, zijn uit gepoolde veiligheidsgegevens gemeld bij 5% van de met retigabine behandelde patiënten (zie rubriek 4.4). De meeste bijwerkingen traden op in de eerste acht behandelweken, en er was geen duidelijke relatie met de dosering.

In de gepoolde gegevens werd bij 9% van de met retigabine behandelde patiënten een verwarde toestand gezien, bij 2% van de patiënten kwamen hallucinaties voor en bij 1% van de patiënten traden psychische stoornissen op (zie rubriek 4.4). De meeste bijwerkingen traden op in de eerste acht behandelweken en er was alleen bij de bijwerking verwarde toestand een duidelijke relatie met de dosering.

Gegevens over bijwerkingen bij proefpersonen in klinisch onderzoek lieten een percentage van verkleuring van de nagels, lippen, huid en/of mucosa zien van 3,4% per patiëntjaar blootstelling. De cumulatieve incidenties van een bijwerking na een blootstelling van 1 jaar, 2 jaren, 3 jaren, 4 jaren en 5 jaren zijn respectievelijk ongeveer 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% en 16,7%.

Ongeveer 30-40% van de proefpersonen in dit klinisch onderzoek die met retigabine werden behandeld en een onderzoek van de huid en/of een oftalmologisch onderzoek ondergingen, vertoonden tekenen van verkleuring van de nagels, lippen, huid en/of mucosa of niet-retinale oogpigmentatie. Ongeveer 15-30% van de proefpersonen in dit klinisch onderzoek die met retigabine werden behandeld en een oogonderzoek ondergingen, vertoonden tekenen van retinale pigmentatie. Bovendien zijn gevallen van opgedane vitelliform-type maculopathie geïdentificeerd, zowel in klinische onderzoeken als in spontane meldingen.

Gegevens van ouderen wijzen erop dat zij mogelijk eerder bepaalde bijwerkingen aan het centrale zenuwstelsel ervaren, zoals somnolentie, amnesie, afwijkende coördinatie, vertigo, tremor, evenwichtsstoornis, geheugenvermindering en een loopstoornis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#).

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Er is beperkte ervaring met een overdosering met retigabine.

Er zijn retigabine overdoseringen boven 2.500 mg/dag gemeld tijdens klinische onderzoeken. Naast de bijwerkingen die bij therapeutische doseringen zijn waargenomen, treden bij een retigabine overdosering symptomen op als agitatie, agressief gedrag en prikkelbaarheid. Er zijn geen complicaties gemeld.

In een onderzoek bij vrijwilligers trad bij twee personen binnen 3 uur na toediening van een enkelvoudige retigabinedosering van 900 mg hartaritmie op (hartstilstand/asystole of ventriculaire tachycardie). De aritmieën verdwenen spontaan, en beide vrijwilligers herstelden zonder complicaties.

Behandeling

In geval van een overdosering wordt aanbevolen de patiënt de juiste, klinisch geïndiceerde ondersteunende behandeling te geven, waaronder controle door middel van een elektrocardiogram (ECG). De verdere behandeling moet plaatsvinden op geleide van de aanbevelingen van het nationale antgifocentrum, indien die beschikbaar zijn.

Het is aangetoond dat hemodialyse de plasmaconcentraties van retigabine en NAMR met ongeveer 50% kan reduceren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX21

Werkingsmechanisme

Kaliumkanalen behoren tot de spanningsafhankelijke ionkanalen in neuronale cellen en zijn belangrijke indicatoren van neuronale activiteit. In *in-vitro* onderzoeken is aangetoond, dat retigabine primair werkt via het openen van de neuronale kaliumkanalen (KCNQ2 [Kv7.2] en KCNQ3 [Kv7.3]). Dit stabiliseert het rustmembraanpotentiaal en controleert de subdrempelwaarde van de elektrische activatie van neuronen, waardoor het ontstaan van epileptiforme actiepotentiaalactiviteit wordt voorkomen. Mutaties in de KCNQ-kanalen vormen de basis voor diverse menselijke erfelijke afwijkingen, waaronder epilepsie (KCNQ2 en -3). Het werkingsmechanisme van retigabine op de kaliumkanalen is goed gedocumenteerd, maar andere mechanismen waardoor retigabine een anti-epileptische effect kan bewerkstellingen zijn nog niet volledig in kaart gebracht.

In een reeks insultmodellen zorgde retigabine voor een verhoging van de drempel voor insultinductie veroorzaakt door een maximale elektroshock, pentyleentetrazol, picrotoxine en N-methyl-D-aspartaat (NMDA). Retigabine liet ook remmende eigenschappen zien in meervoudige opwekkingsmodellen, bijvoorbeeld in het volledig gepolariseerde stadium en in sommige gevallen tijdens volledig opgewekte status. Bovendien was retigabine effectief bij het voorkomen van status epilepticus insulten bij knaagdieren met kobalt-geïnduceerde epileptogene laesies, en bij het remmen van de tonische extensorinsulten bij genetisch vatbare muizen. De relevantie van deze modellen voor epilepsie bij de mens is echter niet bekend.

Farmacodynamische effecten

Bij ratten zorgde retigabine voor een verlenging van de natriumthiopental-geïnduceerde slaaptijd van ongeveer 4 min naar 53 min, en de propofolgeïnduceerde slaaptijd van ongeveer 8 min naar 12 min. Er was geen effect op de halothaangeïnduceerde of natriummethohexitalgeïnduceerde slaaptijd. Retigabine kan de duur van de anesthesie geïnduceerd door bepaalde anesthetica (bijvoorbeeld natriumthiopental) verlengen.

Klinische werkzaamheid van adjuvante behandeling van partiële aanvallen met retigabine

Er zijn drie multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken bij in totaal 1.239 volwassen patiënten uitgevoerd om de werkzaamheid van retigabine als adjuvante behandeling van partiële aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie te beoordelen. Alle patiënten die werden geïncludeerd moesten epileptische aanvallen hebben gehad, die niet voldoende onder controle konden worden gebracht met 1 tot 3 gelijktijdig gebruikte anti-epileptica, en meer dan 75% van alle patiënten gebruikte tegelijkertijd twee of meer anti-epileptica. Bekeken over alle onderzoeken hadden de patiënten een gemiddelde epilepsieduur van 22 jaar en een gemiddelde baseline insultfrequentie variërend van 8 tot 12 per 28 dagen. Patiënten werden ingesteld op placebo of retigabine in doseringen van 600, 900 of 1.200 mg/dag (zie tabel 1). Tijdens een 8 weken durende uitgangswaardeperiode moesten de patiënten 4 of meer partiële aanvallen per 28 dagen doormaken. Patiënten mochten niet gedurende 21 dagen of meer aanvalsvrij zijn. De duur van de onderhoudsfase was 8 of 12 weken.

De primaire werkzaamheidseindpunten waren:

- percentage verandering in de 28 dagen totale partiële aanvalsfrequentie van baseline tot de dubbelblinde fase (combinatie van titratie- en onderhoudsfase) in alle drie de onderzoeken
- responserate (omschreven als het percentage patiënten met een $\geq 50\%$ reductie in de 28 dagen totale partiële aanvalsfrequentie) van baseline tot de onderhoudsfase (alleen studies 301 en 302)

In drie klinische onderzoeken (tabel 1) was retigabine effectief als adjuvante therapie bij behandeling van partiële aanvallen. Retigabine was statistisch significant superieur ten opzichte van placebo bij 600 mg/dag (één onderzoek), 900 mg/dag (twee onderzoeken) en 1.200 mg/dag (twee onderzoeken).

De onderzoeken waren niet ontworpen om specifieke combinaties van anti-epileptica te evalueren. Vandaar dat de werkzaamheid en de veiligheid van retigabine bij gelijktijdig gebruik met anti-epileptica die minder vaak gebruikt werden als basisbehandeling in de klinische onderzoeken, waaronder levetiracetam, niet duidelijk zijn aangetoond.

Tabel 1. Samenvatting van het percentage veranderingen in de 28 dagen totale partiële aanvalsfrequentie en responserates

Onderzoek (n=populatie in dubbelblinde fase; n=populatie in onderhoudsfase)	Placebo	Retigabine		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1.200 mg/dag
Onderzoek 205 (n=396; n=383)				
Totale partiële aanvalsfrequentie (mediaan) % verandering	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Responserate (secundair eindpunt)	26%	28%	41%	41%*
Onderzoek 301 (n=305; n=256)				
Totale partiële aanvalsfrequentie (mediaan) % verandering	-18%	~	~	-44%*
Responserate	23%	~	~	56%*
Onderzoek 302 (n=538; n=471)				
Totale partiële aanvalsfrequentie (mediaan) % verandering	-16%	-28%*	-40%*	~
Responserate	19%	39%*	47%*	~

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

~ Dosering niet onderzocht

In open-label extensies van de drie placebo-gecontroleerde onderzoeken werd aanhoudende werkzaamheid gehandhaafd gedurende de evaluatieperiode van ten minste 12 maanden (365 patiënten).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Trobalt in pediatrische patiënten van 0 tot 2 jaar oud met Lennox Gastaut Syndroom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Trobalt in pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar met Lennox Gastaut Syndroom, en in pediatrische patiënten van 0 tot 18 jaar met partiële aanvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na zowel enkelvoudige als meervoudige orale doses wordt retigabine snel geabsorbeerd, waarbij de mediane t_{max} -waarden doorgaans tussen de 0,5 en 2 uur liggen. De absolute orale biologische beschikbaarheid van retigabine ten opzichte van een intraveneuze dosis is ongeveer 60%.

Toediening van retigabine bij een maaltijd met een hoog vetgehalte leidde tot geen verandering in de totale mate van absorptie van retigabine, maar voedsel verlaagde de intersubjectvariabiliteit in de C_{max} (23%) vergeleken met de nuchtere staat (41%) en leidde tot een verhoogde C_{max} (38%). Er wordt niet verwacht dat het effect van voedsel op de C_{max} onder de gebruikelijke klinische omstandigheden klinisch relevant zal zijn.

Daarom kan Trobalt met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Retigabine is in het concentratiegebied van 0,1 tot 2 µg/ml voor ongeveer 80% gebonden aan plasmaproteïne. Het verdelingsvolume bij steady state van retigabine is 2 tot 3 l/kg na intraveneuze toediening.

Biotransformatie

Retigabine wordt bij de mens uitgebreid gemetaboliseerd. Een aanzienlijk deel van de retigabinedosis wordt omgezet in inactieve N-glucuroniden. Retigabine wordt tevens gemetaboliseerd tot een N-acetylmetabooliet (NAMR), die vervolgens ook wordt geglucuronideerd. NAMR heeft een anti-epileptische werking, maar is in diersmodellen voor epileptische aanvallen minder krachtig dan retigabine.

Er is geen bewijs voor oxidatief metabolisme in de lever van retigabine of NAMR door cytochroom-P450-enzymen. Om die reden is het onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van remmers of inductoren van cytochroom-P450-enzymen invloed heeft op de farmacokinetiek van retigabine of NAMR.

Uit *in vitro* onderzoek met humane levermicrosomen bleek dat retigabine weinig of geen remmend vermogen op de belangrijkste cytochroom-P450-isoenzymen heeft (waaronder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A4/5). Retigabine en NAMR induceerden evenmin CYP1A2 of CYP3A4/5 in humane primaire hepatocyten. Om die reden is het onwaarschijnlijk dat retigabine via inhibitie- of inductiemechanismen de farmacokinetiek van substraten van de belangrijkste cytochroom-P450-isoenzymen beïnvloedt.

Eliminatie

Eliminatie van retigabine vindt plaats via een combinatie van hepatisch metabolisme en renale excretie. In totaal wordt ongeveer 84% van de dosis in de urine teruggevonden, waaronder de N-acetylmetabooliet (18%), N-glucuroniden van de werkzame moederstof en van de N-

acetylmetaboliet (24%) of de werkzame intacte moederstof (36%). Slechts 14% van de retigabinedosis wordt uitgescheiden met de feces. Retigabine heeft een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 6 tot 10 uur. De totale plasmaklaring van retigabine na intraveneuze toediening is doorgaans 0,4 tot 0,6 l/u/kg.

Lineariteit

De farmacokinetiek van retigabine verloopt in wezen lineair in het dosisbereik van 25 tot 600 mg na enkelvoudige toediening bij gezonde vrijwilligers en tot maximaal 1.200 mg per dag bij epilepsiepatiënten, zonder onverwachte stapeling na herhaalde toediening.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Nierinsufficiëntie

In een enkelvoudig dosisonderzoek nam de AUC van retigabine met ongeveer 30% toe bij vrijwilligers met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min) en met ongeveer 100% bij vrijwilligers met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <50 ml/min) in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Er wordt een aanpassing van de dosis Trobalt aanbevolen bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, maar bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie is aanpassing van de Trobalt dosering niet nodig (zie rubriek 4.2).

In een enkelvoudig dosisonderzoek bij gezonde vrijwilligers en patiënten met terminale nierinsufficiëntie was in vergelijking met gezonde vrijwilligers de AUC van retigabine bij de patiënten met terminale nierinsufficiëntie met ongeveer 100% toegenomen.

In een tweede single-dose onderzoek bij personen in het eindstadium van een nierziekte die chronisch hemodialyse kregen (n=8), resulteerde het starten van de dialyse ongeveer 4 uur na een enkele dosis retigabine (100 mg) in een gemiddelde reductie van de retigabineplasmaconcentratie van 52% van begin tot einde van de dialyse.

Het percentage afname in de plasmaconcentratie tijdens dialyse varieerde van 34% tot 60%, behalve voor een persoon die een reductie van 17% had.

Leverinsufficiëntie

In een enkelvoudig dosisonderzoek kwamen geen klinisch significante effecten op de AUC van retigabine naar voren bij vrijwilligers met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pughscore 5 tot 6). De AUC van retigabine nam toe met ongeveer 50% bij vrijwilligers met matige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore 7 tot 9) en met ongeveer 100% bij vrijwilligers met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore >9) in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Aanbevolen wordt om de dosis Trobalt alleen aan te passen bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Lichaamsgewicht

In een farmacokinetische populatieanalyse nam de retigabineklaring toe met het lichaamsoppervlak. Deze toename wordt echter niet van klinisch belang geacht en aangezien retigabine wordt getitreerd op geleide van de respons en verdraagbaarheid van de individuele patiënt, is het niet noodzakelijk de dosis aan te passen op basis van het lichaamsgewicht.

Ouderen (65 jaar of ouder)

In een enkelvoudig dosisonderzoek werd retigabine trager geëlimineerd door gezonde oudere vrijwilligers (66 tot 82 jaar) in vergelijking met gezonde, jonge, volwassen vrijwilligers. Dit resulteerde in een grotere AUC (ongeveer 40 tot 50%) en een langere terminale halfwaardetijd (30%) (zie rubriek 4.2).

Geslacht

Uit de uitkomsten van een enkelvoudig dosisonderzoek bij jonge, volwassen vrijwilligers bleek dat de $C_{\max}$ van retigabine bij vrouwen ongeveer 65% hoger was dan bij mannen en dat bij oudere vrijwilligers (66 tot 82 jaar) de $C_{\max}$ van retigabine bij vrouwen ongeveer 75% hoger was dan bij mannen. Wanneer de $C_{\max}$ werd genormaliseerd naar gewicht, waren de waarden bij jonge vrouwen

ongeveer 30% hoger dan bij mannen en bij oudere vrouwen 40% hoger dan bij mannen. Er was echter geen schijnbaar verschil tussen mannen en vrouwen ten aanzien van de naar gewicht genormaliseerde klaring en aangezien retigabine wordt getitreerd op geleide van de respons en verdraagbaarheid van de individuele patiënt, is het niet noodzakelijk de dosis aan te passen op basis van geslacht.

Ras

In een *post-hoc* analyse van verscheidene onderzoeken bij gezonde vrijwilligers werd een afname van de retigabineklaring van 20% aangetoond bij gezonde Afro-Amerikaanse vrijwilligers in vergelijking met gezonde Kaukasische vrijwilligers. Dit effect wordt echter niet als klinisch significant beschouwd en om die reden wordt niet aanbevolen om de dosis Trobalt aan te passen.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van retigabine bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet onderzocht.

Een open-label, meervoudig dosisonderzoek naar de farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid, uitgevoerd bij 5 patiënten tussen de 12 en jonger dan 18 jaar met partiële aanvallen, toonde aan dat de farmacokinetiek van retigabine bij adolescenten consistent is met de farmacokinetiek van retigabine bij volwassenen. Werkzaamheid en veiligheid van retigabine bij adolescenten zijn echter niet vastgesteld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De maximale doseringen in toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses werden beperkt door de versterkte farmacologische effecten van retigabine (waaronder ataxie, hypokinesie en tremor). Bij waarden waarbij geen effect werd waargenomen, was de blootstelling bij dieren in deze onderzoeken over het algemeen lager dan de blootstelling, die wordt bereikt bij mensen bij de aanbevolen klinische doses.

In onderzoeken bij honden werd opzwellings van de galblaas waargenomen, maar er was geen bewijs voor cholestase of andere verschijnselen van een verstoorde galblaasfunctie en het volume van galuitleiding was onveranderd. De uitzetting van de galblaas bij de hond leidde tot focale compressie van de lever. Er werden geen klinische verschijnselen van een verstoorde galblaasfunctie waargenomen.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig uit onderzoek op het gebied van genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Reproductietoxicologie

Retigabine had geen effect op de vruchtbaarheid of algemene reproductieprestatie.

Bij ratten bleek dat retigabine en/of metabolieten ervan de placenta passeerden, wat leidde tot vergelijkbare weefselconcentraties bij de moeders en de foetussen.

Er was geen bewijs van teratogeniciteit na toediening van retigabine aan zwangere dieren in de periode van organogenese. In een onderzoek naar de peri- en postnatale ontwikkeling bij ratten werd retigabine in verband gebracht met een toegenomen perinatale mortaliteit na toediening tijdens de zwangerschap. Bovendien was er een vertraging in de ontwikkeling van de auditieve schrikreactie bij de jongen. Deze resultaten zijn waargenomen bij doseringen die lager liggen dan de klinisch aanbevolen doseringen en gingen samen met maternale toxiciteit (zoals ataxie, hypokinesie, tremor en afnemende lichaamsgewichtstoename). Deze toxiciteiten in de vrouwtjesratten stonden het geven van hogere doseringen bij de vrouwtjesratten in de weg en daarmee interfereerden ze ook met de deductie van de veiligheidsmarges met betrekking tot de behandeling bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Croscarmellose-natrium
Hypromellose
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose

Filmomhulling

50 mg tabletten:
Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553b)
Indigokarmijnaluminiumlak (E132)
Karmijnrood (E120)
Lecithine (soja)
Xanthaangum

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50 mg tabletten:

Ondoorzichtige PVC/PVDC-aluminium folieblisters. De verpakkingen bevatten 21 of 84 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 maart 2011

Datum van laatste verlenging: 14 januari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trobalt 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg retigabine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Groene, ronde, filmomhulde tabletten van 7,1 mm met op de ene zijde de markering 'RTG 100'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trobalt is geïndiceerd voor adjuvante behandeling van geneesmiddel-resistente partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen van 18 jaar en ouder met epilepsie, als andere combinaties met andere geneesmiddelen inadequaat zijn of niet worden getolereerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Trobalt moet getitreerd worden, overeenkomstig de respons van de individuele patiënt, voor een optimale balans tussen werkzaamheid en verdraagbaarheid.

De startdosering is maximaal 300 mg per dag (100 mg driemaal daags). Daarna wordt de totale dagelijkse dosering verhoogd met maximaal 150 mg per week, afhankelijk van de individuele patiëntenrespons en -verdraagbaarheid. De verwachting is dat een effectieve onderhoudsdosering zal liggen tussen 600 mg/dag en 1.200 mg/dag.

De maximale totale onderhoudsdosering bedraagt 1.200 mg/dag. Er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van doseringen boven de 1.200 mg/dag.

Als patiënten vergeten een dosis Trobalt in te nemen, wordt aanbevolen een dosis te nemen zodra zij eraan denken.

Na het innemen van een gemiste dosis moet ten minste 3 uur worden gewacht voor de volgende dosis ingenomen mag worden. Hierna moet het normale doseringsschema worden hervat.

Bij het staken van de behandeling met Trobalt moet de dosering geleidelijk verminderd worden in een periode van ten minste 3 weken (zie rubriek 4.4).

Ouderen (65 jaar en ouder)

Er zijn slechts beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van retigabine bij patiënten van 65 jaar en ouder. Een reductie van de aanvangs- en onderhoudsdosering van Trobalt wordt aanbevolen voor oudere patiënten. De totale dagelijkse startdosering is 150 mg/dag en in de titratieperiode dient de

totale dagelijkse dosis te worden verhoogd met maximaal 150 mg per week, afhankelijk van de individuele patiëntenrespons en verdraagbaarheid. Doseringen hoger dan 900 mg/dag worden niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie:

Retigabine en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de nieren.

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min; zie rubriek 5.2).

Er wordt een 50% reductie in de start- en de onderhoudsdosering van Trobalt aanbevolen bij patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 50 ml/min; zie rubriek 5.2). De totale dagelijkse startdosis bedraagt 150 mg en er wordt aanbevolen tijdens de titratieperiode de totale dagelijkse dosering te verhogen met 50 mg per week, tot een maximale totale dosering van 600 mg/dag.

Voor patiënten in het eindstadium van een nierziekte die hemodialyse ondergaan, moeten de 3 dagelijkse doses zoals gewoonlijk worden gebruikt op de dag van de dialyse. Als toevoeging hieraan wordt een enkele extra dosis aanbevolen, meteen na de dialyse. Als er alsnog doorbraakaanvallen voorkomen tegen het einde van de dialyse, kan een extra dosis aan het begin van de volgende dialysesessie worden overwogen.

Leverinsufficiëntie:

Er is geen dosisreductie nodig bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pughscore 5 tot 6; zie rubriek 5.2).

Er wordt een 50% reductie in de start- en de onderhoudsdosering van Trobalt aanbevolen bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pughscore ≥ 7 ; zie rubriek 5.2). De totale dagelijkse startdosis bedraagt 150 mg, en er wordt aanbevolen tijdens de titratieperiode de totale dagelijkse dosering te verhogen met 50 mg per week, tot een maximale totale dosering van 600 mg/dag.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van retigabine bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.2). De momenteel beschikbare farmacokinetische gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Trobalt is voor oraal gebruik. De tabletten moeten worden ingenomen in drie afzonderlijke doses per dag. De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt; er mag niet op worden gekauwd; ze mogen niet worden vernalen of gebroken.

Trobalt kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oogaandoeningen

Pigmentveranderingen (verkleuring) van oculair weefsel, inclusief de retina, is gerapporteerd in langetermijnonderzoeken met retigabine, soms, maar niet altijd, in samenhang met

pigmentveranderingen van de huid, lippen of nagels (zie de paragraaf hieronder en rubriek 4.8). Bij sommige patiënten is reversibiliteit van retinale pigmentatie gemeld na het staken van de behandeling met retigabine. De langetermijnprognose van deze bevindingen is op dit moment onbekend, maar in sommige meldingen wordt dit geassocieerd met visuele beperkingen.

Bovendien is eveneens een uitgesproken vorm van maculaire afwijking met kenmerken van vitelliforme maculopathie waargenomen (zie rubriek 4.8), in de meeste gevallen gediagnostiseerd met een netvliesscan (Optical Coherence Tomography, OCT). De progressiesnelheid van vitelliforme maculopathie en de impact op de retinale en maculaire functie en het zicht zijn onduidelijk. Afwijkingen in het zicht (beperking van het gezichtsveld, verlies van centrale gevoeligheid en verminderde visuele scherpte) zijn gemeld.

Bij alle patiënten zouden uitgebreide oftalmologische onderzoeken moeten worden uitgevoerd bij de start van de behandeling en ten minste elke zes maanden. Dit zou onder meer gezichtsscherptebepaling, spleetlamponderzoek, fundusfotografie met dilatatie en een maculaire netvliesscan moeten omvatten.

Als veranderingen in het pigment van de retina, vitelliforme maculopathie of veranderingen in het zicht worden waargenomen, mag de behandeling met Trobalt alleen worden voortgezet nadat er een zorgvuldige herafweging tussen de voordelen en risico's heeft plaatsgevonden. Indien de behandeling wordt voortgezet, moet de patiënt intensiever worden gevolgd.

Huidaandoeningen

Pigmentveranderingen (verkleuring) van de huid, lippen of nagels zijn gerapporteerd in klinische langetermijnonderzoeken met retigabine, soms, maar niet altijd, in samenhang met pigmentveranderingen van het oogweefsel (zie de paragraaf hierboven en rubriek 4.8). Bij patiënten die deze veranderingen ontwikkelen, mag de behandeling met Trobalt alleen worden voortgezet na een zorgvuldige herafweging van de voordelen en risico's.

Urineretentie

Urineretentie, dysurie en bemoeilijkt urinelozing zijn gemeld in gecontroleerde klinische onderzoeken met retigabine, in het algemeen binnen de eerste 8 weken behandeling (zie rubriek 4.8). Trobalt moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een risico op urineretentie. Er wordt aanbevolen patiënten te adviseren over het risico van deze mogelijke effecten.

QT-interval

Een cardiaal elektrofysiologisch onderzoek met gezonde personen heeft aangetoond dat retigabine, getitreerd tot maximaal 1.200 mg/dag een QT-verlengend effect had. Een gemiddelde toename in Individueel Gecorrigeerd QT interval (QTcI) van maximaal 6,7 ms (bovengrens van 95% eenzijdig BI 12,6 ms) werd binnen 3 uur waargenomen na inname. Men moet voorzichtig zijn met het voorschrijven van Trobalt aan patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en aan patiënten met een verlengd QT-interval, patiënten met aangeboren hartfalen, met ventriculaire hypertrofie, met hypokaliëmie of hypomagnesiëmie en bij patiënten van 65 jaar en ouder die met een behandeling beginnen.

Bij boveng vermelde patiënten wordt aanbevolen voordat de behandeling met Trobalt wordt gestart, een elektrocardiogram (ECG) uit te voeren. Bij patiënten met een baseline-QTc >440 ms moet eveneens een controle-ECG worden uitgevoerd nadat met de behandeling is begonnen en nadat de onderhoudsdosering is bereikt.

Psychische stoornissen

In gecontroleerde klinische onderzoeken met retigabine zijn een verwarde toestand, psychotische stoornissen en hallucinaties gemeld (zie rubriek 4.8). Deze effecten traden over het algemeen op binnen de eerste 8 behandelweken en leidden frequent tot staken van de behandeling bij de betreffende patiënten. Aanbevolen wordt de patiënten op de hoogte te stellen van het risico op deze effecten.

Risico op zelfmoord

Suïcidale ideeën en gedrag zijn gemeld bij patiënten die met anti-epileptica behandeld worden voor diverse indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebo-gecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica heeft eveneens een kleine toename van het risico op suïcidale ideeën en gedrag aangetoond. Het mechanisme achter dit risico is onbekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico met retigabine niet uit.

Daarom moeten patiënten worden gecontroleerd op tekenen van suïcidale ideeën en gedrag en moet de juiste behandeling worden overwogen. Patiënten (en personen die voor patiënten zorgen) moet worden geadviseerd medisch advies in te winnen als zich tekenen van suïcidale ideeën of gedrag voordoen.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Ouderen kunnen een verhoogd risico lopen op bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, urineretenie en atriumfibrilleren. Trobalt moet met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populatie en een reductie van de aanvangs- en onderhoudsdosering voor Trobalt wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Onttrekkingsinsulten

Trobalt moet geleidelijk gestaakt worden om het gevaar van onttrekkingsinsulten zo goed mogelijk te minimaliseren. Er wordt aanbevolen de Trobalt dosering te reduceren in een periode van ten minste 3 weken, tenzij uit veiligheidsoverwegingen een direct staken noodzakelijk is (zie rubriek 4.2).

Laboratoriumtesten

Er is aangetoond dat retigabine klinische laboratoriumwaarden van zowel serum- als urinebilirubine kan verstoren, wat kan resulteren in valsverhoogde waarden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Andere anti-epileptica

In vitro data laten een laag potentieel zien voor interacties met andere anti-epileptica (zie rubriek 5.2). Het geneesmiddelinteractie-potentieel is daarom onderzocht gebaseerd op een analyse uit gepoolde gegevens van alle klinische onderzoeken en hoewel dit niet zo robuust is als een klinisch interactie onderzoek, ondersteunen de resultaten het *in vitro* onderzoek.

Gebaseerd op deze gepoolde gegevens bleek retigabine geen klinisch significante effecten op de plasma dalconcentraties te hebben bij de hieronder genoemde anti-epileptica:

- carbamazepine, clobazam, clonazepam, gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne, pregabaline, topiramaat, valproaat, zonisamide

Verder waren er, gebaseerd op deze gepoolde gegevens, geen klinisch significante effecten van de volgende anti-epileptica op de retigabine farmacokinetiek:

- lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramaat, valproaat

Uit deze analyse bleek geen klinisch significant effect van induceerders (fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital) op de retigabineklaring.

Steady-stategegevens van een beperkt aantal patiënten in kleinere fase-II-onderzoeken lieten zien dat:

- fenytoïne kan de systemische blootstelling van retigabine verlagen met 35%
- carbamazepine kan de systemische blootstelling van retigabine verlagen met 33%

Interactie met digoxine

Gegevens uit een *in vitro* onderzoek lieten zien dat de N-acetylmetabooliet van retigabine (NAMR) het P-glycoproteïne gemedieerd transport van digoxine remde.

Gebaseerd op een onderzoek uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, resulteerden therapeutische doses retigabine (600 - 1.200 mg/dag) in een kleine (8-18%) toename van de digoxine AUC na een enkele

orale dosis digoxine. De toename leek niet afhankelijk te zijn van de retigabine-dosering en wordt als niet klinisch relevant gezien. Er was geen betekenisvolle verandering in de C_{max} van digoxine. Er is geen dosisaanpassing van digoxine nodig.

Interactie met anesthetica

Trobalt kan de duur van de anesthesie geïnduceerd door bepaalde anesthetica (bijvoorbeeld natriumthiopental) verlengen (zie rubriek 5.1).

Interactie met alcohol

Gelijktijdige toediening van ethanol (1,0 g/kg) met retigabine (200 mg) resulteerde in een toename in wazig gezichtsvermogen bij gezonde vrijwilligers. Aanbevolen wordt de patiënten op de hoogte te stellen van mogelijke gevolgen voor hun gezichtsvermogen als zij Trobalt in combinatie met alcohol gebruiken.

Orale voorbehoedmiddelen

Bij retigabinedoseringen van maximaal 750 mg/dag was er geen klinisch significant effect van retigabine op de farmacokinetiek van de oestrogeen- (ethinyl estradiol) of progestoogeen- (norethindrone) componenten van de orale anticonceptiepil. Bovendien was er geen klinisch significant effect van de lage doseringscombinatie van de orale anticonceptiepil op de farmacokinetiek van retigabine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Risico bij anti-epileptica in het algemeen

Aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt aanbevolen het advies van een medisch specialist te vragen als ze van plan zijn zwanger te worden. In dat geval moet de noodzaak tot behandelen met anti-epileptica worden afgewogen. Bij vrouwen die voor epilepsie worden behandeld moet het plotseling staken van de behandeling met anti-epileptica worden vermeden, aangezien dit kan leiden tot doorbraakinsulten. Deze doorbraakinsulten kunnen ernstige gevolgen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind.

Het risico op aangeboren afwijkingen neemt met een factor 2 tot 3 toe bij de kinderen van moeders, die met een anti-epilepticum zijn behandeld vergeleken met de verwachte incidentie van ongeveer 3% in de algemene populatie. De meest frequent gemelde afwijkingen zijn een gespleten lip, cardiovasculaire afwijkingen en neuraalbuisdefecten. Een behandeling met meervoudige anti-epileptica wordt in verband gebracht met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan een monotherapie/enkelvoudige behandeling. Vandaar dat een monotherapie, indien mogelijk, moet worden toegepast.

Risico in relatie met Trobalt

Er zijn geen ooreikende gegevens over het gebruik van retigabine bij zwangere vrouwen. Experimentele onderzoeken met dieren zijn onvoldoende om schadelijke effecten te zien op de reproductiviteit, omdat in deze onderzoeken bereikte plasmawaarden lager waren dan de waarden die bij mensen werden gemeten in de aanbevolen doseringen (zie rubriek 5.3). In een ontwikkelingsonderzoek bij ratten, waarvan de vrouwtjesratten tijdens de zwangerschap waren behandeld, was er een vertraging van de auditieve schrikresponsontwikkeling bij de nakomelingen (zie rubriek 5.3). De klinische significantie van deze bevinding is niet bekend.

Het gebruik van Trobalt wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of retigabine in de menselijke moedermelk wordt uitgescheiden. Uit experimenteel onderzoek met dieren is gebleken dat retigabine en/of haar metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. De beslissing om de borstvoeding voort te zetten/te staken of de behandeling met

Trobalt voort te zetten/te staken moet worden genomen na afweging van het voordeel van borstvoeding voor het kind tegen het voordeel van de behandeling met Trobalt voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

In experimenteel onderzoek met dieren had retigabine geen behandelinggerelateerde effecten op de vruchtbaarheid. De plasmawaarden, die in deze onderzoeken werden bereikt, lagen echter lager dan de waarden bij mensen in de aanbevolen doseringen (zie rubriek 5.3).

Het effect van retigabine op de vruchtbaarheid bij de mens is niet vastgesteld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bijwerkingen zoals duizeligheid, somnolentie, diplopie en wazig gezichtsvermogen zijn gemeld in gecontroleerde klinische onderzoeken, in het bijzonder in de titratiefase (zie rubriek 4.8). Er wordt aanbevolen de patiënten te adviseren over het risico op dergelijke bijwerkingen als zij starten met de behandeling en na elke titratiestap. Ook moet aan patiënten geadviseerd worden geen voertuigen te besturen en geen machines te bedienen totdat zij hebben ervaren welk effect Trobalt op hen heeft.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In gepoolde veiligheidsgegevens uit drie multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken waren de bijwerkingen over het algemeen licht tot matig in intensiteit, en werden ze vooral gemeld in de eerste acht behandelweken. Er was een duidelijke relatie met de dosering voor duizeligheid, somnolentie, verwarde toestand, ataxie, afwijkingen in de coördinatie, tremor, evenwichtsstoornis, geheugenvermindering, loopstoornis, wazig gezichtsvermogen en constipatie.

Bijwerkingen die het meest vaak leidden tot staken van de behandeling waren duizeligheid, somnolentie, vermoeidheid en verwarde toestand.

Bijwerkingen in tabelvorm

De volgende classificatie wordt gehanteerd voor de bijwerkingen:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$

Soms: $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$

Zeer zelden $< 1/10.000$

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		gewichtstoename toegenomen eetlust	
Psychische stoornissen		verwarde toestand psychotische stoornis hallucinaties desoriëntatie angst	
Zenuwstelsel-aandoeningen	duizeligheid sommolentie	amnesie afasie afwijkende coördinatie vertigo paresthesie tremor evenwichtsstoornis geheugenvermindering dysfasie disartrie aandachtsstoornis loopstoornis myoclonus	hypokinesie
Oogaandoeningen	pigmentveranderingen (verkleuring) van oogweefsel, inclusief de retina, zijn waargenomen na enkele jaren behandeling. In sommige meldingen wordt dit geassocieerd met visuele beperkingen.	diplopie wazig gezichtsvormen opgedane vitelliforme maculopathie	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		misselijkheid constipatie dyspepsie droge mond	dysfagie
Lever- en galaandoeningen		verhoogde leverfunctietests	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	blauw-grijze verkleuring van de nagels, lippen en/of huid zijn waargenomen, meestal bij gebruik van hogere doses en na enkele jaren behandeling.		huiduitslag hyperhidrose
Nier- en urineweg-aandoeningen		dysurie urinearzeling	urineretentie nefrolithiasis

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms
		hematurie chromaturie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	vermoeidheid	asthenie malaise perifeer oedeem	

Omschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen gerelateerd aan een gestoorde urinelozing, waaronder urineretentie, zijn uit gepoolde veiligheidsgegevens gemeld bij 5% van de met retigabine behandelde patiënten (zie rubriek 4.4). De meeste bijwerkingen traden op in de eerste acht behandelweken, en er was geen duidelijke relatie met de dosering.

In de gepoolde gegevens werd bij 9% van de met retigabine behandelde patiënten een verwarde toestand gezien, bij 2% van de patiënten kwamen hallucinaties voor en bij 1% van de patiënten traden psychische stoornissen op (zie rubriek 4.4). De meeste bijwerkingen traden op in de eerste acht behandelweken en er was alleen bij de bijwerking verwarde toestand een duidelijke relatie met de dosering.

Gegevens over bijwerkingen bij proefpersonen in klinisch onderzoek lieten een percentage van verkleuring van de nagels, lippen, huid en/of mucosa zien van 3,6% per patiëntjaar blootstelling. De cumulatieve incidenties van een bijwerking na een blootstelling van 1 jaar, 2 jaren, 3 jaren, 4 jaren en 5 jaren zijn respectievelijk ongeveer 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% en 16,7%.

Ongeveer 30-40% van de proefpersonen in dit klinisch onderzoek die met retigabine werden behandeld en een onderzoek van de huid en/of een oftalmologisch onderzoek ondergingen, vertoonden tekenen van verkleuring van de nagels, lippen, huid en/of mucosa of niet-retinale oogpigmentatie. Ongeveer 15-30% van de proefpersonen in dit klinisch onderzoek die met retigabine werden behandeld en een oogonderzoek ondergingen, vertoonden tekenen van retinale pigmentatie. Bovendien, zijn gevallen van opgedane vitelliform-type maculopathie geïdentificeerd, zowel in klinische onderzoeken als in spontane meldingen.

Gegevens van ouderen wijzen erop dat zij mogelijk eerder bepaalde bijwerkingen aan het centrale zenuwstelsel ervaren, zoals somnolentie, amnesie, afwijkende coördinatie, vertigo, tremor, evenwichtsstoornis, gezichtsvermindering en een loopstoornis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#).

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Er is beperkte ervaring met een overdosering met retigabine.

Er zijn retigabine overdoseringen boven 2.500 mg/dag gemeld tijdens klinische onderzoeken. Naast de bijwerkingen die bij therapeutische doseringen zijn waargenomen, treden bij een retigabine overdosering symptomen op als agitatie, agressief gedrag en prikkelbaarheid. Er zijn geen complicaties gemeld.

In een onderzoek bij vrijwilligers trad bij twee personen binnen 3 uur na toediening van een enkelvoudige retigabinedosering van 900 mg hartaritmie op (hartstilstand/asystole of ventriculaire tachycardie). De aritmieën verdwenen spontaan, en beide vrijwilligers herstelden zonder complicaties.

Behandeling

In geval van een overdosering wordt aanbevolen de patiënt de juiste, klinisch geïndiceerde ondersteunende behandeling te geven, waaronder controle door middel van een elektrocardiogram (ECG). De verdere behandeling moet plaatsvinden op geleide van de aanbevelingen van het nationale antgifocentrum, indien die beschikbaar zijn.

Het is aangetoond dat hemodialyse de plasmaconcentraties van retigabine en NAMR met ongeveer 50% kan reduceren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX21

Werkingsmechanisme

Kaliumkanalen behoren tot de spanningsafhankelijke ionkanalen in neuronale cellen en zijn belangrijke indicatoren van neuronale activiteit. In *in-vitro* onderzoeken is aangetoond, dat retigabine primair werkt via het openen van de neuronale kaliumkanalen (KCNQ2 [Kv7.2] en KCNQ3 [Kv7.3]). Dit stabiliseert het rustmembraanpotentiaal en controleert de subdrempelwaarde van de elektrische activatie van neuronen, waardoor het ontstaan van epileptiforme actiepotentiaalactiviteit wordt voorkomen. Mutaties in de KCNQ-kanalen vormen de basis voor diverse menselijke erfelijke afwijkingen, waaronder epilepsie (KCNQ2 en -3). Het werkingsmechanisme van retigabine op de kaliumkanalen is goed gedocumenteerd, maar andere mechanismen waardoor retigabine een anti-epileptische effect kan bewerkstellingen zijn nog niet volledig in kaart gebracht.

In een reeks insultmodellen zorgde retigabine voor een verhoging van de drempel voor insultinductie veroorzaakt door een maximale elektroshock, pentyleentetrazol, picrotoxine en N-methyl-D-aspartaat (NMDA). Retigabine liet ook remmende eigenschappen zien in meervoudige opwekkingsmodellen, bijvoorbeeld in het volledig gepolariseerde stadium en in sommige gevallen tijdens volledig opgewekte status. Bovendien was retigabine effectief bij het voorkomen van status epilepticus insulten bij knaagdieren met kobalt-geïnduceerde epileptogene laesies, en bij het remmen van de tonische extensorinsulten bij genetisch vatbare muizen. De relevantie van deze modellen voor epilepsie bij de mens is echter niet bekend.

Farmacodynamische effecten

Bij ratten zorgde retigabine voor een verlenging van de natriumthiopental-geïnduceerde slaaptijd van ongeveer 4 min naar 53 min, en de propofolgeïnduceerde slaaptijd van ongeveer 8 min naar 12 min. Er was geen effect op de halothaangeïnduceerde of natriummethohexitalgeïnduceerde slaaptijd. Retigabine kan de duur van de anesthesie geïnduceerd door bepaalde anesthetica (bijvoorbeeld natriumthiopental) verlengen.

Klinische werkzaamheid van adjuvante behandeling van partiële aanvallen met retigabine

Er zijn drie multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken bij in totaal 1.239 volwassen patiënten uitgevoerd om de werkzaamheid van retigabine als adjuvante behandeling van partiële aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie te beoordelen. Alle patiënten die werden geïncludeerd moesten epileptische aanvallen hebben gehad, die niet voldoende onder controle konden worden gebracht met 1 tot 3 gelijktijdig gebruikte anti-epileptica, en meer dan 75% van alle patiënten gebruikte tegelijkertijd twee of meer anti-epileptica. Bekeken over alle onderzoeken hadden de patiënten een gemiddelde epilepsieduur van 22 jaar en een gemiddelde baseline insultfrequentie variërend van 8 tot 12 per 28 dagen. Patiënten werden ingesteld op placebo of retigabine in doseringen van 600, 900 of 1.200 mg/dag (zie tabel 1). Tijdens een 8 weken durende uitgangswaardeperiode moesten de patiënten 4 of meer partiële aanvallen per 28 dagen doormaken. Patiënten mochten niet gedurende 21 dagen of meer aanvalsvrij zijn. De duur van de onderhoudsfase was 8 of 12 weken.

De primaire werkzaamheidseindpunten waren:

- percentage verandering in de 28 dagen totale partiële aanvalsfrequentie van baseline tot de dubbelblinde fase (combinatie van titratie- en onderhoudsfase) in alle drie de onderzoeken
- responserate (omschreven als het percentage patiënten met een $\geq 50\%$ reductie in de 28 dagen totale partiële aanvalsfrequentie) van baseline tot de onderhoudsfase (alleen studies 301 en 302)

In drie klinische onderzoeken (tabel 1) was retigabine effectief als adjuvante therapie bij behandeling van partiële aanvallen. Retigabine was statistisch significant superieur ten opzichte van placebo bij 600 mg/dag (één onderzoek), 900 mg/dag (twee onderzoeken) en 1.200 mg/dag (twee onderzoeken).

De onderzoeken waren niet ontworpen om specifieke combinaties van anti-epileptica te evalueren. Vandaar dat de werkzaamheid en de veiligheid van retigabine bij gelijktijdig gebruik met anti-epileptica die minder vaak gebruikt werden als basisbehandeling in de klinische onderzoeken, waaronder levetiracetam, niet duidelijk zijn aangetoond.

Tabel 1. Samenvatting van het percentage veranderingen in de 28 dagen totale partiële aanvalsfrequentie en responserates

Onderzoek (n=populatie in dubbelblinde fase; n=populatie in onderhoudsfase)	Placebo	Retigabine		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1.200 mg/dag
Onderzoek 205 (n=396; n=383)				
Totale partiële aanvalsfrequentie (mediaan) % verandering	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Responserate (secundair eindpunt)	26%	28%	41%	41%*
Onderzoek 301 (n=305; n=256)				
Totale partiële aanvalsfrequentie (mediaan) % verandering	-18%	~	~	-44%*
Responserate	23%	~	~	56%*
Onderzoek 302 (n=538; n=471)				
Totale partiële aanvalsfrequentie (mediaan) % verandering	-16%	-28%*	-40%*	~
Responserate	19%	39%*	47%*	~

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

~ Dosering niet onderzocht

In open-label extensies van de drie placebo-gecontroleerde onderzoeken werd aanhoudende werkzaamheid gehandhaafd gedurende de evaluatieperiode van ten minste 12 maanden (365 patiënten).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Trobalt in pediatrische patiënten van 0 tot 2 jaar oud met Lennox Gastaut Syndroom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Trobalt in pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar met Lennox Gastaut Syndroom, en in pediatrische patiënten van 0 tot 18 jaar met partiële aanvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na zowel enkelvoudige als meervoudige orale doses wordt retigabine snel geabsorbeerd, waarbij de mediane t_{max} -waarden doorgaans tussen de 0,5 en 2 uur liggen. De absolute orale biologische beschikbaarheid van retigabine ten opzichte van een intraveneuze dosis is ongeveer 60%.

Toediening van retigabine bij een maaltijd met een hoog vetgehalte leidde tot geen verandering in de totale mate van absorptie van retigabine, maar voedsel verlaagde de intersubjectvariabiliteit in de C_{max} (23%) vergeleken met de nuchtere staat (41%) en leidde tot een verhoogde C_{max} (38%). Er wordt niet verwacht dat het effect van voedsel op de C_{max} onder de gebruikelijke klinische omstandigheden klinisch relevant zal zijn.

Daarom kan Trobalt met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Retigabine is in het concentratiegebied van 0,1 tot 2 µg/ml voor ongeveer 80% gebonden aan plasmaproteïne. Het verdelingsvolume bij steady state van retigabine is 2 tot 3 l/kg na intraveneuze toediening.

Biotransformatie

Retigabine wordt bij de mens uitgebreid gemetaboliseerd. Een aanzienlijk deel van de retigabinedosis wordt omgezet in inactieve N-glucuroniden. Retigabine wordt tevens gemetaboliseerd tot een N-acetylmetabooliet (NAMR), die vervolgens ook wordt geglucuronideerd. NAMR heeft een anti-epileptische werking, maar is in diersmodellen voor epileptische aanvallen minder krachtig dan retigabine.

Er is geen bewijs voor oxidatief metabolisme in de lever van retigabine of NAMR door cytochroom-P450-enzymen. Om die reden is het onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van remmers of inductoren van cytochroom-P450-enzymen invloed heeft op de farmacokinetiek van retigabine of NAMR.

Uit *in vitro* onderzoek met humane levermicrosomen bleek dat retigabine weinig of geen remmend vermogen op de belangrijkste cytochroom-P450-isoenzymen heeft (waaronder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A4/5). Retigabine en NAMR induceerden evenmin CYP1A2 of CYP3A4/5 in humane primaire hepatocyten. Om die reden is het onwaarschijnlijk dat retigabine via inhibitie- of inductiemechanismen de farmacokinetiek van substraten van de belangrijkste cytochroom-P450-isoenzymen beïnvloedt.

Eliminatie

Eliminatie van retigabine vindt plaats via een combinatie van hepatisch metabolisme en renale excretie. In totaal wordt ongeveer 84% van de dosis in de urine teruggevonden, waaronder de N-acetylmetabooliet (18%), N-glucuroniden van de werkzame moederstof en van de N-

acetylmetaboliet (24%) of de werkzame intacte moederstof (36%). Slechts 14% van de retigabinedosis wordt uitgescheiden met de feces. Retigabine heeft een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 6 tot 10 uur. De totale plasmaklaring van retigabine na intraveneuze toediening is doorgaans 0,4 tot 0,6 l/u/kg.

Lineariteit

De farmacokinetiek van retigabine verloopt in wezen lineair in het dosisbereik van 25 tot 600 mg na enkelvoudige toediening bij gezonde vrijwilligers en tot maximaal 1.200 mg per dag bij epilepsiepatiënten, zonder onverwachte stapeling na herhaalde toediening.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Nierinsufficiëntie

In een enkelvoudig dosisonderzoek nam de AUC van retigabine met ongeveer 30% toe bij vrijwilligers met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min) en met ongeveer 100% bij vrijwilligers met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <50 ml/min) in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Er wordt een aanpassing van de dosis Trobalt aanbevolen bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, maar bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie is aanpassing van de Trobalt dosering niet nodig (zie rubriek 4.2).

In een enkelvoudig dosisonderzoek bij gezonde vrijwilligers en patiënten met terminale nierinsufficiëntie was in vergelijking met gezonde vrijwilligers de AUC van retigabine bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie met ongeveer 100% toegenomen.

In een tweede single-dose onderzoek bij personen in het eindstadium van een nierziekte die chronisch hemodialyse kregen (n=8), resulteerde het starten van de dialyse ongeveer 4 uur na een enkele dosis retigabine (100 mg) in een gemiddelde reductie van de retigabineplasmaconcentratie van 52% van begin tot einde van de dialyse.

Het percentage afname in de plasmaconcentratie tijdens dialyse varieerde van 34% tot 60%, behalve voor een persoon die een reductie van 17% had.

Leverinsufficiëntie

In een enkelvoudig dosisonderzoek kwamen geen klinisch significante effecten op de AUC van retigabine naar voren bij vrijwilligers met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pughscore 5 tot 6). De AUC van retigabine nam toe met ongeveer 50% bij vrijwilligers met matige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore 7 tot 9) en met ongeveer 100% bij vrijwilligers met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore >9) in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Aanbevolen wordt om de dosis Trobalt alleen aan te passen bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Lichaamsgewicht

In een farmacokinetische populatieanalyse nam de retigabineklaring toe met het lichaamsoppervlak. Deze toename wordt echter niet van klinisch belang geacht en aangezien retigabine wordt getitreerd op geleide van de respons en verdraagbaarheid van de individuele patiënt, is het niet noodzakelijk de dosis aan te passen op basis van het lichaamsgewicht.

Ouderen (65 jaar of ouder)

In een enkelvoudig dosisonderzoek werd retigabine trager geëlimineerd door gezonde oudere vrijwilligers (66 tot 82 jaar) in vergelijking met gezonde, jonge, volwassen vrijwilligers. Dit resulteerde in een grotere AUC (ongeveer 40 tot 50%) en een langere terminale halfwaardetijd (30%) (zie rubriek 4.2).

Geslacht

Uit de uitkomsten van een enkelvoudig dosisonderzoek bij jonge, volwassen vrijwilligers bleek dat de $C_{\max}$ van retigabine bij vrouwen ongeveer 65% hoger was dan bij mannen en dat bij oudere vrijwilligers (66 tot 82 jaar) de $C_{\max}$ van retigabine bij vrouwen ongeveer 75% hoger was dan bij mannen. Wanneer de $C_{\max}$ werd genormaliseerd naar gewicht, waren de waarden bij jonge vrouwen

ongeveer 30% hoger dan bij mannen en bij oudere vrouwen 40% hoger dan bij mannen. Er was echter geen schijnbaar verschil tussen mannen en vrouwen ten aanzien van de naar gewicht genormaliseerde klaring en aangezien retigabine wordt getitreerd op geleide van de respons en verdraagbaarheid van de individuele patiënt, is het niet noodzakelijk de dosis aan te passen op basis van geslacht.

Ras

In een *post-hoc* analyse van verscheidene onderzoeken bij gezonde vrijwilligers werd een afname van de retigabineklaring van 20% aangetoond bij gezonde Afro-Amerikaanse vrijwilligers in vergelijking met gezonde Kaukasische vrijwilligers. Dit effect wordt echter niet als klinisch significant beschouwd en om die reden wordt niet aanbevolen om de dosis Trobalt aan te passen.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van retigabine bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet onderzocht.

Een open-label, meervoudig dosisonderzoek naar de farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid, uitgevoerd bij 5 patiënten tussen de 12 en jonger dan 18 jaar met partiële aanvallen, toonde aan dat de farmacokinetiek van retigabine bij adolescenten consistent is met de farmacokinetiek van retigabine bij volwassenen. Werkzaamheid en veiligheid van retigabine bij adolescenten zijn echter niet vastgesteld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De maximale doseringen in toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses werden beperkt door de versterkte farmacologische effecten van retigabine (waaronder ataxie, hypokinesie en tremor). Bij waarden waarbij geen effect werd waargenomen, was de blootstelling bij dieren in deze onderzoeken over het algemeen lager dan de blootstelling, die wordt bereikt bij mensen bij de aanbevolen klinische doses.

In onderzoeken bij honden werd opzwellings van de galblaas waargenomen, maar er was geen bewijs voor cholestase of andere verschijnselen van een verstoorde galblaasfunctie en het volume van galuittorring was onveranderd. De uitzetting van de galblaas bij de hond leidde tot focale compressie van de lever. Er werden geen klinische verschijnselen van een verstoorde galblaasfunctie waargenomen.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig uit onderzoek op het gebied van genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Reproductietoxicologie

Retigabine had geen effect op de vruchtbaarheid of algemene reproductieprestatie.

Bij ratten bleek dat retigabine en/of metabolieten ervan de placenta passeerden, wat leidde tot vergelijkbare weefselconcentraties bij de moeders en de foetussen.

Er was geen bewijs van teratogeniciteit na toediening van retigabine aan zwangere dieren in de periode van organogenese. In een onderzoek naar de peri- en postnatale ontwikkeling bij ratten werd retigabine in verband gebracht met een toegenomen perinatale mortaliteit na toediening tijdens de zwangerschap. Bovendien was er een vertraging in de ontwikkeling van de auditieve schrikreactie bij de jongen. Deze resultaten zijn waargenomen bij doseringen die lager liggen dan de klinisch aanbevolen doseringen en gingen samen met maternale toxiciteit (zoals ataxie, hypokinesie, tremor en afnemende lichaamsgewichtstoename). Deze toxiciteiten in de vrouwtjesratten stonden het geven van hogere doseringen bij de vrouwtjesratten in de weg en daarmee interfereerden ze ook met de deductie van de veiligheidsmarges met betrekking tot de behandeling bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Croscarmellose-natrium
Hypromellose
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose

Filmomhulling

100 mg tabletten:
Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553b)
Indigokarmijnrood aluminiumlak (E132)
IJzeroxide geel (E172)
Lecithine (soja)
Xanthaangum

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

100 mg tabletten:

Ondoorzichtige PVC/PVDC-aluminium folieblisters.
De verpakking bevat 21 of 84 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 maart 2011

Datum van laatste verlenging: 14 januari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trobalt 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg retigabine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, langwerpige, filmomhulde tabletten van 7,1 mm x 14 mm met op de ene zijde de markering 'RTG-200'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trobalt is geïndiceerd voor adjuvante behandeling van geneesmiddel-resistente partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen van 18 jaar en ouder met epilepsie, als andere combinaties met andere geneesmiddelen inadequaat zijn of niet worden getolereerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Trobalt moet getitreerd worden, overeenkomstig de respons van de individuele patiënt, voor een optimale balans tussen werkzaamheid en verdraagbaarheid.

De startdosering is maximaal 300 mg per dag (100 mg driemaal daags). Daarna wordt de totale dagelijkse dosering verhoogd met maximaal 150 mg per week, afhankelijk van de individuele patiëntenrespons en -verdraagbaarheid. De verwachting is dat een effectieve onderhoudsdosering zal liggen tussen 600 mg/dag en 1.200 mg/dag.

De maximale totale onderhoudsdosering bedraagt 1.200 mg/dag. Er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van doseringen boven de 1.200 mg/dag.

Als patiënten vergeten een dosis Trobalt in te nemen, wordt aanbevolen een dosis te nemen zodra zij eraan denken.

Na het innemen van een gemiste dosis moet ten minste 3 uur worden gewacht voor de volgende dosis ingenomen mag worden. Hierna moet het normale doseringsschema worden hervat.

Bij het staken van de behandeling met Trobalt moet de dosering geleidelijk verminderd worden in een periode van ten minste 3 weken (zie rubriek 4.4).

Ouderen (65 jaar en ouder)

Er zijn slechts beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van retigabine bij patiënten van 65 jaar en ouder. Een reductie van de aanvangs- en onderhoudsdosering van Trobalt wordt aanbevolen voor oudere patiënten. De totale dagelijkse startdosering is 150 mg/dag en in de titratieperiode dient de

totale dagelijkse dosis te worden verhoogd met maximaal 150 mg per week, afhankelijk van de individuele patiëntenrespons en verdraagbaarheid. Doseringen hoger dan 900 mg/dag worden niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie:

Retigabine en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de nieren.

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min; zie rubriek 5.2).

Er wordt een 50% reductie in de start- en de onderhoudsdosering van Trobalt aanbevolen bij patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 50 ml/min; zie rubriek 5.2). De totale dagelijkse startdosis bedraagt 150 mg en er wordt aanbevolen tijdens de titratieperiode de totale dagelijkse dosering te verhogen met 50 mg per week, tot een maximale totale dosering van 600 mg/dag.

Voor patiënten in het eindstadium van een nierziekte die hemodialyse ondergaan, moeten de 3 dagelijkse doses zoals gewoonlijk worden gebruikt op de dag van de dialyse. Als toevoeging hieraan wordt een enkele extra dosis aanbevolen, meteen na de dialyse. Als er alsnog doorbraakaanvallen voorkomen tegen het einde van de dialyse, kan een extra dosis aan het begin van de volgende dialysesessie worden overwogen.

Leverinsufficiëntie:

Er is geen dosisreductie nodig bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pughscore 5 tot 6; zie rubriek 5.2).

Er wordt een 50% reductie in de start- en de onderhoudsdosering van Trobalt aanbevolen bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pughscore ≥ 7 ; zie rubriek 5.2). De totale dagelijkse startdosis bedraagt 150 mg, en er wordt aanbevolen tijdens de titratieperiode de totale dagelijkse dosering te verhogen met 50 mg per week, tot een maximale totale dosering van 600 mg/dag.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van retigabine bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.2). De momenteel beschikbare farmacokinetische gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Trobalt is voor oraal gebruik. De tabletten moeten worden ingenomen in drie afzonderlijke doses per dag. De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt; er mag niet op worden gekauwd; ze mogen niet worden vernalen of gebroken.

Trobalt kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oogaandoeningen

Pigmentveranderingen (verkleuring) van oculair weefsel, inclusief de retina, is gerapporteerd in langetermijnonderzoeken met retigabine, soms, maar niet altijd, in samenhang met

pigmentveranderingen van de huid, lippen of nagels (zie de paragraaf hieronder en rubriek 4.8). Bij sommige patiënten is reversibiliteit van retinale pigmentatie gemeld na het staken van de behandeling met retigabine. De langetermijnprognose van deze bevindingen is op dit moment onbekend, maar in sommige meldingen wordt dit geassocieerd met visuele beperkingen.

Bovendien is eveneens een uitgesproken vorm van maculaire afwijking met kenmerken van vitelliforme maculopathie waargenomen (zie rubriek 4.8), in de meeste gevallen gediagnostiseerd met een netvliesscan (Optical Coherence Tomography, OCT). De progressiesnelheid van vitelliforme maculopathie en de impact op de retinale en maculaire functie en het zicht zijn onduidelijk. Afwijkingen in het zicht (beperking van het gezichtsveld, verlies van centrale gevoeligheid en verminderde visuele scherpte) zijn gemeld.

Bij alle patiënten zouden uitgebreide oftalmologische onderzoeken moeten worden uitgevoerd bij de start van de behandeling en ten minste elke zes maanden. Dit zou onder meer gezichtsscherptebepaling, spleetlamponderzoek, fundusfotografie met dilatatie en een maculaire netvliesscan moeten omvatten.

Als veranderingen in het pigment van de retina, vitelliforme maculopathie of veranderingen in het zicht worden waargenomen, mag de behandeling met Trobalt alleen worden voortgezet nadat er een zorgvuldige herafweging tussen de voordelen en risico's heeft plaatsgevonden. Indien de behandeling wordt voortgezet, moet de patiënt intensiever worden gevolgd.

Huidaandoeningen

Pigmentveranderingen (verkleuring) van de huid, lippen of nagels zijn gerapporteerd in klinische langetermijnonderzoeken met retigabine, soms, maar niet altijd, in samenhang met pigmentveranderingen van het oogweefsel (zie de paragraaf hierboven en rubriek 4.8). Bij patiënten die deze veranderingen ontwikkelen, mag de behandeling met Trobalt alleen worden voortgezet na een zorgvuldige herafweging van de voordelen en risico's.

Urineretentie

Urineretentie, dysurie en bemoeilijkte urinelozing zijn gemeld in gecontroleerde klinische onderzoeken met retigabine, in het algemeen binnen de eerste 8 weken behandeling (zie rubriek 4.8). Trobalt moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een risico op urineretentie. Er wordt aanbevolen patiënten te adviseren over het risico van deze mogelijke effecten.

QT-interval

Een cardiaal elektrofysiologisch onderzoek met gezonde personen heeft aangetoond dat retigabine, getitreerd tot maximaal 1.200 mg/dag een QT-verlengend effect had. Een gemiddelde toename in Individueel Gecorrigeerd QT-Interval (QTcI) van maximaal 6,7 ms (bovengrens van 95% eenzijdig BI 12,6 ms) werd binnen 3 uur waargenomen na inname. Men moet voorzichtig zijn met het voorschrijven van Trobalt aan patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en aan patiënten met een verlengd QT-interval, patiënten met aangeboren hartfalen, met ventriculaire hypertrofie, met hypokaliëmie of hypomagnesiëmie en bij patiënten van 65 jaar en ouder die met een behandeling beginnen.

Bij bovenvermelde patiënten wordt aanbevolen voordat de behandeling met Trobalt wordt gestart, een electrocardiogram (ECG) uit te voeren. Bij patiënten met een baseline-QTc >440 ms moet eveneens een controle-ECG worden uitgevoerd nadat met de behandeling is begonnen en nadat de onderhoudsdosering is bereikt.

Psychische stoornissen

In gecontroleerde klinische onderzoeken met retigabine zijn een verwarde toestand, psychotische stoornissen en hallucinaties gemeld (zie rubriek 4.8). Deze effecten traden over het algemeen op binnen de eerste 8 behandelweken en leidden frequent tot staken van de behandeling bij de betreffende patiënten. Aanbevolen wordt de patiënten op de hoogte te stellen van het risico op deze effecten.

Risico op zelfmoord

Suïcidale ideeën en gedrag zijn gemeld bij patiënten die met anti-epileptica behandeld worden voor diverse indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebo-gecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica heeft eveneens een kleine toename van het risico op suïcidale ideeën en gedrag aangetoond. Het mechanisme achter dit risico is onbekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico met retigabine niet uit.

Daarom moeten patiënten worden gecontroleerd op tekenen van suïcidale ideeën en gedrag en moet de juiste behandeling worden overwogen. Patiënten (en personen die voor patiënten zorgen) moet worden geadviseerd medisch advies in te winnen als zich tekenen van suïcidale ideeën of gedrag voordoen.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Ouderen kunnen een verhoogd risico lopen op bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, urineretenie en atriumfibrilleren. Trobalt moet met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populatie en een reductie van de aanvangs- en onderhoudsdosering voor Trobalt wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Onttrekkingsinsulten

Trobalt moet geleidelijk gestaakt worden om het gevaar van onttrekkingsinsulten zo goed mogelijk te minimaliseren. Er wordt aanbevolen de Trobalt dosering te reduceren in een periode van ten minste 3 weken, tenzij uit veiligheidsoverwegingen een direct staken noodzakelijk is (zie rubriek 4.2).

Laboratoriumtesten

Er is aangetoond dat retigabine klinische laboratoriumwaarden van zowel serum- als urinebilirubine kan verstoren, wat kan resulteren in valsverhoogde waarden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Andere anti-epileptica

In vitro data laten een laag potentieel zien voor interacties met andere anti-epileptica (zie rubriek 5.2). Het geneesmiddelinteractie-potentieel is daarom onderzocht gebaseerd op een analyse uit gepoolde gegevens van alle klinische onderzoeken en hoewel dit niet zo robuust is als een klinisch interactie onderzoek, ondersteunen de resultaten het *in vitro* onderzoek.

Gebaseerd op deze gepoolde gegevens bleek retigabine geen klinisch significante effecten op de plasma dalconcentraties te hebben bij de hieronder genoemde anti-epileptica:

- carbamazepine, clobazam, clonazepam, gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne, pregabalin, topiramaat, valproaat, zonisamide

Verder waren er, gebaseerd op deze gepoolde gegevens, geen klinisch significante effecten van de volgende anti-epileptica op de retigabine farmacokinetiek:

- lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramaat, valproaat

Uit deze analyse bleek geen klinisch significant effect van induceerders (fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital) op de retigabineklaring.

Steady-stategegevens van een beperkt aantal patiënten in kleinere fase-II-onderzoeken lieten zien dat:

- fenytoïne kan de systemische blootstelling van retigabine verlagen met 35%
- carbamazepine kan de systemische blootstelling van retigabine verlagen met 33%

Interactie met digoxine

Gegevens uit een *in vitro* onderzoek lieten zien dat de N-acetylmetabool van retigabine (NAMR) het P-glycoproteïne gemedieerd transport van digoxine remde.

Gebaseerd op een onderzoek uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, resulteerden therapeutische doses retigabine (600 - 1.200 mg/dag) in een kleine (8-18%) toename van de digoxine AUC na een enkele

orale dosis digoxine. De toename leek niet afhankelijk te zijn van de retigabine-dosering en wordt als niet klinisch relevant gezien. Er was geen betekenisvolle verandering in de C_{max} van digoxine. Er is geen dosisaanpassing van digoxine nodig.

Interactie met anesthetica

Trobalt kan de duur van de anesthesie geïnduceerd door bepaalde anesthetica (bijvoorbeeld natriumthiopental) verlengen (zie rubriek 5.1).

Interactie met alcohol

Gelijktijdige toediening van ethanol (1,0 g/kg) met retigabine (200 mg) resulteerde in een toename in wazig gezichtsvermogen bij gezonde vrijwilligers. Aanbevolen wordt de patiënten op de hoogte te stellen van mogelijke gevolgen voor hun gezichtsvermogen als zij Trobalt in combinatie met alcohol gebruiken.

Orale voorbehoedmiddelen

Bij retigabinedoseringen van maximaal 750 mg/dag was er geen klinisch significant effect van retigabine op de farmacokinetiek van de oestrogeen- (ethinyl estradiol) of progestoogeen- (norethindrone) componenten van de orale anticonceptiepil. Bovendien was er geen klinisch significant effect van de lage doseringscombinatie van de orale anticonceptiepil op de farmacokinetiek van retigabine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Risico bij anti-epileptica in het algemeen

Aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt aanbevolen het advies van een medisch specialist te vragen als ze van plan zijn zwanger te worden. In dat geval moet de noodzaak tot behandelen met anti-epileptica worden afgewogen. Bij vrouwen die voor epilepsie worden behandeld moet het plotseling staken van de behandeling met anti-epileptica worden vermeden, aangezien dit kan leiden tot doorbraakinsulten. Deze doorbraakinsulten kunnen ernstige gevolgen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind.

Het risico op aangeboren afwijkingen neemt met een factor 2 tot 3 toe bij de kinderen van moeders, die met een anti-epilepticum zijn behandeld vergeleken met de verwachte incidentie van ongeveer 3% in de algemene populatie. De meest frequent gemelde afwijkingen zijn een gespleten lip, cardiovasculaire afwijkingen en neuraalbuisdefecten. Een behandeling met meervoudige anti-epileptica wordt in verband gebracht met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan een monotherapie/enkelvoudige behandeling. Vandaar dat een monotherapie, indien mogelijk, moet worden toegepast.

Risico in relatie met Trobalt

Er zijn geen bereikende gegevens over het gebruik van retigabine bij zwangere vrouwen. Experimentele onderzoeken met dieren zijn onvoldoende om schadelijke effecten te zien op de reproductiviteit, omdat in deze onderzoeken bereikte plasmawaarden lager waren dan de waarden die bij mensen werden gemeten in de aanbevolen doseringen (zie rubriek 5.3). In een ontwikkelingsonderzoek bij ratten, waarvan de vrouwtjesratten tijdens de zwangerschap waren behandeld, was er een vertraging van de auditieve schrikresponsontwikkeling bij de nakomelingen (zie rubriek 5.3). De klinische significantie van deze bevinding is niet bekend.

Het gebruik van Trobalt wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of retigabine in de menselijke moedermelk wordt uitgescheiden. Uit experimenteel onderzoek met dieren is gebleken dat retigabine en/of haar metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. De beslissing om de borstvoeding voort te zetten/te staken of de behandeling met

Trobalt voort te zetten/te staken moet worden genomen na afweging van het voordeel van borstvoeding voor het kind tegen het voordeel van de behandeling met Trobalt voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

In experimenteel onderzoek met dieren had retigabine geen behandelinggerelateerde effecten op de vruchtbaarheid. De plasmawaarden, die in deze onderzoeken werden bereikt, lagen echter lager dan de waarden bij mensen in de aanbevolen doseringen (zie rubriek 5.3).

Het effect van retigabine op de vruchtbaarheid bij de mens is niet vastgesteld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bijwerkingen zoals duizeligheid, somnolentie, diplopie en wazig gezichtsvermogen zijn gemeld in gecontroleerde klinische onderzoeken, in het bijzonder in de titratiefase (zie rubriek 4.8). Er wordt aanbevolen de patiënten te adviseren over het risico op dergelijke bijwerkingen als zij starten met de behandeling en na elke titratiestap. Ook moet aan patiënten geadviseerd worden geen voertuigen te besturen en geen machines te bedienen totdat zij hebben ervaren welk effect Trobalt op hen heeft.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In gepoolde veiligheidsgegevens uit drie multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken waren de bijwerkingen over het algemeen licht tot matig in intensiteit, en werden ze vooral gemeld in de eerste acht behandelweken. Er was een duidelijke relatie met de dosering voor duizeligheid, somnolentie, verwarde toestand, ataxie, afwijkingen in de coördinatie, tremor, evenwichtsstoornis, geheugenvermindering, loopstoornis, wazig gezichtsvermogen en constipatie.

Bijwerkingen die het meest vaak leidden tot staken van de behandeling waren duizeligheid, somnolentie, vermoeidheid en verwarde toestand.

Bijwerkingen in tabelvorm

De volgende classificatie wordt gehanteerd voor de bijwerkingen:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$

Soms: $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$

Zeer zelden $< 1/10.000$

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		gewichtstoename toegenomen eetlust	
Psychische stoornissen		verwarde toestand psychotische stoornis hallucinaties desoriëntatie angst	
Zenuwstelsel-aandoeningen	duizeligheid sommolentie	amnesie afasie afwijkende coördinatie vertigo paresthesie tremor evenwichtsstoornis geheugenvermindering ¹ dysfasie disartrie aandachtsstoornis loopstoornis myoclonus	hypokinesie
Oogaandoeningen	pigmentveranderingen (verkleuring) van oogweefsel, inclusief de retina, zijn waargenomen na enkele jaren behandeling. In sommige meldingen wordt dit geassocieerd met visuele beperkingen.	diplopie wazig gezichtsvormen opgedane vitelliforme maculopathie	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		misselijkheid constipatie dyspepsie droge mond	dysfagie
Lever- en galaandoeningen		verhoogde leverfunctietests	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	blauw-grijze verkleuring van de nagels, lippen en/of huid zijn waargenomen, meestal bij gebruik van hogere doses en na enkele jaren behandeling.		huiduitslag hyperhidrose
Nier- en urineweg-aandoeningen		dysurie urinearzeling	urineretentie nephrolithiasis

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms
		hematurie chromaturie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid	asthenie malaise perifeer oedeem	

Omschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen gerelateerd aan een gestoorde urinelozing, waaronder urineretentie, zijn uit gepoolde veiligheidsgegevens gemeld bij 5% van de met retigabine behandelde patiënten (zie rubriek 4.4). De meeste bijwerkingen traden op in de eerste acht behandelweken, en er was geen duidelijke relatie met de dosering.

In de gepoolde gegevens werd bij 9% van de met retigabine behandelde patiënten een verwarde toestand gezien, bij 2% van de patiënten kwamen hallucinaties voor en bij 1% van de patiënten traden psychische stoornissen op (zie rubriek 4.4). De meeste bijwerkingen traden op in de eerste acht behandelweken en er was alleen bij de bijwerking verwarde toestand een duidelijke relatie met de dosering.

Gegevens over bijwerkingen bij proefpersonen in klinisch onderzoek lieten een percentage van verkleuring van de nagels, lippen, huid en/of mucosa zien van 3,4% per patiëntjaar blootstelling. De cumulatieve incidenties van een bijwerking na een blootstelling van 1 jaar, 2 jaren, 3 jaren, 4 jaren en 5 jaren zijn respectievelijk ongeveer 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% en 16,7%.

Ongeveer 30-40% van de proefpersonen in dit klinisch onderzoek die met retigabine werden behandeld en een onderzoek van de huid en/of een oftalmologisch onderzoek ondergingen, vertoonden tekenen van verkleuring van de nagels, lippen, huid en/of mucosa of niet-retinale oogpigmentatie. Ongeveer 15-30% van de proefpersonen in dit klinisch onderzoek die met retigabine werden behandeld en een oogonderzoek ondergingen, vertoonden tekenen van retinale pigmentatie. Bovendien, zijn gevallen van opgedane vitelliform-type maculopathie geïdentificeerd, zowel in klinische onderzoeken als in spontane meldingen.

Gegevens van ouderen wijzen erop dat zij mogelijk eerder bepaalde bijwerkingen aan het centrale zenuwstelsel ervaren, zoals somnolentie, amnesie, afwijkende coördinatie, vertigo, tremor, evenwichtsstoornis, geheugenvermindering en een loopstoornis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#).

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Er is beperkte ervaring met een overdosering met retigabine.

Er zijn retigabine overdoseringen boven 2.500 mg/dag gemeld tijdens klinische onderzoeken. Naast de bijwerkingen die bij therapeutische doseringen zijn waargenomen, treden bij een retigabine overdosering symptomen op als agitatie, agressief gedrag en prikkelbaarheid. Er zijn geen complicaties gemeld.

In een onderzoek bij vrijwilligers trad bij twee personen binnen 3 uur na toediening van een enkelvoudige retigabinedosering van 900 mg hartaritmie op (hartstilstand/asystole of ventriculaire tachycardie). De aritmieën verdwenen spontaan, en beide vrijwilligers herstelden zonder complicaties.

Behandeling

In geval van een overdosering wordt aanbevolen de patiënt de juiste, klinisch geïndiceerde ondersteunende behandeling te geven, waaronder controle door middel van een electrocardiogram (ECG). De verdere behandeling moet plaatsvinden op geleide van de aanbevelingen van het nationale antgifocentrum, indien die beschikbaar zijn.

Het is aangetoond dat hemodialyse de plasmaconcentraties van retigabine en NAMR met ongeveer 50% kan reduceren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX21

Werkingsmechanisme

Kaliumkanalen behoren tot de spanningafhankelijke ionkanalen in neuronale cellen en zijn belangrijke indicatoren van neuronale activiteit. In *in-vitro* onderzoeken is aangetoond, dat retigabine primair werkt via het openen van de neuronale kaliumkanalen (KCNQ2 [Kv7.2] en KCNQ3 [Kv7.3]). Dit stabiliseert het rustmembranpotentiaal en controleert de subdrempelwaarde van de elektrische activatie van neuronen, waardoor het ontstaan van epileptiforme actiepotentiaalactiviteit wordt voorkomen. Mutaties in de KCNQ-kanalen vormen de basis voor diverse menselijke erfelijke afwijkingen, waaronder epilepsie (KCNQ2 en -3). Het werkingsmechanisme van retigabine op de kaliumkanalen is goed gedocumenteerd, maar andere mechanismen waardoor retigabine een anti-epileptische effect kan bewerkstellingen zijn nog niet volledig in kaart gebracht.

In een reeks insultmodellen zorgde retigabine voor een verhoging van de drempel voor insultinductie veroorzaakt door een maximale elektroshock, pentyleentetrazol, picrotoxine en N-methyl-D-aspartaat (NMDA). Retigabine liet ook remmende eigenschappen zien in meervoudige opwekkingsmodellen, bijvoorbeeld in het volledig gepolariseerde stadium en in sommige gevallen tijdens volledig opgewekte status. Bovendien was retigabine effectief bij het voorkomen van status epilepticus insulten bij knaagdieren met kobalt-geïnduceerde epileptogene laesies, en bij het remmen van de tonische extensorinsulten bij genetisch vatbare muizen. De relevantie van deze modellen voor epilepsie bij de mens is echter niet bekend.

Farmacodynamische effecten

Bij ratten zorgde retigabine voor een verlenging van de natriumthiopental-geïnduceerde slaaptijd van ongeveer 4 min naar 53 min, en de propofolgeïnduceerde slaaptijd van ongeveer 8 min naar 12 min. Er was geen effect op de halothaangeïnduceerde of natriummethohexitalgeïnduceerde slaaptijd. Retigabine kan de duur van de anesthesie geïnduceerd door bepaalde anesthetica (bijvoorbeeld natriumthiopental) verlengen.

Klinische werkzaamheid van adjuvante behandeling van partiële aanvallen met retigabine

Er zijn drie multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken bij in totaal 1.239 volwassen patiënten uitgevoerd om de werkzaamheid van retigabine als adjuvante behandeling van partiële aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie te beoordelen. Alle patiënten die werden geïncubeerd moesten epileptische aanvallen hebben gehad, die niet voldoende onder controle konden worden gebracht met 1 tot 3 gelijktijdig gebruikte anti-epileptica, en meer dan 75% van alle patiënten gebruikte tegelijkertijd twee of meer anti-epileptica. Bekeken over alle onderzoeken hadden de patiënten een gemiddelde epilepsieduur van 22 jaar en een gemiddelde baseline insultfrequentie variërend van 8 tot 12 per 28 dagen. Patiënten werden ingesteld op placebo of retigabine in doseringen van 600, 900 of 1.200 mg/dag (zie tabel 1). Tijdens een 8 weken durende uitgangswaardeperiode moesten de patiënten 4 of meer partiële aanvallen per 28 dagen doormaken. Patiënten mochten niet gedurende 21 dagen of meer aanvalsvrij zijn. De duur van de onderhoudsfase was 8 of 12 weken.

De primaire werkzaamheidseindpunten waren:

- percentage verandering in de 28 dagen totale partiële aanvalsfrequentie van baseline tot de dubbelblinde fase (combinatie van titratie- en onderhoudsfase) in alle drie de onderzoeken
- responserate (omschreven als het percentage patiënten met een $\geq 50\%$ reductie in de 28 dagen totale partiële aanvalsfrequentie) van baseline tot de onderhoudsfase (alleen studies 301 en 302)

In drie klinische onderzoeken (tabel 1) was retigabine effectief als adjuvante therapie bij behandeling van partiële aanvallen. Retigabine was statistisch significant superieur ten opzichte van placebo bij 600 mg/dag (één onderzoek), 900 mg/dag (twee onderzoeken) en 1.200 mg/dag (twee onderzoeken).

De onderzoeken waren niet ontworpen om specifieke combinaties van anti-epileptica te evalueren. Vandaar dat de werkzaamheid en de veiligheid van retigabine, bij gelijktijdig gebruik met anti-epileptica die minder vaak gebruikt werden als basisbehandeling in de klinische onderzoeken, waaronder levetiracetam, niet duidelijk zijn aangetoond.

Tabel 1. Samenvatting van het percentage veranderingen in de 28 dagen totale partiële aanvalsfrequentie en responserates

Onderzoek (n=populatie in dubbelblinde fase; n=populatie in onderhoudsfase)	Placebo	Retigabine		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1.200 mg/dag
Onderzoek 205 (n=396; n=303)				
Totale partiële aanvalsfrequentie (mediaan) % verandering	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Responserate (secundair eindpunt)	26%	28%	41%	41%*
Onderzoek 301 (n=305; n=256)				
Totale partiële aanvalsfrequentie (mediaan) % verandering	-18%	~	~	-44%*
Responserate	23%	~	~	56%*
Onderzoek 302 (n=538; n=471)				
Totale partiële aanvalsfrequentie (mediaan) % verandering	-16%	-28%*	-40%*	~
Responserate	19%	39%*	47%*	~

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

~ Dosering niet onderzocht

In open-label extensies van de drie placebo-gecontroleerde onderzoeken werd aanhoudende werkzaamheid gehandhaafd gedurende de evaluatieperiode van ten minste 12 maanden (365 patiënten).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Trobalt in pediatrische patiënten van 0 tot 2 jaar oud met Lennox Gastaut Syndroom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Trobalt in pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar met Lennox Gastaut Syndroom, en in pediatrische patiënten van 0 tot 18 jaar met partiële aanvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na zowel enkelvoudige als meervoudige orale doses wordt retigabine snel geabsorbeerd, waarbij de mediane t_{max} -waarden doorgaans tussen de 0,5 en 2 uur liggen. De absolute orale biologische beschikbaarheid van retigabine ten opzichte van een intraveneuze dosis is ongeveer 60%.

Toediening van retigabine bij een maaltijd met een hoog vetgehalte leidde tot geen verandering in de totale mate van absorptie van retigabine, maar voedsel verlaagde de intersubjectvariabiliteit in de C_{max} (23%) vergeleken met de nuchtere staat (41%) en leidde tot een verhoogde C_{max} (38%). Er wordt niet verwacht dat het effect van voedsel op de C_{max} onder de gebruikelijke klinische omstandigheden klinisch relevant zal zijn.

Daarom kan Trobalt met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Retigabine is in het concentratiegebied van 0,1 tot 2 µg/ml voor ongeveer 80% gebonden aan plasmaproteïne. Het verdelingsvolume bij steady state van retigabine is 2 tot 3 l/kg na intraveneuze toediening.

Biotransformatie

Retigabine wordt bij de mens uitgebreid gemetaboliseerd. Een aanzienlijk deel van de retigabinedosis wordt omgezet in inactieve N-glucuroniden. Retigabine wordt tevens gemetaboliseerd tot een N-acetylmetaboliet (NAMR), die vervolgens ook wordt geglucuronideerd. NAMR heeft een anti-epileptische werking, maar is in diersmodellen voor epileptische aanvallen minder krachtig dan retigabine.

Er is geen bewijs voor oxidatief metabolisme in de lever van retigabine of NAMR door cytochroom-P450-enzymen. Om die reden is het onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van remmers of inductoren van cytochroom-P450-enzymen invloed heeft op de farmacokinetiek van retigabine of NAMR.

Uit *in vitro* onderzoek met humane levermicrosomen bleek dat retigabine weinig of geen remmend vermogen op de belangrijkste cytochroom-P450-isoenzymen heeft (waaronder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A4/5). Retigabine en NAMR induceerden evenmin CYP1A2 of CYP3A4/5 in humane primaire hepatocyten. Om die reden is het onwaarschijnlijk dat retigabine via inhibitie- of inductiemechanismen de farmacokinetiek van substraten van de belangrijkste cytochroom-P450-isoenzymen beïnvloedt.

Eliminatie

Eliminatie van retigabine vindt plaats via een combinatie van hepatisch metabolisme en renale excretie. In totaal wordt ongeveer 84% van de dosis in de urine teruggevonden, waaronder de N-acetylmetaboliet (18%), N-glucuroniden van de werkzame moederstof en van de N-acetylmetaboliet (24%) of de werkzame intacte moederstof (36%). Slechts 14% van de retigabinedosis wordt uitgescheiden met de feces. Retigabine heeft een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 6 tot 10 uur. De totale plasmaklaring van retigabine na intraveneuze toediening is doorgaans 0,4 tot 0,6 l/u/kg.

Lineariteit

De farmacokinetiek van retigabine verloopt in wezen lineair in het dosisbereik van 25 tot 600 mg na enkelvoudige toediening bij gezonde vrijwilligers en tot maximaal 1.200 mg per dag bij epilepsiepatiënten, zonder onverwachte stapeling na herhaalde toediening.

Bijzondere patiëntpopulaties

Nierinsufficiëntie

In een enkelvoudig dosisonderzoek nam de AUC van retigabine met ongeveer 30% toe bij vrijwilligers met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min) en met ongeveer 100% bij vrijwilligers met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <50 ml/min) in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Er wordt een aanpassing van de dosis Trobalt aanbevolen bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, maar bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie is aanpassing van de Trobalt dosering niet nodig (zie rubriek 4.2).

In een enkelvoudig dosisonderzoek bij gezonde vrijwilligers en patiënten met terminale nierinsufficiëntie was in vergelijking met gezonde vrijwilligers de AUC van retigabine bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie met ongeveer 100% toegenomen.

In een tweede single-dose onderzoek bij personen in het eindstadium van een nierziekte die chronisch hemodialyse kregen (n=8), resulteerde het starten van de dialyse ongeveer 4 uur na een enkele dosis retigabine (100 mg) in een gemiddelde reductie van de retigabineplasmaconcentratie van 52% van begin tot einde van de dialyse.

Het percentage afname in de plasmaconcentratie tijdens dialyse varieerde van 34% tot 60%, behalve voor een persoon die een reductie van 17% had.

Leverinsufficiëntie

In een enkelvoudig dosisonderzoek kwamen geen klinisch significante effecten op de AUC van retigabine naar voren bij vrijwilligers met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pughscore 5 tot 6). De AUC van retigabine nam toe met ongeveer 50% bij vrijwilligers met matige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore 7 tot 9) en met ongeveer 100% bij vrijwilligers met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore >9) in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Aanbevolen wordt om de dosis Trobalt alleen aan te passen bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Lichaamsgewicht

In een farmacokinetische populatieanalyse nam de retigabineklaring toe met het lichaamsoppervlak. Deze toename wordt echter niet van klinisch belang geacht en aangezien retigabine wordt getitreerd op geleide van de respons en verdraagbaarheid van de individuele patiënt, is het niet noodzakelijk de dosis aan te passen op basis van het lichaamsgewicht.

Ouderen (65 jaar of ouder)

In een enkelvoudig dosisonderzoek werd retigabine trager geëlimineerd door gezonde oudere vrijwilligers (66 tot 82 jaar) in vergelijking met gezonde, jonge, volwassen vrijwilligers. Dit resulteerde in een grotere AUC (ongeveer 40 tot 50%) en een langere terminale halfwaardetijd (30%) (zie rubriek 4.2).

Geslacht

Uit de uitkomsten van een enkelvoudig dosisonderzoek bij jonge, volwassen vrijwilligers bleek dat de C_{max} van retigabine bij vrouwen ongeveer 65% hoger was dan bij mannen en dat bij oudere vrijwilligers (66 tot 82 jaar) de C_{max} van retigabine bij vrouwen ongeveer 75% hoger was dan bij mannen. Wanneer de C_{max} werd genormaliseerd naar gewicht, waren de waarden bij jonge vrouwen ongeveer 30% hoger dan bij mannen en bij oudere vrouwen 40% hoger dan bij mannen. Er was echter geen schijnbaar verschil tussen mannen en vrouwen ten aanzien van de naar gewicht genormaliseerde klaring en aangezien retigabine wordt getitreerd op geleide van de respons en verdraagbaarheid van de individuele patiënt, is het niet noodzakelijk de dosis aan te passen op basis van geslacht.

Ras

In een *post-hoc* analyse van verscheidene onderzoeken bij gezonde vrijwilligers werd een afname van de retigabineklaring van 20% aangetoond bij gezonde Afro-Amerikaanse vrijwilligers in vergelijking met gezonde Kaukasische vrijwilligers. Dit effect wordt echter niet als klinisch significant beschouwd en om die reden wordt niet aanbevolen om de dosis Trobalt aan te passen.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van retigabine bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet onderzocht.

Een open-label, meervoudig dosisonderzoek naar de farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid, uitgevoerd bij 5 patiënten tussen de 12 en jonger dan 18 jaar met partiële aanvallen, toonde aan dat de farmacokinetiek van retigabine bij adolescenten consistent is met de farmacokinetiek van retigabine bij volwassenen. Werkzaamheid en veiligheid van retigabine bij adolescenten zijn echter niet vastgesteld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De maximale doseringen in toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses werden beperkt door de versterkte farmacologische effecten van retigabine (waaronder ataxie, hypokinesie en tremor). Bij waarden waarbij geen effect werd waargenomen, was de blootstelling bij dieren in deze onderzoeken over het algemeen lager dan de blootstelling, die wordt bereikt bij mensen bij de aanbevolen klinische doses.

In onderzoeken bij honden werd opzwellen van de galblaas waargenomen, maar er was geen bewijs voor cholestase of andere verschijnselen van een verstoorde galblaasfunctie en het volume van galuittorring was onveranderd. De uitzetting van de galblaas bij de hond leidde tot focale compressie van de lever. Er werden geen klinische verschijnselen van een verstoorde galblaasfunctie waargenomen.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig uit onderzoek op het gebied van genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Reproductietoxicologie

Retigabine had geen effect op de vruchtbaarheid of algemene reproductieprestatie.

Bij ratten bleek dat retigabine en/of metabolieten ervan de placenta passeerden, wat leidde tot vergelijkbare weefselconcentraties bij de moeders en de foetussen.

Er was geen bewijs van teratogeniciteit na toediening van retigabine aan zwangere dieren in de periode van organogenese. In een onderzoek naar de peri- en postnatale ontwikkeling bij ratten werd retigabine in verband gebracht met een toegenomen perinatale mortaliteit na toediening tijdens de zwangerschap. Bovendien was er een vertraging in de ontwikkeling van de auditieve schrikreactie bij de jongen. Deze resultaten zijn waargenomen bij doseringen die lager liggen dan de klinisch aanbevolen doseringen en gingen samen met maternale toxiciteit (zoals ataxie, hypokinesie, tremor en afnemende lichaamsgewichtstoename). Deze toxiciteiten in de vrouwtjesratten stonden het geven van hogere doseringen bij de vrouwtjesratten in de weg en daarmee interfereerden ze ook met de deductie van de veiligheidsmarges met betrekking tot de behandeling bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Croscarmellose natrium
Hypromellose
Magnesium zout
Microkristallijne cellulose

Filmomhulling

200 mg tabletten:

Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553b)
IJzeroxide geel (E172)
Lecithine (soya)
Xanthaangum

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

200 mg tabletten

Ondoorzichtige PVC-PVDC-aluminium folieblisters. De verpakking bevat 84 filmomhulde tabletten; multiverpakking bevat 168 (2 x 84) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 maart 2011
Datum van laatste verlenging: 14 januari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trobalt 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg retigabine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Groene, langwerpige, filmomhulde tabletten van 7,1 mm x 16 mm met op de ene zijde de markering 'RTG-300'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trobalt is geïndiceerd voor adjuvante behandeling van geneesmiddel-resistente partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen van 18 jaar en ouder met epilepsie, als andere combinaties met andere geneesmiddelen inadequaat zijn of niet worden getolereerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Trobalt moet getitreerd worden, overeenkomstig de respons van de individuele patiënt, voor een optimale balans tussen werkzaamheid en verdraagbaarheid.

De startdosering is maximaal 300 mg per dag (100 mg driemaal daags). Daarna wordt de totale dagelijkse dosering verhoogd met maximaal 150 mg per week, afhankelijk van de individuele patiëntenrespons en -verdraagbaarheid. De verwachting is dat een effectieve onderhoudsdosering zal liggen tussen 600 mg/dag en 1.200 mg/dag.

De maximale totale onderhoudsdosering bedraagt 1.200 mg/dag. Er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van doseringen boven de 1.200 mg/dag.

Als patiënten vergeten een dosis Trobalt in te nemen, wordt aanbevolen een dosis te nemen zodra zij eraan denken.

Na het innemen van een gemiste dosis moet ten minste 3 uur worden gewacht voor de volgende dosis ingenomen mag worden. Hierna moet het normale doseringsschema worden hervat.

Bij het staken van de behandeling met Trobalt moet de dosering geleidelijk verminderd worden in een periode van ten minste 3 weken (zie rubriek 4.4).

Ouderen (65 jaar en ouder)

Er zijn slechts beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van retigabine bij patiënten van 65 jaar en ouder. Een reductie van de aanvangs- en onderhoudsdosering van Trobalt wordt aanbevolen voor oudere patiënten. De totale dagelijkse startdosering is 150 mg/dag en in de titratieperiode dient de

totale dagelijkse dosis te worden verhoogd met maximaal 150 mg per week, afhankelijk van de individuele patiëntenrespons en verdraagbaarheid. Doseringen hoger dan 900 mg/dag worden niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie:

Retigabine en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de nieren.

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min; zie rubriek 5.2).

Er wordt een 50% reductie in de start- en de onderhoudsdosering van Trobalt aanbevolen bij patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 50 ml/min; zie rubriek 5.2). De totale dagelijkse startdosis bedraagt 150 mg en er wordt aanbevolen tijdens de titratieperiode de totale dagelijkse dosering te verhogen met 50 mg per week, tot een maximale totale dosering van 600 mg/dag.

Voor patiënten in het eindstadium van een nierziekte die hemodialyse ondergaan, moeten de 3 dagelijkse doses zoals gewoonlijk worden gebruikt op de dag van de dialyse. Als toevoeging hieraan wordt een enkele extra dosis aanbevolen, meteen na de dialyse. Als er alsnog doorbraakaanvallen voorkomen tegen het einde van de dialyse, kan een extra dosis aan het begin van de volgende dialysesessie worden overwogen.

Leverinsufficiëntie:

Er is geen dosisreductie nodig bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pughscore 5 tot 6; zie rubriek 5.2).

Er wordt een 50% reductie in de start- en de onderhoudsdosering van Trobalt aanbevolen bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pughscore ≥ 7 ; zie rubriek 5.2). De totale dagelijkse startdosis bedraagt 150 mg, en er wordt aanbevolen tijdens de titratieperiode de totale dagelijkse dosering te verhogen met 50 mg per week, tot een maximale totale dosering van 600 mg/dag.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van retigabine bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.2). De momenteel beschikbare farmacokinetische gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Trobalt is voor oraal gebruik. De tabletten moeten worden ingenomen in drie afzonderlijke doses per dag. De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt; er mag niet op worden gekauwd; ze mogen niet worden vernalen of gebroken.

Trobalt kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oogaandoeningen

Pigmentveranderingen (verkleuring) van oculair weefsel, inclusief de retina, is gerapporteerd in langetermijnonderzoeken met retigabine, soms, maar niet altijd, in samenhang met

pigmentveranderingen van de huid, lippen of nagels (zie de paragraaf hieronder en rubriek 4.8). Bij sommige patiënten is reversibiliteit van retinale pigmentatie gemeld na het staken van de behandeling met retigabine. De langetermijnprognose van deze bevindingen is op dit moment onbekend, maar in sommige meldingen wordt dit geassocieerd met visuele beperkingen.

Bovendien is eveneens een uitgesproken vorm van maculaire afwijking met kenmerken van vitelliforme maculopathie waargenomen (zie rubriek 4.8), in de meeste gevallen gediagnostiseerd met een netvliesscan (Optical Coherence Tomography, OCT). De progressiesnelheid van vitelliforme maculopathie en de impact op de retinale en maculaire functie en het zicht zijn onduidelijk. Afwijkingen in het zicht (beperking van het gezichtsveld, verlies van centrale gevoeligheid en verminderde visuele scherpte) zijn gemeld.

Bij alle patiënten zouden uitgebreide oftalmologische onderzoeken moeten worden uitgevoerd bij de start van de behandeling en ten minste elke zes maanden. Dit zou onder meer gezichtsscherptebepaling, spleetlamponderzoek, fundusfotografie met dilatatie en een maculaire netvliesscan moeten omvatten.

Als veranderingen in het pigment van de retina, vitelliforme maculopathie of veranderingen in het zicht worden waargenomen, mag de behandeling met Trobalt alleen worden voortgezet nadat er een zorgvuldige herafweging tussen de voordelen en risico's heeft plaatsgevonden. Indien de behandeling wordt voortgezet, moet de patiënt intensiever worden gevolgd.

Huidaandoeningen

Pigmentveranderingen (verkleuring) van de huid, lippen of nagels zijn gerapporteerd in klinische langetermijnonderzoeken met retigabine, soms, maar niet altijd, in samenhang met pigmentveranderingen van het oogweefsel (zie de paragraaf hierboven en rubriek 4.8). Bij patiënten die deze veranderingen ontwikkelen, mag de behandeling met Trobalt alleen worden voortgezet na een zorgvuldige herafweging van de voordelen en risico's.

Urineretentie

Urineretentie, dysurie en bemoeilijkt urinelozing zijn gemeld in gecontroleerde klinische onderzoeken met retigabine, in het algemeen binnen de eerste 8 weken behandeling (zie rubriek 4.8). Trobalt moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een risico op urineretentie. Er wordt aanbevolen patiënten te adviseren over het risico van deze mogelijke effecten.

QT-interval

Een cardiaal elektrofysiologisch onderzoek met gezonde personen heeft aangetoond dat retigabine, getitreerd tot maximaal 1.200 mg/dag een QT-verlengend effect had. Een gemiddelde toename in Individueel Gecorrigeerd QT interval (QTcI) van maximaal 6,7 ms (bovengrens van 95% eenzijdig BI 12,6 ms) werd binnen 3 uur waargenomen na inname. Men moet voorzichtig zijn met het voorschrijven van Trobalt aan patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en aan patiënten met een verlengd QT-interval, patiënten met aangeboren hartfalen, met ventriculaire hypertrofie, met hypokaliëmie of hypomagnesiëmie en bij patiënten van 65 jaar en ouder die met een behandeling beginnen.

Bij boveng vermelde patiënten wordt aanbevolen voordat de behandeling met Trobalt wordt gestart, een elektrocardiogram (ECG) uit te voeren. Bij patiënten met een baseline-QTc >440 ms moet eveneens een controle-ECG worden uitgevoerd nadat met de behandeling is begonnen en nadat de onderhoudsdosering is bereikt.

Psychische stoornissen

In gecontroleerde klinische onderzoeken met retigabine zijn een verwarde toestand, psychotische stoornissen en hallucinaties gemeld (zie rubriek 4.8). Deze effecten traden over het algemeen op binnen de eerste 8 behandelweken en leidden frequent tot staken van de behandeling bij de betreffende patiënten. Aanbevolen wordt de patiënten op de hoogte te stellen van het risico op deze effecten.

Risico op zelfmoord

Suïcidale ideeën en gedrag zijn gemeld bij patiënten die met anti-epileptica behandeld worden voor diverse indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebo-gecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica heeft eveneens een kleine toename van het risico op suïcidale ideeën en gedrag aangetoond. Het mechanisme achter dit risico is onbekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico met retigabine niet uit.

Daarom moeten patiënten worden gecontroleerd op tekenen van suïcidale ideeën en gedrag en moet de juiste behandeling worden overwogen. Patiënten (en personen die voor patiënten zorgen) moet worden geadviseerd medisch advies in te winnen als zich tekenen van suïcidale ideeën of gedrag voordoen.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Ouderen kunnen een verhoogd risico lopen op bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, urineretenie en atriumfibrilleren. Trobalt moet met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populatie en een reductie van de aanvangs- en onderhoudsdosering voor Trobalt wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Onttrekkingsinsulten

Trobalt moet geleidelijk gestaakt worden om het gevaar van onttrekkingsinsulten zo goed mogelijk te minimaliseren. Er wordt aanbevolen de Trobalt dosering te reduceren in een periode van ten minste 3 weken, tenzij uit veiligheidsoverwegingen een direct staken noodzakelijk is (zie rubriek 4.2).

Laboratoriumtesten

Er is aangetoond dat retigabine klinische laboratoriumwaarden van zowel serum- als urinebilirubine kan verstoren, wat kan resulteren in valsverhoogde waarden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Andere anti-epileptica

In vitro data laten een laag potentieel zien voor interacties met andere anti-epileptica (zie rubriek 5.2). Het geneesmiddelinteractie-potentieel is daarom onderzocht gebaseerd op een analyse uit gepoolde gegevens van alle klinische onderzoeken en hoewel dit niet zo robuust is als een klinisch interactie onderzoek, ondersteunen de resultaten het *in vitro* onderzoek.

Gebaseerd op deze gepoolde gegevens bleek retigabine geen klinisch significante effecten op de plasma dalconcentraties te hebben bij de hieronder genoemde anti-epileptica:

- carbamazepine, clobazam, clonazepam, gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne, pregabaline, topiramaat, valproaat, zonisamide

Verder waren er, gebaseerd op deze gepoolde gegevens, geen klinisch significante effecten van de volgende anti-epileptica op de retigabine farmacokinetiek:

- lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramaat, valproaat

Uit deze analyse bleek geen klinisch significant effect van induceerders (fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital) op de retigabineklaring.

Steady-stategegevens van een beperkt aantal patiënten in kleinere fase-II-onderzoeken lieten zien dat:

- fenytoïne kan de systemische blootstelling van retigabine verlagen met 35%
- carbamazepine kan de systemische blootstelling van retigabine verlagen met 33%

Interactie met digoxine

Gegevens uit een *in vitro* onderzoek lieten zien dat de N-acetylmetabooliet van retigabine (NAMR) het P-glycoproteïne gemedieerd transport van digoxine remde.

Gebaseerd op een onderzoek uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, resulteerden therapeutische doses retigabine (600 - 1.200 mg/dag) in een kleine (8-18%) toename van de digoxine AUC na een enkele

orale dosis van digoxine. De toename leek niet afhankelijk te zijn van de retigabine-dosering en wordt als niet klinisch relevant gezien. Er was geen betekenisvolle verandering in de C_{max} van digoxine. Er is geen dosisaanpassing van digoxine nodig.

Interactie met anesthetica

Trobalt kan de duur van de anesthesie geïnduceerd door bepaalde anesthetica (bijvoorbeeld natriumthiopental) verlengen (zie rubriek 5.1).

Interactie met alcohol

Gelijktijdige toediening van ethanol (1,0 g/kg) met retigabine (200 mg) resulteerde in een toename in wazig gezichtsvermogen bij gezonde vrijwilligers. Aanbevolen wordt de patiënten op de hoogte te stellen van mogelijke gevolgen voor hun gezichtsvermogen als zij Trobalt in combinatie met alcohol gebruiken.

Orale voorbehoedmiddelen

Bij retigabinedoseringen van maximaal 750 mg/dag was er geen klinisch significant effect van retigabine op de farmacokinetiek van de oestrogeen- (ethinyl estradiol) of progestoogeen- (norethindrone) componenten van de orale anticonceptiepil. Bovendien was er geen klinisch significant effect van de lage doseringscombinatie van de orale anticonceptiepil op de farmacokinetiek van retigabine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Risico bij anti-epileptica in het algemeen

Aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt aanbevolen het advies van een medisch specialist te vragen als ze van plan zijn zwanger te worden. In dat geval moet de noodzaak tot behandelen met anti-epileptica worden afgewogen. Bij vrouwen die voor epilepsie worden behandeld moet het plotseling staken van de behandeling met anti-epileptica worden vermeden, aangezien dit kan leiden tot doorbraakinsulten. Deze doorbraakinsulten kunnen ernstige gevolgen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind.

Het risico op aangeboren afwijkingen neemt met een factor 2 tot 3 toe bij de kinderen van moeders, die met een anti-epilepticum zijn behandeld vergeleken met de verwachte incidentie van ongeveer 3% in de algemene populatie. De meest frequent gemelde afwijkingen zijn een gespleten lip, cardiovasculaire afwijkingen en neuraalbuisdefecten. Een behandeling met meervoudige anti-epileptica wordt in verband gebracht met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan een monotherapie/enkelvoudige behandeling. Vandaar dat een monotherapie, indien mogelijk, moet worden toegepast.

Risico in relatie met Trobalt

Er zijn geen ooreikende gegevens over het gebruik van retigabine bij zwangere vrouwen. Experimentele onderzoeken met dieren zijn onvoldoende om schadelijke effecten te zien op de reproductiviteit, omdat in deze onderzoeken bereikte plasmawaarden lager waren dan de waarden die bij mensen werden gemeten in de aanbevolen doseringen (zie rubriek 5.3). In een ontwikkelingsonderzoek bij ratten, waarvan de vrouwtjesratten tijdens de zwangerschap waren behandeld, was er een vertraging van de auditieve schrikresponsontwikkeling bij de nakomelingen (zie rubriek 5.3). De klinische significantie van deze bevinding is niet bekend.

Het gebruik van Trobalt wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of retigabine in de menselijke moedermelk wordt uitgescheiden. Uit experimenteel onderzoek met dieren is gebleken dat retigabine en/of haar metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. De beslissing om de borstvoeding voort te zetten/te staken of de behandeling met

Trobalt voort te zetten/te staken moet worden genomen na afweging van het voordeel van borstvoeding voor het kind tegen het voordeel van de behandeling met Trobalt voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

In experimenteel onderzoek met dieren had retigabine geen behandelinggerelateerde effecten op de vruchtbaarheid. De plasmawaarden, die in deze onderzoeken werden bereikt, lagen echter lager dan de waarden bij mensen in de aanbevolen doseringen (zie rubriek 5.3).

Het effect van retigabine op de vruchtbaarheid bij de mens is niet vastgesteld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bijwerkingen zoals duizeligheid, somnolentie, diplopie en wazig gezichtsvermogen zijn gemeld in gecontroleerde klinische onderzoeken, in het bijzonder in de titratiefase (zie rubriek 4.8). Er wordt aanbevolen de patiënten te adviseren over het risico op dergelijke bijwerkingen als zij starten met de behandeling en na elke titratiestap. Ook moet aan patiënten geadviseerd worden geen voertuigen te besturen en geen machines te bedienen totdat zij hebben ervaren welk effect Trobalt op hen heeft.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In gepoolde veiligheidsgegevens uit drie multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken waren de bijwerkingen over het algemeen licht tot matig in intensiteit, en werden ze vooral gemeld in de eerste acht behandelweken. Er was een duidelijke relatie met de dosering voor duizeligheid, somnolentie, verwarde toestand, ataxie, afwijkingen in de coördinatie, tremor, evenwichtsstoornis, geheugenvermindering, loopstoornis, wazig gezichtsvermogen en constipatie.

Bijwerkingen die het meest vaak leidden tot staken van de behandeling waren duizeligheid, somnolentie, vermoeidheid en verwarde toestand.

Bijwerkingen in tabelvorm

De volgende classificatie wordt gehanteerd voor de bijwerkingen:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$

Soms: $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$

Zeer zelden $< 1/10.000$

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		gewichtstoename toegenomen eetlust	
Psychische stoornissen		verwarde toestand psychotische stoornis hallucinaties desoriëntatie angst	
Zenuwstelsel-aandoeningen	duizeligheid sommolentie	amnesie afasie afwijkende coördinatie vertigo paresthesie tremor evenwichtsstoornis geheugenvermindering dysfasie disartrie aandachtsstoornis loopstoornis myoclonus	hypokinesie
Oogaandoeningen	pigmentveranderingen (verkleuring) van oogweefsel, inclusief de retina, zijn waargenomen na enkele jaren behandeling. In sommige meldingen wordt dit geassocieerd met visuele beperkingen.	diplopie wazig gezichtsvormen opgedane vitelliforme maculopathie	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		misselijkheid constipatie dyspepsie droge mond	Dysfagie
Lever- en galaandoeningen		verhoogde leverfunctietests	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	blauw-grijze verkleuring van de nagels, lippen en/of huid zijn waargenomen, meestal bij gebruik van hogere doses en na enkele jaren behandeling.		huiduitslag hyperhidrose
Nier- en urineweg-aandoeningen		dysurie urinearzeling	urineretentie nefrolithiasis

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms
		hematurie chromaturie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	vermoeidheid	asthenie malaise perifeer oedeem	

Omschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen gerelateerd aan een gestoorde urinelozing, waaronder urineretentie, zijn uit gepoolde veiligheidsgegevens gemeld bij 5% van de met retigabine behandelde patiënten (zie rubriek 4.4). De meeste bijwerkingen traden op in de eerste acht behandelweken, en er was geen duidelijke relatie met de dosering.

In de gepoolde gegevens werd bij 9% van de met retigabine behandelde patiënten een verwarde toestand gezien, bij 2% van de patiënten kwamen hallucinaties voor en bij 1% van de patiënten traden psychische stoornissen op (zie rubriek 4.4). De meeste bijwerkingen traden op in de eerste acht behandelweken en er was alleen bij de bijwerking verwarde toestand een duidelijke relatie met de dosering.

Gegevens over bijwerkingen bij proefpersonen in klinisch onderzoek lieten een percentage van verkleuring van de nagels, lippen, huid en/of mucosa zien van 3,6% per patiëntjaar blootstelling. De cumulatieve incidenties van een bijwerking na een blootstelling van 1 jaar, 2 jaren, 3 jaren, 4 jaren en 5 jaren zijn respectievelijk ongeveer 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% en 16,7%.

Ongeveer 30-40% van de proefpersonen in dit klinisch onderzoek die met retigabine werden behandeld en een onderzoek van de huid en/of een oftalmologisch onderzoek ondergingen, vertoonden tekenen van verkleuring van de nagels, lippen, huid en/of mucosa of niet-retinale oogpigmentatie. Ongeveer 15-30% van de proefpersonen in dit klinisch onderzoek die met retigabine werden behandeld en een oogonderzoek ondergingen, vertoonden tekenen van retinale pigmentatie. Bovendien zijn gevallen van opgedane vitelliform-type maculopathie geïdentificeerd, zowel in klinische onderzoeken als in spontane meldingen.

Gegevens van ouderen wijzen erop dat zij mogelijk eerder bepaalde bijwerkingen aan het centrale zenuwstelsel ervaren, zoals somnolentie, amnesie, afwijkende coördinatie, vertigo, tremor, evenwichtsstoornis, gezichtsvermindering en een loopstoornis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#).

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Er is beperkte ervaring met een overdosering met retigabine.

Er zijn retigabine overdoseringen boven 2.500 mg/dag gemeld tijdens klinische onderzoeken. Naast de bijwerkingen die bij therapeutische doseringen zijn waargenomen, treden bij een retigabine overdosering symptomen op als agitatie, agressief gedrag en prikkelbaarheid. Er zijn geen complicaties gemeld.

In een onderzoek bij vrijwilligers trad bij twee personen binnen 3 uur na toediening van een enkelvoudige retigabinedosering van 900 mg hartaritmie op (hartstilstand/asystole of ventriculaire tachycardie). De aritmieën verdwenen spontaan, en beide vrijwilligers herstelden zonder complicaties.

Behandeling

In geval van een overdosering wordt aanbevolen de patiënt de juiste, klinisch geïndiceerde ondersteunende behandeling te geven, waaronder controle door middel van een elektrocardiogram (ECG). De verdere behandeling moet plaatsvinden op geleide van de aanbevelingen van het nationale antgifcentrum, indien die beschikbaar zijn.

Het is aangetoond dat hemodialyse de plasma-concentraties van retigabine in NAMR met ongeveer 50% kan reduceren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX21

Werkingsmechanisme

Kaliumkanalen behoren tot de spanningsafhankelijke ionkanalen in neuronale cellen en zijn belangrijke indicatoren van neuronale activiteit. In *in-vitro* onderzoeken is aangetoond, dat retigabine primair werkt via het openen van de neuronale kaliumkanalen (KCNQ2 [Kv7.2] en KCNQ3 [Kv7.3]). Dit stabiliseert het rustmembraanpotentiaal en controleert de subdrempelwaarde van de elektrische activatie van neuronen, waardoor het ontstaan van epileptiforme actiepotentiaalactiviteit wordt voorkomen. Mutaties in de KCNQ-kanalen vormen de basis voor diverse menselijke erfelijke afwijkingen, waaronder epilepsie (KCNQ2 en -3). Het werkingsmechanisme van retigabine op de kaliumkanalen is goed gedocumenteerd, maar andere mechanismen waardoor retigabine een anti-epileptische effect kan bewerkstellingen zijn nog niet volledig in kaart gebracht.

In een reeks insultmodellen zorgde retigabine voor een verhoging van de drempel voor insultinductie veroorzaakt door een maximale elektroshock, pentyleentetrazol, picrotoxine en N-methyl-D-aspartaat (NMDA). Retigabine liet ook remmende eigenschappen zien in meervoudige opwekkingsmodellen, bijvoorbeeld in het volledig gepolariseerde stadium en in sommige gevallen tijdens volledig opgewekte status. Bovendien was retigabine effectief bij het voorkomen van status epilepticus insulten bij knaagdieren met kobalt-geïnduceerde epileptogene laesies, en bij het remmen van de tonische extensorinsulten bij genetisch vatbare muizen. De relevantie van deze modellen voor epilepsie bij de mens is echter niet bekend.

Farmacodynamische effecten

Bij ratten zorgde retigabine voor een verlenging van de natriumthiopental-geïnduceerde slaaptijd van ongeveer 4 min naar 53 min, en de propofolgeïnduceerde slaaptijd van ongeveer 8 min naar 12 min. Er was geen effect op de halothaangeïnduceerde of natriummethohexitalgeïnduceerde slaaptijd. Retigabine kan de duur van de anesthesie geïnduceerd door bepaalde anesthetica (bijvoorbeeld natriumthiopental) verlengen.

Klinische werkzaamheid van adjuvante behandeling van partiële aanvallen met retigabine

Er zijn drie multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken bij in totaal 1.239 volwassen patiënten uitgevoerd om de werkzaamheid van retigabine als adjuvante behandeling van partiële aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie te beoordelen. Alle patiënten die werden geïncludeerd moesten epileptische aanvallen hebben gehad, die niet voldoende onder controle konden worden gebracht met 1 tot 3 gelijktijdig gebruikte anti-epileptica, en meer dan 75% van alle patiënten gebruikte tegelijkertijd twee of meer anti-epileptica. Bekeken over alle onderzoeken hadden de patiënten een gemiddelde epilepsieduur van 22 jaar en een gemiddelde baseline insultfrequentie variërend van 8 tot 12 per 28 dagen. Patiënten werden ingesteld op placebo of retigabine in doseringen van 600, 900 of 1.200 mg/dag (zie tabel 1). Tijdens een 8 weken durende uitgangswaardeperiode moesten de patiënten 4 of meer partiële aanvallen per 28 dagen doormaken. Patiënten mochten niet gedurende 21 dagen of meer aanvalsvrij zijn. De duur van de onderhoudsfase was 8 of 12 weken.

De primaire werkzaamheidseindpunten waren:

- percentage verandering in de 28 dagen totale partiële aanvalsfrequentie van baseline tot de dubbelblinde fase (combinatie van titratie- en onderhoudsfase) in alle drie de onderzoeken
- responserate (omschreven als het percentage patiënten met een $\geq 50\%$ reductie in de 28 dagen totale partiële aanvalsfrequentie) van baseline tot de onderhoudsfase (alleen studies 301 en 302)

In drie klinische onderzoeken (tabel 1) was retigabine effectief als adjuvante therapie bij behandeling van partiële aanvallen. Retigabine was statistisch significant superieur ten opzichte van placebo bij 600 mg/dag (één onderzoek), 900 mg/dag (twee onderzoeken) en 1.200 mg/dag (twee onderzoeken).

De onderzoeken waren niet ontworpen om specifieke combinaties van anti-epileptica te evalueren. Vandaar dat de werkzaamheid en de veiligheid van retigabine bij gelijktijdig gebruik met anti-epileptica die minder vaak gebruikt werden als basisbehandeling in de klinische onderzoeken, waaronder levetiracetam, niet duidelijk zijn aangetoond.

Tabel 1. Samenvatting van het percentage veranderingen in de 28 dagen totale partiële aanvalsfrequentie en responserates

Onderzoek (n=populatie in dubbelblinde fase; n=populatie in onderhoudsfase)	Placebo	Retigabine		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1.200 mg/dag
Onderzoek 205 (n=396; n=383)				
Totale partiële aanvalsfrequentie (mediaan) % verandering	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Responserate (secundair eindpunt)	26%	28%	41%	41%*
Onderzoek 301 (n=305; n=256)				
Totale partiële aanvalsfrequentie (mediaan) % verandering	-18%	~	~	-44%*
Responserate	23%	~	~	56%*
Onderzoek 302 (n=538; n=471)				
Totale partiële aanvalsfrequentie (mediaan) % verandering	-16%	-28%*	-40%*	~
Responserate	19%	39%*	47%*	~

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

~ Dosering niet onderzocht

In open-label extensies van de drie placebo-gecontroleerde onderzoeken werd aanhoudende werkzaamheid gehandhaafd gedurende de evaluatieperiode van ten minste 12 maanden (365 patiënten).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Trobalt in pediatrische patiënten van 0 tot 2 jaar oud met Lennox Gastaut Syndroom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Trobalt in pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar met Lennox Gastaut Syndroom, en in pediatrische patiënten van 0 tot 18 jaar met partiële aanvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na zowel enkelvoudige als meervoudige orale doses wordt retigabine snel geabsorbeerd, waarbij de mediane $t_{\max}$ -waarden doorgaans tussen de 0,5 en 2 uur liggen. De absolute orale biologische beschikbaarheid van retigabine ten opzichte van een intraveneuze dosis is ongeveer 60%.

Toediening van retigabine bij een maaltijd met een hoog vetgehalte leidde tot geen verandering in de totale mate van absorptie van retigabine, maar voedsel verlaagde de intersubjectvariabiliteit in de $C_{\max}$ (23%) vergeleken met de nuchtere staat (41%) en leidde tot een verhoogde $C_{\max}$ (38%). Er wordt niet verwacht dat het effect van voedsel op de $C_{\max}$ onder de gebruikelijke klinische omstandigheden klinisch relevant zal zijn.

Daarom kan Trobalt met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Retigabine is in het concentratiegebied van 0,1 tot 2 µg/ml voor ongeveer 80% gebonden aan plasmaproteïne. Het verdelingsvolume bij steady state van retigabine is 2 tot 3 l/kg na intraveneuze toediening.

Biotransformatie

Retigabine wordt bij de mens uitgebreid gemetaboliseerd. Een aanzienlijk deel van de retigabinedosis wordt omgezet in inactieve N-glucuroniden. Retigabine wordt tevens gemetaboliseerd tot een N-acetylmetaboliet (NAMR), die vervolgens ook wordt geglucuronideerd. NAMR heeft een anti-epileptische werking, maar is in diersmodellen voor epileptische aanvallen minder krachtig dan retigabine.

Er is geen bewijs voor oxidatief metabolisme in de lever van retigabine of NAMR door cytochroom-P450-enzymen. Om die reden is het onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van remmers of inductoren van cytochroom-P450-enzymen invloed heeft op de farmacokinetiek van retigabine of NAMR.

Uit *in vitro* onderzoek met humane levermicrosomen bleek dat retigabine weinig of geen remmend vermogen op de belangrijkste cytochroom-P450-isoenzymen heeft (waaronder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A4/5). Retigabine en NAMR induceerden evenmin CYP1A2 of CYP3A4/5 in humane primaire hepatocyten. Om die reden is het onwaarschijnlijk dat retigabine via inhibitie- of inductiemechanismen de farmacokinetiek van substraten van de belangrijkste cytochroom-P450-isoenzymen beïnvloedt.

Eliminatie

Eliminatie van retigabine vindt plaats via een combinatie van hepatisch metabolisme en renale excretie. In totaal wordt ongeveer 84% van de dosis in de urine teruggevonden, waaronder de N-acetylmetaboliet (18%), N-glucuroniden van de werkzame moederstof en van de N-

acetylmetaboliet (24%) of de werkzame intacte moederstof (36%). Slechts 14% van de retigabinedosis wordt uitgescheiden met de feces. Retigabine heeft een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 6 tot 10 uur. De totale plasmaklaring van retigabine na intraveneuze toediening is doorgaans 0,4 tot 0,6 l/u/kg.

Lineariteit

De farmacokinetiek van retigabine verloopt in wezen lineair in het dosisbereik van 25 tot 600 mg na enkelvoudige toediening bij gezonde vrijwilligers en tot maximaal 1.200 mg per dag bij epilepsiepatiënten, zonder onverwachte stapeling na herhaalde toediening.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Nierinsufficiëntie

In een enkelvoudig dosisonderzoek nam de AUC van retigabine met ongeveer 30% toe bij vrijwilligers met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min) en met ongeveer 100% bij vrijwilligers met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <50 ml/min) in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Er wordt een aanpassing van de dosis Trobalt aanbevolen bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, maar bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie is aanpassing van de Trobalt dosering niet nodig (zie rubriek 4.2).

In een enkelvoudig dosisonderzoek bij gezonde vrijwilligers en patiënten met terminale nierinsufficiëntie was in vergelijking met gezonde vrijwilligers de AUC van retigabine bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie met ongeveer 100% toegenomen.

In een tweede single-dose onderzoek bij personen in het eindstadium van een nierziekte die chronisch hemodialyse kregen (n=8), resulteerde het starten van de dialyse ongeveer 4 uur na een enkele dosis retigabine (100 mg) in een gemiddelde reductie van de retigabineplasmaconcentratie van 52% van begin tot einde van de dialyse.

Het percentage afname in de plasmaconcentratie tijdens dialyse varieerde van 34% tot 60%, behalve voor een persoon die een reductie van 17% had.

Leverinsufficiëntie

In een enkelvoudig dosisonderzoek kwamen geen klinisch significante effecten op de AUC van retigabine naar voren bij vrijwilligers met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pughscore 5 tot 6). De AUC van retigabine nam toe met ongeveer 50% bij vrijwilligers met matige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore 7 tot 9) en met ongeveer 100% bij vrijwilligers met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore >9) in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Aanbevolen wordt om de dosis Trobalt alleen aan te passen bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Lichaamsgewicht

In een farmacokinetische populatieanalyse nam de retigabineklaring toe met het lichaamsoppervlak. Deze toename wordt echter niet van klinisch belang geacht en aangezien retigabine wordt getitreerd op geleide van de respons en verdraagbaarheid van de individuele patiënt, is het niet noodzakelijk de dosis aan te passen op basis van het lichaamsgewicht.

Ouderen (65 jaar of ouder)

In een enkelvoudig dosisonderzoek werd retigabine trager geëlimineerd door gezonde oudere vrijwilligers (66 tot 82 jaar) in vergelijking met gezonde, jonge, volwassen vrijwilligers. Dit resulteerde in een grotere AUC (ongeveer 40 tot 50%) en een langere terminale halfwaardetijd (30%) (zie rubriek 4.2).

Geslacht

Uit de uitkomsten van een enkelvoudig dosisonderzoek bij jonge, volwassen vrijwilligers bleek dat de $C_{\max}$ van retigabine bij vrouwen ongeveer 65% hoger was dan bij mannen en dat bij oudere vrijwilligers (66 tot 82 jaar) de $C_{\max}$ van retigabine bij vrouwen ongeveer 75% hoger was dan bij mannen. Wanneer de $C_{\max}$ werd genormaliseerd naar gewicht, waren de waarden bij jonge vrouwen

ongeveer 30% hoger dan bij mannen en bij oudere vrouwen 40% hoger dan bij mannen. Er was echter geen schijnbaar verschil tussen mannen en vrouwen ten aanzien van de naar gewicht genormaliseerde klaring en aangezien retigabine wordt getitreerd op geleide van de respons en verdraagbaarheid van de individuele patiënt, is het niet noodzakelijk de dosis aan te passen op basis van geslacht.

Ras

In een *post-hoc* analyse van verscheidene onderzoeken bij gezonde vrijwilligers werd een afname van de retigabineklaring van 20% aangetoond bij gezonde Afro-Amerikaanse vrijwilligers in vergelijking met gezonde Kaukasische vrijwilligers. Dit effect wordt echter niet als klinisch significant beschouwd en om die reden wordt niet aanbevolen om de dosis Trobalt aan te passen.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van retigabine bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet onderzocht.

Een open-label, meervoudig dosisonderzoek naar de farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid, uitgevoerd bij 5 patiënten tussen de 12 en jonger dan 18 jaar met partiële aanvallen, toonde aan dat de farmacokinetiek van retigabine bij adolescenten consistent is met de farmacokinetiek van retigabine bij volwassenen. Werkzaamheid en veiligheid van retigabine bij adolescenten zijn echter niet vastgesteld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De maximale doseringen in toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses werden beperkt door de versterkte farmacologische effecten van retigabine (waaronder ataxie, hypokinesie en tremor). Bij waarden waarbij geen effect werd waargenomen, was de blootstelling bij dieren in deze onderzoeken over het algemeen lager dan de blootstelling, die wordt bereikt bij mensen bij de aanbevolen klinische doses.

In onderzoeken bij honden werd opzwellings van de galblaas waargenomen, maar er was geen bewijs voor cholestase of andere verschijnselen van een verstoorde galblaasfunctie en het volume van galuitstorting was onveranderd. De uitzetting van de galblaas bij de hond leidde tot focale compressie van de lever. Er werden geen klinische verschijnselen van een verstoorde galblaasfunctie waargenomen.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig uit onderzoek op het gebied van genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Reproductietoxicologie

Retigabine had geen effect op de vruchtbaarheid of algemene reproductieprestatie.

Bij ratten bleek dat retigabine en/of metabolieten ervan de placenta passeerden, wat leidde tot vergelijkbare weefselconcentraties bij de moeders en de foetussen.

Er was geen bewijs van teratogeniciteit na toediening van retigabine aan zwangere dieren in de periode van organogenese. In een onderzoek naar de peri- en postnatale ontwikkeling bij ratten werd retigabine in verband gebracht met een toegenomen perinatale mortaliteit na toediening tijdens de zwangerschap. Bovendien was er een vertraging in de ontwikkeling van de auditieve schrikreactie bij de jongen. Deze resultaten zijn waargenomen bij doseringen die lager liggen dan de klinisch aanbevolen doseringen en gingen samen met maternale toxiciteit (zoals ataxie, hypokinesie, tremor en afnemende lichaamsgewichtstoename). Deze toxiciteiten in de vrouwtjesratten stonden het geven van hogere doseringen bij de vrouwtjesratten in de weg en daarmee interfereerden ze ook met de deductie van de veiligheidsmarges met betrekking tot de behandeling bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Croscarmellose-natrium
Hypromellose
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose

Filmomhulling

300 mg tabletten:

Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553b)
Indigokarmijnrood aluminiumlak (E132)
IJzeroxide geel (E172)
Lecithine (soya)
Xanthaangum

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

300 mg tabletten

Ondoorzichtige PVC-PVDC-aluminium folieblisters. De verpakking bevat 84 filmomhulde tabletten; multiverpakking bevat 168 (2 x 84) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 maart 2011

Datum van laatste verlenging: 14 januari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trobalt 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg retigabine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Paarse, langwerpige, filmomhulde tabletten van 8,1 mm x 18 mm met op de ene zijde de markering 'RTG-400'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trobalt is geïndiceerd voor adjuvante behandeling van geneesmiddel-resistente partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen van 18 jaar en ouder met epilepsie, als andere combinaties met andere geneesmiddelen inadequaat zijn of niet worden getolereerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Trobalt moet getitreerd worden, overeenkomstig de respons van de individuele patiënt, voor een optimale balans tussen werkzaamheid en verdraagbaarheid.

De startdosering is maximaal 300 mg per dag (100 mg driemaal daags). Daarna wordt de totale dagelijkse dosering verhoogd met maximaal 150 mg per week, afhankelijk van de individuele patiëntenrespons en -verdraagbaarheid. De verwachting is dat een effectieve onderhoudsdosering zal liggen tussen 600 mg/dag en 1.200 mg/dag.

De maximale totale onderhoudsdosering bedraagt 1.200 mg/dag. Er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van doseringen boven de 1.200 mg/dag.

Als patiënten vergeten een dosis Trobalt in te nemen, wordt aanbevolen een dosis te nemen zodra zij eraan denken.

Na het innemen van een gemiste dosis moet ten minste 3 uur worden gewacht voor de volgende dosis ingenomen mag worden. Hierna moet het normale doseringsschema worden hervat.

Bij het staken van de behandeling met Trobalt moet de dosering geleidelijk verminderd worden in een periode van ten minste 3 weken (zie rubriek 4.4).

Ouderen (65 jaar en ouder)

Er zijn slechts beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van retigabine bij patiënten van 65 jaar en ouder. Een reductie van de aanvangs- en onderhoudsdosering van Trobalt wordt aanbevolen voor oudere patiënten. De totale dagelijkse startdosering is 150 mg/dag en in de titratieperiode dient de

totale dagelijkse dosis te worden verhoogd met maximaal 150 mg per week, afhankelijk van de individuele patiëntenrespons en verdraagbaarheid. Doseringen hoger dan 900 mg/dag worden niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie:

Retigabine en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de nieren.

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min; zie rubriek 5.2).

Er wordt een 50% reductie in de start- en de onderhoudsdosering van Trobalt aanbevolen bij patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 50 ml/min; zie rubriek 5.2). De totale dagelijkse startdosis bedraagt 150 mg en er wordt aanbevolen tijdens de titratieperiode de totale dagelijkse dosering te verhogen met 50 mg per week, tot een maximale totale dosering van 600 mg/dag.

Voor patiënten in het eindstadium van een nierziekte die hemodialyse ondergaan, moeten de 3 dagelijkse doses zoals gewoonlijk worden gebruikt op de dag van de dialyse. Als toevoeging hieraan wordt een enkele extra dosis aanbevolen, meteen na de dialyse. Als er alsnog doorbraakaanvallen voorkomen tegen het einde van de dialyse, kan een extra dosis aan het begin van de volgende dialysesessie worden overwogen.

Leverinsufficiëntie:

Er is geen dosisreductie nodig bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pughscore 5 tot 6; zie rubriek 5.2).

Er wordt een 50% reductie in de start- en de onderhoudsdosering van Trobalt aanbevolen bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pughscore ≥ 7 ; zie rubriek 5.2). De totale dagelijkse startdosis bedraagt 150 mg, en er wordt aanbevolen tijdens de titratieperiode de totale dagelijkse dosering te verhogen met 50 mg per week, tot een maximale totale dosering van 600 mg/dag.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van retigabine bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.2). De momenteel beschikbare farmacokinetische gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Trobalt is voor oraal gebruik. De tabletten moeten worden ingenomen in drie afzonderlijke doses per dag. De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt; er mag niet op worden gekauwd; ze mogen niet worden vernalen of gebroken.

Trobalt kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oogaandoeningen

Pigmentveranderingen (verkleuring) van oculair weefsel, inclusief de retina, is gerapporteerd in langetermijnonderzoeken met retigabine, soms, maar niet altijd, in samenhang met

pigmentveranderingen van de huid, lippen of nagels (zie de paragraaf hieronder en rubriek 4.8). Bij sommige patiënten is reversibiliteit van retinale pigmentatie gemeld na het staken van de behandeling met retigabine. De langetermijnprognose van deze bevindingen is op dit moment onbekend, maar in sommige meldingen wordt dit geassocieerd met visuele beperkingen.

Bovendien is eveneens een uitgesproken vorm van maculaire afwijking met kenmerken van vitelliforme maculopathie waargenomen (zie rubriek 4.8), in de meeste gevallen gediagnostiseerd met een netvliesscan (Optical Coherence Tomography, OCT). De progressiesnelheid van vitelliforme maculopathie en de impact op de retinale en maculaire functie en het zicht zijn onduidelijk. Afwijkingen in het zicht (beperking van het gezichtsveld, verlies van centrale gevoeligheid en verminderde visuele scherpte) zijn gemeld.

Bij alle patiënten zouden uitgebreide oftalmologische onderzoeken moeten worden uitgevoerd bij de start van de behandeling en ten minste elke zes maanden. Dit zou onder meer gezichtsscherptebepaling, spleetlamponderzoek, fundusfotografie met dilatatie en een maculaire netvliesscan moeten omvatten.

Als veranderingen in het pigment van de retina, vitelliforme maculopathie of veranderingen in het zicht worden waargenomen, mag de behandeling met Trobalt alleen worden voortgezet nadat er een zorgvuldige herafweging tussen de voordelen en risico's heeft plaatsgevonden. Indien de behandeling wordt voortgezet, moet de patiënt intensiever worden gevolgd.

Huidaandoeningen

Pigmentveranderingen (verkleuring) van de huid, lippen of nagels zijn gerapporteerd in klinische langetermijnonderzoeken met retigabine, soms, maar niet altijd, in samenhang met pigmentveranderingen van het oogweefsel (zie de paragraaf hierboven en rubriek 4.8). Bij patiënten die deze veranderingen ontwikkelen, mag de behandeling met Trobalt alleen worden voortgezet na een zorgvuldige herafweging van de voordelen en risico's.

Urineretentie

Urineretentie, dysurie en bemoeilijkt urinelozing zijn gemeld in gecontroleerde klinische onderzoeken met retigabine, in het algemeen binnen de eerste 8 weken behandeling (zie rubriek 4.8). Trobalt moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een risico op urineretentie. Er wordt aanbevolen patiënten te adviseren over het risico van deze mogelijke effecten.

QT-interval

Een cardiaal elektrofysiologisch onderzoek met gezonde personen heeft aangetoond dat retigabine, getitreerd tot maximaal 1.200 mg/dag een QT-verlengend effect had. Een gemiddelde toename in Individueel Gecorrigeerd QT interval (QTcI) van maximaal 6,7 ms (bovengrens van 95% eenzijdig BI 12,6 ms) werd binnen 3 uur waargenomen na inname. Men moet voorzichtig zijn met het voorschrijven van Trobalt aan patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en aan patiënten met een verlengd QT-interval, patiënten met aangeboren hartfalen, met ventriculaire hypertrofie, met hypokaliëmie of hypomagnesiëmie en bij patiënten van 65 jaar en ouder die met een behandeling beginnen.

Bij boveng vermelde patiënten wordt aanbevolen voordat de behandeling met Trobalt wordt gestart, een elektrocardiogram (ECG) uit te voeren. Bij patiënten met een baseline-QTc >440 ms moet eveneens een controle-ECG worden uitgevoerd nadat met de behandeling is begonnen en nadat de onderhoudsdosering is bereikt.

Psychische stoornissen

In gecontroleerde klinische onderzoeken met retigabine zijn een verwarde toestand, psychotische stoornissen en hallucinaties gemeld (zie rubriek 4.8). Deze effecten traden over het algemeen op binnen de eerste 8 behandelweken en leidden frequent tot staken van de behandeling bij de betreffende patiënten. Aanbevolen wordt de patiënten op de hoogte te stellen van het risico op deze effecten.

Risico op zelfmoord

Suïcidale ideeën en gedrag zijn gemeld bij patiënten die met anti-epileptica behandeld worden voor diverse indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebo-gecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica heeft eveneens een kleine toename van het risico op suïcidale ideeën en gedrag aangetoond. Het mechanisme achter dit risico is onbekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico met retigabine niet uit.

Daarom moeten patiënten worden gecontroleerd op tekenen van suïcidale ideeën en gedrag en moet de juiste behandeling worden overwogen. Patiënten (en personen die voor patiënten zorgen) moet worden geadviseerd medisch advies in te winnen als zich tekenen van suïcidale ideeën of gedrag voordoen.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Ouderen kunnen een verhoogd risico lopen op bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, urineretenie en atriumfibrilleren. Trobalt moet met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populatie en een reductie van de aanvangs- en onderhoudsdosering voor Trobalt wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Onttrekkingsinsulten

Trobalt moet geleidelijk gestaakt worden om het gevaar van onttrekkingsinsulten zo goed mogelijk te minimaliseren. Er wordt aanbevolen de Trobalt dosering te reduceren in een periode van ten minste 3 weken, tenzij uit veiligheidsoverwegingen een direct staken noodzakelijk is (zie rubriek 4.2).

Laboratoriumtesten

Er is aangetoond dat retigabine klinische laboratoriumwaarden van zowel serum- als urinebilirubine kan verstoren, wat kan resulteren in valsverhoogde waarden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Andere anti-epileptica

In vitro data laten een laag potentieel zien voor interacties met andere anti-epileptica (zie rubriek 5.2). Het geneesmiddelinteractie-potentieel is daarom onderzocht gebaseerd op een analyse uit gepoolde gegevens van alle klinische onderzoeken en hoewel dit niet zo robuust is als een klinisch interactie onderzoek, ondersteunen de resultaten het *in vitro* onderzoek.

Gebaseerd op deze gepoolde gegevens bleek retigabine geen klinisch significante effecten op de plasma dalconcentraties te hebben bij de hieronder genoemde anti-epileptica:

- carbamazepine, clobazam, clonazepam, gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne, pregabalin, topiramaat, valproaat, zonisamide

Verder waren er, gebaseerd op deze gepoolde gegevens, geen klinisch significante effecten van de volgende anti-epileptica op de retigabine farmacokinetiek:

- lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramaat, valproaat

Uit deze analyse bleek geen klinisch significant effect van induceerders (fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital) op de retigabineklaring.

Steady-stategegevens van een beperkt aantal patiënten in kleinere fase-II-onderzoeken lieten zien dat:

- fenytoïne kan de systemische blootstelling van retigabine verlagen met 35%
- carbamazepine kan de systemische blootstelling van retigabine verlagen met 33%

Interactie met digoxine

Gegevens uit een *in vitro* onderzoek lieten zien dat de N-acetylmetabool van retigabine (NAMR) het P-glycoproteïne gemedieerd transport van digoxine remde. Gebaseerd op een onderzoek uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, resulteerden therapeutische doses retigabine (600 - 1.200 mg/dag) in een kleine (8-18%) toename van de digoxine AUC na een enkele orale dosis digoxine. De toename leek

niet afhankelijk te zijn van de retigabine-dosering en wordt als niet klinisch relevant gezien. Er was geen betekenisvolle verandering in de C_{max} van digoxine. Er is geen dosisaanpassing van digoxine nodig.

Interactie met anesthetica

Trobalt kan de duur van de anesthesie geïnduceerd door bepaalde anesthetica (bijvoorbeeld natriumthiopental) verlengen (zie rubriek 5.1).

Interactie met alcohol

Gelijktijdige toediening van ethanol (1,0 g/kg) met retigabine (200 mg) resulteerde in een toename in wazig gezichtsvermogen bij gezonde vrijwilligers. Aanbevolen wordt de patiënten op de hoogte te stellen van mogelijke gevolgen voor hun gezichtsvermogen als zij Trobalt in combinatie met alcohol gebruiken.

Orale voorbehoedmiddelen

Bij retigabinedoseringen van maximaal 750 mg/dag was er geen klinisch significant effect van retigabine op de farmacokinetiek van de oestrogeen- (ethinyl estradiol) of progestoogeen- (norethindrone) componenten van de orale anticonceptiepil. Bovendien was er geen klinisch significant effect van de lage doseringscombinatie van de orale anticonceptiepil op de farmacokinetiek van retigabine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Risico bij anti-epileptica in het algemeen

Aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt aanbevolen het advies van een medisch specialist te vragen als ze van plan zijn zwanger te worden. In dat geval moet de noodzaak tot behandelen met anti-epileptica worden afgewogen. Bij vrouwen die voor epilepsie worden behandeld moet het plotseling staken van de behandeling met anti-epileptica worden vermeden, aangezien dit kan leiden tot doorbraakinsulten. Deze doorbraakinsulten kunnen ernstige gevolgen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind.

Het risico op aangeboren afwijkingen neemt met een factor 2 tot 3 toe bij de kinderen van moeders, die met een anti-epilepticum zijn behandeld vergeleken met de verwachte incidentie van ongeveer 3% in de algemene populatie. De meest frequent gemelde afwijkingen zijn een gespleten lip, cardiovasculaire afwijkingen en neuraalbuisdefecten. Een behandeling met meervoudige anti-epileptica wordt in verband gebracht met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan een monotherapie/enkelvoudige behandeling. Vandaar dat een monotherapie, indien mogelijk, moet worden toegepast.

Risico in relatie met Trobalt

Er zijn geen ooreikende gegevens over het gebruik van retigabine bij zwangere vrouwen. Experimentele onderzoeken met dieren zijn onvoldoende om schadelijke effecten te zien op de reproductiviteit, omdat in deze onderzoeken bereikte plasmawaarden lager waren dan de waarden die bij mensen werden gemeten in de aanbevolen doseringen (zie rubriek 5.3). In een ontwikkelingsonderzoek bij ratten, waarvan de vrouwtjesratten tijdens de zwangerschap waren behandeld, was er een vertraging van de auditieve schrikresponsontwikkeling bij de nakomelingen (zie rubriek 5.3). De klinische significantie van deze bevinding is niet bekend.

Het gebruik van Trobalt wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of retigabine in de menselijke moedermelk wordt uitgescheiden. Uit experimenteel onderzoek met dieren is gebleken dat retigabine en/of haar metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. De beslissing om de borstvoeding voort te zetten/te staken of de behandeling met

Trobalt voort te zetten/te staken moet worden genomen na afweging van het voordeel van borstvoeding voor het kind tegen het voordeel van de behandeling met Trobalt voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

In experimenteel onderzoek met dieren had retigabine geen behandelinggerelateerde effecten op de vruchtbaarheid. De plasmawaarden, die in deze onderzoeken werden bereikt, lagen echter lager dan de waarden bij mensen in de aanbevolen doseringen (zie rubriek 5.3).

Het effect van retigabine op de vruchtbaarheid bij de mens is niet vastgesteld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bijwerkingen zoals duizeligheid, somnolentie, diplopie en wazig gezichtsvermogen zijn gemeld in gecontroleerde klinische onderzoeken, in het bijzonder in de titratiefase (zie rubriek 4.8). Er wordt aanbevolen de patiënten te adviseren over het risico op dergelijke bijwerkingen als zij starten met de behandeling en na elke titratiestap. Ook moet aan patiënten geadviseerd worden geen voertuigen te besturen en geen machines te bedienen totdat zij hebben ervaren welk effect Trobalt op hen heeft.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In gepoolde veiligheidsgegevens uit drie multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken waren de bijwerkingen over het algemeen licht tot matig in intensiteit, en werden ze vooral gemeld in de eerste acht behandelweken. Er was een duidelijke relatie met de dosering voor duizeligheid, somnolentie, verwarde toestand, ataxie, afwijkingen in de coördinatie, tremor, evenwichtsstoornis, geheugenvermindering, loopstoornis, wazig gezichtsvermogen en constipatie.

Bijwerkingen die het meest vaak leidden tot staken van de behandeling waren duizeligheid, somnolentie, vermoeidheid en verwarde toestand.

Bijwerkingen in tabelvorm

De volgende classificatie wordt gehanteerd voor de bijwerkingen:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$

Soms: $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$

Zeer zelden $< 1/10.000$

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		gewichtstoename toegenomen eetlust	
Psychische stoornissen		verwarde toestand psychotische stoornis hallucinaties desoriëntatie angst	
Zenuwstelsel-aandoeningen	duizeligheid somnolentie	amnesie afasie afwijkende coördinatie vertigo paresthesie tremor evenwichtsstoornis geheugenvermindering dysfasie disartrie aandachtsstoornis loopstoornis myoclonus	hypokinesie
Oogaandoeningen	pigmentveranderingen (verkleuring) van oogweefsel, inclusief de retina, zijn waargenomen na enkele jaren behandeling. In sommige meldingen wordt dit geassocieerd met visuele beperkingen.	diplopie wazig gezichtsvormen opgedane vitelliforme maculopathie	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		misselijkheid constipatie dyspepsie droge mond	dysfagie
Lever- en gelaandoeningen		verhoogde leverfunctietests	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	blauw-grijze verkleuring van de nagels, lippen en/of huid zijn waargenomen, meestal bij gebruik van hogere doses en na enkele jaren behandeling.		huiduitslag hyperhidrose
Nier- en urineweg-aandoeningen		dysurie urinearzeling	urineretentie nephrolithiasis

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms
		hematurie chromaturie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid	asthenie malaise perifeer oedeem	

Omschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen gerelateerd aan een gestoorde urinelozing, waaronder urineretentie, zijn uit gepoolde veiligheidsgegevens gemeld bij 5% van de met retigabine behandelde patiënten (zie rubriek 4.4). De meeste bijwerkingen traden op in de eerste acht behandelweken, en er was geen duidelijke relatie met de dosering.

In de gepoolde gegevens werd bij 9% van de met retigabine behandelde patiënten een verwarde toestand gezien, bij 2% van de patiënten kwamen hallucinaties voor en bij 1% van de patiënten traden psychische stoornissen op (zie rubriek 4.4). De meeste bijwerkingen traden op in de eerste acht behandelweken en er was alleen bij de bijwerking verwarde toestand een duidelijke relatie met de dosering.

Gegevens over bijwerkingen bij proefpersonen in klinisch onderzoek lieten een percentage van verkleuring van de nagels, lippen, huid en/of mucosa zien van 3,4% per patiëntjaar blootstelling. De cumulatieve incidenties van een bijwerking na een blootstelling van 1 jaar, 2 jaren, 3 jaren, 4 jaren en 5 jaren zijn respectievelijk ongeveer 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% en 16,7%.

Ongeveer 30-40% van de proefpersonen in dit klinisch onderzoek die met retigabine werden behandeld en een onderzoek van de huid en/of een oftalmologisch onderzoek ondergingen, vertoonden tekenen van verkleuring van de nagels, lippen, huid en/of mucosa of niet-retinale oogpigmentatie. Ongeveer 15-30% van de proefpersonen in dit klinisch onderzoek die met retigabine werden behandeld en een oogonderzoek ondergingen, vertoonden tekenen van retinale pigmentatie. Bovendien, zijn gevallen van opgedane vitelliform-type maculopathie geïdentificeerd, zowel in klinische onderzoeken als in spontane meldingen.

Gegevens van ouderen wijzen erop dat zij mogelijk eerder bepaalde bijwerkingen aan het centrale zenuwstelsel ervaren, zoals somnolentie, amnesie, afwijkende coördinatie, vertigo, tremor, evenwichtsstoornis, geheugenvermindering en een loopstoornis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#).

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Er is beperkte ervaring met een overdosering met retigabine.

Er zijn retigabine overdoseringen boven 2.500 mg/dag gemeld tijdens klinische onderzoeken. Naast de bijwerkingen die bij therapeutische doseringen zijn waargenomen, treden bij een retigabine overdosering symptomen op als agitatie, agressief gedrag en prikkelbaarheid. Er zijn geen complicaties gemeld.

In een onderzoek bij vrijwilligers trad bij twee personen binnen 3 uur na toediening van een enkelvoudige retigabinedosering van 900 mg hartaritmie op (hartstilstand/asystole of ventriculaire tachycardie). De aritmieën verdwenen spontaan, en beide vrijwilligers herstelden zonder complicaties.

Behandeling

In geval van een overdosering wordt aanbevolen de patiënt de juiste, klinisch geïndiceerde ondersteunende behandeling te geven, waaronder controle door middel van een electrocardiogram (ECG). De verdere behandeling moet plaatsvinden op geleide van de aanbevelingen van het nationale antgifocentrum, indien die beschikbaar zijn.

Het is aangetoond dat hemodialyse de plasmaconcentraties van retigabine en NAMR met ongeveer 50% kan reduceren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX21

Werkingsmechanisme

Kaliumkanalen behoren tot de spanningafhankelijke ionkanalen in neuronale cellen en zijn belangrijke indicatoren van neuronale activiteit. In *in-vitro* onderzoeken is aangetoond, dat retigabine primair werkt via het openen van de neuronale kaliumkanalen (KCNQ2 [Kv7.2] en KCNQ3 [Kv7.3]). Dit stabiliseert het rustmembranpotentiaal en controleert de subdrempelwaarde van de elektrische activatie van neuronen, waardoor het ontstaan van epileptiforme actiepotentiaalactiviteit wordt voorkomen. Mutaties in de KCNQ-kanalen vormen de basis voor diverse menselijke erfelijke afwijkingen, waaronder epilepsie (KCNQ2 en -3). Het werkingsmechanisme van retigabine op de kaliumkanalen is goed gedocumenteerd, maar andere mechanismen waardoor retigabine een anti-epileptische effect kan bewerkstellingen zijn nog niet volledig in kaart gebracht.

In een reeks insultmodellen zorgde retigabine voor een verhoging van de drempel voor insultinductie veroorzaakt door een maximale elektroshock, pentyleentetrazol, picrotoxine en N-methyl-D-aspartaat (NMDA). Retigabine liet ook remmende eigenschappen zien in meervoudige opwekkingsmodellen, bijvoorbeeld in het volledig gepolariseerde stadium en in sommige gevallen tijdens volledig opgewekte status. Bovendien was retigabine effectief bij het voorkomen van status epilepticus insulten bij knaagdieren met kobalt-geïnduceerde epileptogene laesies, en bij het remmen van de tonische extensorinsulten bij genetisch vatbare muizen. De relevantie van deze modellen voor epilepsie bij de mens is echter niet bekend.

Farmacodynamische effecten

Bij ratten zorgde retigabine voor een verlenging van de natriumthiopental-geïnduceerde slaaptijd van ongeveer 4 min naar 53 min, en de propofolgeïnduceerde slaaptijd van ongeveer 8 min naar 12 min. Er was geen effect op de halothaaangeïnduceerde of natriummethohexitalgeïnduceerde slaaptijd. Retigabine kan de duur van de anesthesie geïnduceerd door bepaalde anesthetica (bijvoorbeeld natriumthiopental) verlengen.

Klinische werkzaamheid van adjuvante behandeling van partiële aanvallen met retigabine

Er zijn drie multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken bij in totaal 1.239 volwassen patiënten uitgevoerd om de werkzaamheid van retigabine als adjuvante behandeling van partiële aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie te beoordelen. Alle patiënten die werden geïncubeerd moesten epileptische aanvallen hebben gehad, die niet voldoende onder controle konden worden gebracht met 1 tot 3 gelijktijdig gebruikte anti-epileptica, en meer dan 75% van alle patiënten gebruikte tegelijkertijd twee of meer anti-epileptica. Bekeken over alle onderzoeken hadden de patiënten een gemiddelde epilepsieduur van 22 jaar en een gemiddelde baseline insultfrequentie variërend van 8 tot 12 per 28 dagen. Patiënten werden ingesteld op placebo of retigabine in doseringen van 600, 900 of 1.200 mg/dag (zie tabel 1). Tijdens een 8 weken durende uitgangswaardeperiode moesten de patiënten 4 of meer partiële aanvallen per 28 dagen doormaken. Patiënten mochten niet gedurende 21 dagen of meer aanvalsvrij zijn. De duur van de onderhoudsfase was 8 of 12 weken.

De primaire werkzaamheidseindpunten waren:

- percentage verandering in de 28 dagen totale partiële aanvalsfrequentie van baseline tot de dubbelblinde fase (combinatie van titratie- en onderhoudsfase) in alle drie de onderzoeken
- responserate (omschreven als het percentage patiënten met een $\geq 50\%$ reductie in de 28 dagen totale partiële aanvalsfrequentie) van baseline tot de onderhoudsfase (alleen studies 301 en 302)

In drie klinische onderzoeken (tabel 1) was retigabine effectief als adjuvante therapie bij behandeling van partiële aanvallen. Retigabine was statistisch significant superieur ten opzichte van placebo bij 600 mg/dag (één onderzoek), 900 mg/dag (twee onderzoeken) en 1.200 mg/dag (twee onderzoeken).

De onderzoeken waren niet ontworpen om specifieke combinaties van anti-epileptica te evalueren. Vandaar dat de werkzaamheid en de veiligheid van retigabine, bij gelijktijdig gebruik met anti-epileptica die minder vaak gebruikt werden als basisbehandeling in de klinische onderzoeken, waaronder levetiracetam, niet duidelijk zijn aangetoond.

Tabel 1. Samenvatting van het percentage veranderingen in de 28 dagen totale partiële aanvalsfrequentie en responserates

Onderzoek (n=populatie in dubbelblinde fase; n=populatie in onderhoudsfase)	Placebo	Retigabine		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1.200 mg/dag
Onderzoek 205 (n=396; n=303)				
Totale partiële aanvalsfrequentie (mediaan) % verandering	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Responserate (secundair eindpunt)	26%	28%	41%	41%*
Onderzoek 301 (n=305; n=256)				
Totale partiële aanvalsfrequentie (mediaan) % verandering	-18%	~	~	-44%*
Responserate	23%	~	~	56%*
Onderzoek 302 (n=538; n=471)				
Totale partiële aanvalsfrequentie (mediaan) % verandering	-16%	-28%*	-40%*	~
Responserate	19%	39%*	47%*	~

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

~ Dosering niet onderzocht

In open-label extensies van de drie placebo-gecontroleerde onderzoeken werd aanhoudende werkzaamheid gehandhaafd gedurende de evaluatieperiode van ten minste 12 maanden (365 patiënten).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Trobalt in pediatrische patiënten van 0 tot 2 jaar oud met Lennox Gastaut Syndroom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Trobalt in pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar met Lennox Gastaut Syndroom, en in pediatrische patiënten van 0 tot 18 jaar met partiële aanvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na zowel enkelvoudige als meervoudige orale doses wordt retigabine snel geabsorbeerd, waarbij de mediane t_{max} -waarden doorgaans tussen de 0,5 en 2 uur liggen. De absolute orale biologische beschikbaarheid van retigabine ten opzichte van een intraveneuze dosis is ongeveer 60%.

Toediening van retigabine bij een maaltijd met een hoog vetgehalte leidde tot geen verandering in de totale mate van absorptie van retigabine, maar voedsel verlaagde de intersubjectvariabiliteit in de C_{max} (23%) vergeleken met de nuchtere staat (41%) en leidde tot een verhoogde C_{max} (38%). Er wordt niet verwacht dat het effect van voedsel op de C_{max} onder de gebruikelijke klinische omstandigheden klinisch relevant zal zijn.

Daarom kan Trobalt met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Retigabine is in het concentratiegebied van 0,1 tot 2 µg/ml voor ongeveer 80% gebonden aan plasmaproteïne. Het verdelingsvolume bij steady state van retigabine is 2 tot 3 l/kg na intraveneuze toediening.

Biotransformatie

Retigabine wordt bij de mens uitgebreid gemetaboliseerd. Een aanzienlijk deel van de retigabinedosis wordt omgezet in inactieve N-glucuroniden. Retigabine wordt tevens gemetaboliseerd tot een N-acetylmetaboliet (NAMR), die vervolgens ook wordt geglucuronideerd. NAMR heeft een anti-epileptische werking, maar is in diersmodellen voor epileptische aanvallen minder krachtig dan retigabine.

Er is geen bewijs voor oxidatief metabolisme in de lever van retigabine of NAMR door cytochroom-P450-enzymen. Om die reden is het onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van remmers of inductoren van cytochroom-P450-enzymen invloed heeft op de farmacokinetiek van retigabine of NAMR.

Uit *in vitro* onderzoek met humane levermicrosomen bleek dat retigabine weinig of geen remmend vermogen op de belangrijkste cytochroom-P450-isoenzymen heeft (waaronder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A4/5). Retigabine en NAMR induceerden evenmin CYP1A2 of CYP3A4/5 in humane primaire hepatocyten. Om die reden is het onwaarschijnlijk dat retigabine via inhibitie- of inductiemechanismen de farmacokinetiek van substraten van de belangrijkste cytochroom-P450-isoenzymen beïnvloedt.

Eliminatie

Eliminatie van retigabine vindt plaats via een combinatie van hepatisch metabolisme en renale excretie. In totaal wordt ongeveer 84% van de dosis in de urine teruggevonden, waaronder de N-acetylmetaboliet (18%), N-glucuroniden van de werkzame moederstof en van de N-acetylmetaboliet (24%) of de werkzame intacte moederstof (36%). Slechts 14% van de retigabinedosis wordt uitgescheiden met de feces. Retigabine heeft een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 6 tot 10 uur. De totale plasmaklaring van retigabine na intraveneuze toediening is doorgaans 0,4 tot 0,6 l/u/kg.

Lineariteit

De farmacokinetiek van retigabine verloopt in wezen lineair in het dosisbereik van 25 tot 600 mg na enkelvoudige toediening bij gezonde vrijwilligers en tot maximaal 1.200 mg per dag bij epilepsiepatiënten, zonder onverwachte stapeling na herhaalde toediening.

Bijzondere patiëntpopulaties

Nierinsufficiëntie

In een enkelvoudig dosisonderzoek nam de AUC van retigabine met ongeveer 30% toe bij vrijwilligers met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min) en met ongeveer 100% bij vrijwilligers met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <50 ml/min) in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Er wordt een aanpassing van de dosis Trobalt aanbevolen bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, maar bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie is aanpassing van de Trobalt dosering niet nodig (zie rubriek 4.2).

In een enkelvoudig dosisonderzoek bij gezonde vrijwilligers en patiënten met terminale nierinsufficiëntie was in vergelijking met gezonde vrijwilligers de AUC van retigabine bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie met ongeveer 100% toegenomen.

In een tweede single-dose onderzoek bij personen in het eindstadium van een nierziekte die chronisch hemodialyse kregen (n=8), resulteerde het starten van de dialyse ongeveer 4 uur na een enkele dosis retigabine (100 mg) in een gemiddelde reductie van de retigabineplasmaconcentratie van 52% van begin tot einde van de dialyse.

Het percentage afname in de plasmaconcentratie tijdens dialyse varieerde van 34% tot 60%, behalve voor een persoon die een reductie van 17% had.

Leverinsufficiëntie

In een enkelvoudig dosisonderzoek kwamen geen klinisch significante effecten op de AUC van retigabine naar voren bij vrijwilligers met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pughscore 5 tot 6). De AUC van retigabine nam toe met ongeveer 50% bij vrijwilligers met matige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore 7 tot 9) en met ongeveer 100% bij vrijwilligers met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore >9) in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Aanbevolen wordt om de dosis Trobalt alleen aan te passen bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Lichaamsgewicht

In een farmacokinetische populatieanalyse nam de retigabineklaring toe met het lichaamsoppervlak. Deze toename wordt echter niet van klinisch belang geacht en aangezien retigabine wordt getitreerd op geleide van de respons en verdraagbaarheid van de individuele patiënt, is het niet noodzakelijk de dosis aan te passen op basis van het lichaamsgewicht.

Ouderen (65 jaar of ouder)

In een enkelvoudig dosisonderzoek werd retigabine trager geëlimineerd door gezonde oudere vrijwilligers (66 tot 82 jaar) in vergelijking met gezonde, jonge, volwassen vrijwilligers. Dit resulteerde in een grotere AUC (ongeveer 40 tot 50%) en een langere terminale halfwaardetijd (30%) (zie rubriek 4.2).

Geslacht

Uit de uitkomsten van een enkelvoudig dosisonderzoek bij jonge, volwassen vrijwilligers bleek dat de $C_{\max}$ van retigabine bij vrouwen ongeveer 65% hoger was dan bij mannen en dat bij oudere vrijwilligers (66 tot 82 jaar) de $C_{\max}$ van retigabine bij vrouwen ongeveer 75% hoger was dan bij mannen. Wanneer de $C_{\max}$ werd genormaliseerd naar gewicht, waren de waarden bij jonge vrouwen ongeveer 30% hoger dan bij mannen en bij oudere vrouwen 40% hoger dan bij mannen. Er was echter geen schijnbaar verschil tussen mannen en vrouwen ten aanzien van de naar gewicht genormaliseerde klaring en aangezien retigabine wordt getitreerd op geleide van de respons en verdraagbaarheid van de individuele patiënt, is het niet noodzakelijk de dosis aan te passen op basis van geslacht.

Ras

In een *post-hoc* analyse van verscheidene onderzoeken bij gezonde vrijwilligers werd een afname van de retigabineklaring van 20% aangetoond bij gezonde Afro-Amerikaanse vrijwilligers in vergelijking met gezonde Kaukasische vrijwilligers. Dit effect wordt echter niet als klinisch significant beschouwd en om die reden wordt niet aanbevolen om de dosis Trobalt aan te passen.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van retigabine bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet onderzocht.

Een open-label, meervoudig dosisonderzoek naar de farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid, uitgevoerd bij 5 patiënten tussen de 12 en jonger dan 18 jaar met partiële aanvallen, toonde aan dat de farmacokinetiek van retigabine bij adolescenten consistent is met de farmacokinetiek van retigabine bij volwassenen. Werkzaamheid en veiligheid van retigabine bij adolescenten zijn echter niet vastgesteld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De maximale doseringen in toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses werden beperkt door de versterkte farmacologische effecten van retigabine (waaronder ataxie, hypokinesie en tremor). Bij waarden waarbij geen effect werd waargenomen, was de blootstelling bij dieren in deze onderzoeken over het algemeen lager dan de blootstelling, die wordt bereikt bij mensen bij de aanbevolen klinische doses.

In onderzoeken bij honden werd opzwellings van de galblaas waargenomen, maar er was geen bewijs voor cholestase of andere verschijnselen van een verstoorde galblaasfunctie en het volume van galuittorring was onveranderd. De uitzetting van de galblaas bij de hond leidde tot focale compressie van de lever. Er werden geen klinische verschijnselen van een verstoorde galblaasfunctie waargenomen.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig uit onderzoek op het gebied van genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Reproductietoxicologie

Retigabine had geen effect op de vruchtbaarheid of algemene reproductieprestatie.

Bij ratten bleek dat retigabine en/of metabolieten ervan de placenta passeerden, wat leidde tot vergelijkbare weefselconcentraties bij de moeders en de foetussen.

Er was geen bewijs van teratogeniciteit na toediening van retigabine aan zwangere dieren in de periode van organogenese. In een onderzoek naar de peri- en postnatale ontwikkeling bij ratten werd retigabine in verband gebracht met een toegenomen perinatale mortaliteit na toediening tijdens de zwangerschap. Bovendien was er een vertraging in de ontwikkeling van de auditieve schrikreactie bij de jongen. Deze resultaten zijn waargenomen bij doseringen die lager liggen dan de klinisch aanbevolen doseringen en gingen samen met maternale toxiciteit (zoals ataxie, hypokinesie, tremor en afnemende lichaamsgewichtstoename). Deze toxiciteiten in de vrouwtjesratten stonden het geven van hogere doseringen bij de vrouwtjesratten in de weg en daarmee interfereerden ze ook met de deductie van de veiligheidsmarges met betrekking tot de behandeling bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Croscarmellose natrium
Hypromellose
Magnesium zout
Microkristallijne cellulose

Filmomhulling

400 mg tabletten:

Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553b)
Indigokarmijnaluminiumlak (E132)
Karmijnrood (E120)
Lecithine (soya)
Xanthaangum

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

400 mg tabletten

Ondoorzichtige PVC-PVDC-aluminium folieblisters. De verpakking bevat 84 filmomhulde tabletten; multiverpakking bevat 168 (2 x 84) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 maart 2011

Datum van laatste verlenging: 14 januari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de vereiste onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet voor de lancering en ook bij wijzigingen van de belangrijkste onderdelen van het educatieve materiaal, de finale educatieve materialen met de nationale autoriteiten overeenkomen.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal zich ervan overtuigen dat, ten tijde van de lancering en ook na de lancering, neurologen, oogartsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (volgens nationale vereisten) beschikken over een artseninformatiepakket dat de volgende elementen bevat:

- Samenvatting van de Productkenmerken
- Informatiegids voor beroepsbeoefenaren voor het voorschrijven. Indien van toepassing, moet een aanbiedingsbrief met de belangrijkste wijzigingen ook worden opgenomen als onderdeel van de educatieve materialen. De informatiegids voor artsen moet de volgende kernboodschappen bevatten:
 - o de noodzaak om patiënten te vertellen dat Trobalt urineaarzeling of urineretentie kan veroorzaken of mogelijk maakt
 - o de noodzaak om patiënten te vertellen over bijwerkingen gerelateerd aan QT-intervalprolongatie
 - o een waarschuwing voor gebruik van Trobalt bij patiënten met een hartziekte of degene die tegelijkertijd geneesmiddelen nemen waarvan bekend is dat ze QT-prolongatie veroorzaken
 - o de noodzaak om patiënten te vertellen dat Trobalt een verwarde toestand, hallucinaties en psychotische stoornissen kan veroorzaken en dat zij zich aan het doseringstitratieschema moeten houden om deze risico's te minimaliseren
 - o de noodzaak om patiënten te vertellen dat Trobalt pigmentveranderingen kan veroorzaken in oogweefsel, inclusief de retina en ook in de huid, de lippen en/of de nagels, evenals een duidelijke vorm van een maculaire afwijking met kenmerken van vitelliforme maculopathie
 - o de noodzaak voor uitgebreide oftalmologische onderzoeken, inclusief refractionering, spleetlamponderzoek, fundus fotografie met dilatatie en een maculaire netvliesscan (optical coherence tomography, OCT), bij de start van de behandeling en daarna minstens elke zes maanden, zolang de behandeling voortgaat. Als veranderingen in het pigment van de retina, vitelliforme maculopathie of veranderingen in het zicht worden waargenomen, mag de behandeling met Trobalt alleen worden voortgezet nadat er een zorgvuldige herafweging tussen de voordelen en risico's heeft plaatsgevonden. Indien de behandeling wordt voortgezet, moet de patiënt nauwlettender worden gevolgd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trobalt 50 mg filmomhulde tabletten
retigabine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 50 mg retigabine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

21 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

trobalt 50 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trobalt 50 mg filmomhulde tabletten
retigabine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trobalt 100 mg filmomhulde tabletten
retigabine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 100 mg retigabine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

21 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

trobalt 100 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trobalt 100 mg filmomhulde tabletten
retigabine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trobalt 200 mg filmomhulde tabletten
retigabine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 200 mg retigabine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

84 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/11/681/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

trobalt 200 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trobalt 200 mg filmomhulde tabletten
retigabine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trobalt 300 mg filmomhulde tabletten
retigabine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg retigabine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

84 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/11/681/009

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

trobalt 300 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trobalt 300 mg filmomhulde tabletten
retigabine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trobalt 400 mg filmomhulde tabletten
retigabine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 400 mg retigabine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

84 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSdatum**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring**10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/11/681/011

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

trobalt 400 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trobalt 400 mg filmomhulde tabletten
retigabine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET VAN BUITENVERPAKKING (MET BLUE BOX – ALLEEN MULTIVERPAKKING)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trobalt 200 mg filmomhulde tabletten
retigabine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 200 mg retigabine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multiverpakking: bevat 168 (2 verpakkingen van 84) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM****9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING****10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/11/681/008

13. PARTIJNUMMER

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET VAN BUITENVERPAKKING (MET BLUE BOX – ALLEEN MULTIVERPAKKING)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trobalt 300 mg filmomhulde tabletten
retigabine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg retigabine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multiverpakking: bevat 168 (2 verpakkingen van 84) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM****9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING****10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/11/681/010

13. PARTIJNUMMER

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET VAN BUITENVERPAKKING (MET BLUE BOX – ALLEEN MULTIVERPAKKING)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trobalt 400 mg filmomhulde tabletten
retigabine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 400 mg retigabine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multiverpakking: bevat 168 (2 verpakkingen van 84) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM****9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING****10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/11/681/012

13. PARTIJNUMMER

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX – ALLEEN MULTIVERPAKKINGEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trobalt 200 mg filmomhulde tabletten
retigabine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 200 mg retigabine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

84 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking, kan niet apart verkocht worden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford

Middlesex
TW8 9GS
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/681/008

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

trobalt 200 mg

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX – ALLEEN MULTIVERPAKKINGEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trobalt 300 mg filmomhulde tabletten
retigabine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg retigabine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

84 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking, kan niet apart verkocht worden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford

Middlesex
TW8 9GS
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/681/010

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

trobalt 300 mg

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX – ALLEEN MULTIVERPAKKINGEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trobalt 400 mg filmomhulde tabletten
retigabine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 400 mg retigabine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

84 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking, kan niet apart verkocht worden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford

Middlesex
TW8 9GS
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/681/012

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

trobalt 400 mg

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Trobalt 50 mg filmomhulde tabletten
Trobalt 100 mg filmomhulde tabletten
Trobalt 200 mg filmomhulde tabletten
Trobalt 300 mg filmomhulde tabletten
Trobalt 400 mg filmomhulde tabletten
retigabine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde ziekteverschijnselen als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Trobalt en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Trobalt en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Trobalt bevat de werkzame stof retigabine. Trobalt is een geneesmiddel uit de groep geneesmiddelen die *anti-epileptica* worden genoemd. Het geneesmiddel werkt doordat het een hersenactiviteit voorkomt die de epileptische aanvallen veroorzaakt (ook wel insulten genoemd).

Trobalt wordt gebruikt om aanvallen te behandelen die aan één kant van de hersenen optreden (partiële aanval) en zich al dan niet kunnen uitbreiden naar grote gedeeltes in beide hersenhelften (secundaire generalisatie). Het wordt gebruikt in combinatie met andere anti-epileptica om volwassenen te behandelen die aanvallen blijven krijgen en bij wie andere combinaties van anti-epileptica niet goed werken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt

- als u 65 jaar of ouder bent
- als u nier- of leverproblemen heeft
 - ➔ Vertel het uw arts als dit voor u geldt. Uw arts kan besluiten u een lagere dosering voor te schrijven.

Pas op voor ernstige symptomen

Trobalt kan ernstige bijwerkingen hebben, waaronder niet kunnen plassen (*urineretentie*) en psychische gezondheidsproblemen. Als u Trobalt gebruikt, moet u bedacht zijn op bepaalde

symptomen om het risico op problemen te verkleinen. Zie de alinea *Pas op ernstige symptomen* in rubriek 4.

Verkleuring van huid, nagels, lippen en ogen en oogaandoeningen veroorzaakt door veranderingen in het midden van het netvlies (maculopathie)

Verkleuring van delen van het oog, inclusief de retina (dat is het netvlies, binnenin, aan de achterkant van de oogbol) is gerapporteerd bij mensen die Trobalt al enige jaren gebruiken (zie rubriek 4).

Bij mensen die Trobalt gebruiken zijn oogaandoeningen gemeld die worden veroorzaakt door veranderingen in het midden van het netvlies (maculopathie) (zie rubriek 4).

Uw arts zal u aanraden een oogonderzoek te laten uitvoeren voordat u begint met de behandeling. Het onderzoek van uw ogen moet in elk geval iedere zes maanden opnieuw worden uitgevoerd, zolang u Trobalt gebruikt.

Als er afwijkingen aan uw ogen worden gevonden, zal de behandeling worden gestopt, tenzij er geen geschikte alternatieven voor uw behandeling zijn. Als de behandeling met Trobalt wordt voortgezet, zal uw arts u vaker controleren.

Vertel het uw arts als u enige veranderingen in gezichtsvermogen ondervindt terwijl u Trobalt gebruikt.

Een blauwgrijze verkleuring van de huid, lippen of nagels is ook gerapporteerd bij mensen die Trobalt al enige jaren gebruiken (zie rubriek 4). Dit komt soms voor in samenhang met verkleuring van delen van het oog. Vertel het uw arts als u zulke veranderingen merkt tijdens de behandeling. Uw arts zal met u bespreken of de behandeling met Trobalt moet worden voortgezet.

Hartaandoeningen

Trobalt kan het hartritme beïnvloeden. Dit zal eerder gebeuren als u:

- andere geneesmiddelen gebruikt
 - een bestaande hartaandoening heeft
 - een laag kaliumgehalte (*hypokaliëmie*) of een laag magnesiumgehalte (*hypomagnesiëmie*) in uw bloed heeft
 - 65 jaar of ouder bent
- ➔ Vertel het uw arts als dit voor u geldt, of als u merkt dat uw hartslag ongewoon verandert (zoals te snel of te langzaam slaan). Mogelijk heeft u extra controles nodig (inclusief een elektrocardiogram (ECG)). Dit is een test die de elektrische activiteit van uw hart meet) terwijl u Trobalt gebruikt

Gedachten over zelfverwonding of zelfmoord

Een klein gedeelte van de mensen die met anti-epileptica zoals Trobalt behandeld worden, hebben gedachten over zelfverwonding of zelfdoding gehad. Als u op enig moment dergelijke gedachten heeft

- ➔ neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Als er bij u bloed of urine moet worden afgenomen

Trobalt kan effect hebben op sommige testresultaten. Als bij u een bloed- of urineonderzoek wordt gedaan:

- ➔ vertel dan aan de persoon die het onderzoek laat uitvoeren dat u Trobalt gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Trobalt wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren onder de 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep nog niet bekend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Trobalt nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Trobalt kan effect hebben op sommige **anesthetica** (bijvoorbeeld natriumthiopental). Als u een **operatie** moet ondergaan onder volledige narcose:

- ➔ vertel uw arts ruim voor de operatie dat u Trobalt gebruikt.

Waarop moet u letten met het gebruik van alcohol?

Als u alcohol drinkt tijdens het gebruik van Trobalt kan uw zicht wazig worden. Wees extra voorzichtig totdat u weet hoe Trobalt en alcohol bij u samengaan.

Zwangerschap en borstvoeding

Er is geen informatie beschikbaar over de veiligheid van Trobalt bij zwangere vrouwen. Daarom wordt Trobalt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap. U moet een betrouwbare methode van anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen terwijl u Trobalt gebruikt.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Stop niet met het gebruik van dit middel zonder dit met uw arts te bespreken. Uw arts zal het voordeel voor u van de behandeling met Trobalt tijdens uw zwangerschap afwegen tegen het risico voor uw baby.

Het is niet bekend of de werkzame stof in Trobalt in de moedermelk terecht kan komen.

- ➔ Bespreek het met uw arts als u tijdens de behandeling met Trobalt borstvoeding wilt geven. Uw arts zal het voordeel voor u van de behandeling met Trobalt afwegen tegen het risico voor uw baby tijdens de periode van borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Door Trobalt kunt u zich duizelig of suf voelen en het kan wazig of dubbel zien veroorzaken.

- ➔ Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschap, totdat u weet welk effect Trobalt op u heeft.

Bespreek met uw arts de effecten van uw epilepsie op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u innemen?

De maximale startdosering Trobalt is 300 mg, verdeeld over drie maal per dag 100 mg (in totaal 300 mg per dag). Uw arts kan uw dosering geleidelijk in enkele weken verhogen zodat uw aanvallen beter onder controle zijn, en de bijwerkingen tot een minimum worden beperkt. De maximale dosering is driemaal daags 400 mg (in totaal 1.200 mg per dag). Als u ouder bent dan 65 jaar, zult u normaal gesproken beginnen met een verlaagde startdosering en uw arts kan de maximale dosering beperken tot 900 mg per dag.

Als u nier- of leverproblemen heeft kan uw arts u een verlaagde dosering Trobalt voorschrijven.

Gebruik niet meer Trobalt dan uw arts u heeft voorgeschreven. Het kan enkele weken duren om voor u de juiste dosering Trobalt te bepalen.

Hoe neemt u het in?

Trobalt is voor oraal gebruik. Slik de tablet in zijn geheel door. U mag niet op de tablet kauwen, deze fijnmaken of breken. U kunt Trobalt innemen met of zonder voedsel.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel Trobalt tabletten heeft ingenomen kan het zijn dat u meer last van bijwerkingen krijgt, of één van deze symptomen:

- gevoel van agitatie, agressiviteit of irritatie
 - effecten op het hartritme
- ➔ Neem contact op met uw arts of apotheker als u een keer meer Trobalt heeft ingenomen dan u voorgeschreven heeft gekregen. Laat hen, indien mogelijk, de verpakking zien.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis gemist heeft, neem dan zo snel als u er aan denkt een dosis in. Wacht dan ten minste 3 uur voor u een volgende dosis inneemt.

Neem nooit meer dan één dosis tegelijk in om een vergeten dosis in te halen. Als u niet zeker weet wat u moet doen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Neem Trobalt in zo lang als uw arts u dit voorgeschreven heeft. Stop niet met het innemen, tenzij uw arts u dit adviseert.

Als u plotseling stopt met het innemen van Trobalt kunnen uw aanvallen terugkomen of verergeren. Verminder uw dosering niet tenzij uw arts u dit adviseert. Bij het stoppen van de behandeling met Trobalt is het belangrijk dat u de dosering geleidelijk vermindert, gedurende ten minste 3 weken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Pas op voor ernstige symptomen

Verkleuring van delen van het oog, inclusief de retina (dat is het netvlies, binnenin, aan de achterkant van de oogbol)

Dit kan zeer vaak voorkomen bij mensen die Trobalt al enige jaren gebruiken.

Oogafwijkingen veroorzaakt door veranderingen in het midden van de retina (het netvlies) (maculopathie)

Dit kan vaak voorkomen bij mensen die Trobalt gebruiken. U kunt zich bewust worden dat uw centrale zicht wazig wordt en dat u moeite krijgt met lezen of het herkennen van gezichten. In het begin beïnvloeden deze veranderingen uw zicht niet, maar dit kan na verloop van tijd erger worden.

In sommige gevallen kunnen veranderingen in de pigmentatie van de ogen verbeteren nadat u bent gestopt met het gebruik van Trobalt.

Uw arts dient u aan te raden een oogonderzoek te laten uitvoeren voordat u begint met de behandeling. Het onderzoek van uw ogen moet in elk geval iedere zes maanden worden uitgevoerd, zolang u Trobalt gebruikt.

Als er afwijkingen worden gevonden, zal de behandeling worden gestopt, tenzij er geen geschikte alternatieven voor uw behandeling zijn. Als de behandeling met Trobalt wordt voortgezet, zal uw arts u nauwkeuriger controleren.

Blauwgrijze verkleuring van de huid, lippen of nagels

Dit kan zeer vaak voorkomen bij mensen die Trobalt al enige jaren gebruiken. Verkleuring kan soms voorkomen in samenhang met verkleuring van delen van het oog. Uw arts zal met u bespreken of de behandeling met Trobalt moet worden voortgezet.

Problemen met plassen

Deze problemen komen vaak voor bij mensen die Trobalt gebruiken en ze kunnen ertoe leiden dat u op een gegeven moment niet meer kunt plassen. Dit zal vooral gebeuren tijdens de eerste paar maanden dat u met Trobalt behandeld wordt. De symptomen zijn onder meer:

- pijn bij het plassen (*dysurie*)
 - moeilijk kunnen beginnen met plassen (*urineaarzeling*)
 - helemaal niet kunnen plassen (*urineretentie*)
- ➔ Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van deze symptomen krijgt.

Problemen met de geestelijke gezondheid

Deze problemen komen vaak voor bij mensen die Trobalt gebruiken en ze treden vooral op tijdens de eerste paar maanden van de behandeling. Symptomen zijn onder meer:

- verwarring
 - psychotische stoornissen (ernstige problemen met de geestelijke gezondheid)
 - hallucinaties (het zien of horen van dingen die er niet zijn)
- ➔ Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van deze symptomen krijgt.

Uw arts kan besluiten dat Trobalt niet geschikt is voor u.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen:

- duizeligheid
- sufheid
- gebrek aan energie

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen:

- bloed in de urine; abnormaal gekleurde urine
- zich gedesoriënteerd voelen; angst
- geheugenproblemen (*amnesie*)

- moeite met lezen, schrijven of zeggen wat u bedoelt, of moeite met het begrijpen van woorden
- aandachtsproblemen
- gebrek aan coördinatie; draaiend gevoel (*vertigo*); evenwichtsproblemen; problemen met lopen
- bevingen; plotseling samentrekken van de spieren (*myoclonus*)
- tintelingen of gevoelloosheid in handen of voeten
- wazig of dubbel zien
- constipatie; misselijk zijn (*misselijkheid*); indigestie; droge mond
- gewichtstoename; toegenomen eetlust
- zwelling van onderbenen en voeten
- zich zwak of algeheel niet lekker voelen
- veranderingen in de leverfunctie, die blijken uit bloedtests

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen:

- langzame of afgenomen spierbeweging
- moeite met slikken
- huiduitslag
- overmatig zweten
- nierstenen

Ouderen

Als u 65 jaar of ouder bent, is de kans dat u een van de hieronder vermelde symptomen krijgt groter dan bij een jongere volwassene:

- zich suf voelen
- geheugenproblemen
- evenwichtsproblemen, gebrek aan coördinatie, een draaiend gevoel (*vertigo*), problemen met lopen
- bevingen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is retigabine. Elke tablet bevat 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg of 400 mg retigabine.
- De andere stoffen in dit middel zijn: croscarmellose, hypromellose, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, polyvinylalcohol, titaniumdioxide (E171), talk (E553b), lecithine (soya) en xanthaangum.
De 50 mg en de 400 mg tabletten bevatten ook indigokarmijnrood aluminiumlak (E132) en karmijnrood (E120).
De 100 mg en de 300 mg tabletten bevatten ook indigokarmijnrood aluminiumlak (E132) en ijzeroxide geel (E172).
De 200 mg tabletten bevatten ook ijzeroxide geel (E172).

Hoe ziet Trobalt eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Trobalt 50 mg filmomhulde tabletten zijn paarse, ronde tabletten met op de ene zijde de markering 'RTG 50'. Elke verpakking bevat blisterverpakkingen met 21 of 84 filmomhulde tabletten.

Trobalt 100 mg filmomhulde tabletten zijn groene, ronde tabletten met op de ene zijde de markering 'RTG 100'. Elke verpakking bevat blisterverpakkingen met 21 of 84 filmomhulde tabletten.

Trobalt 200 mg filmomhulde tabletten zijn gele, langwerpige tabletten met op de ene zijde de markering 'RTG-200'. Elke verpakking bevat blisterverpakkingen met 21 of 2 x 84 filmomhulde tabletten.

Trobalt 300 mg filmomhulde tabletten zijn groene, langwerpige tabletten met op de ene zijde de markering 'RTG-300'. Elke verpakking bevat blisterverpakkingen van 84 of 2 x 84 filmomhulde tabletten.

Trobalt 400 mg filmomhulde tabletten zijn paarse, langwerpige tabletten met op de ene zijde de markering 'RTG-400'. Elke verpakking bevat 84 of 2 x 84 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
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

Island

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
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)22 579 9000

Portugal

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd

Tηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

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

Latvija

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

Lietuva

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE IV

REDENEN VOOR ÉÉN EXTRA VERLENGING VAN DE VERGUNNING

REDENEN VOOR ÉÉN EXTRA VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Op basis van gegevens die beschikbaar zijn gekomen sinds de toekenning van de eerste vergunning voor het in de handel brengen, is het CHMP van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van Trobalt positief blijft, maar is van mening dat het veiligheidsprofiel nauwlettend in de gaten moet worden gehouden om de volgende redenen:

Oogafwijkingen zijn waargenomen bij het gebruik van Trobalt, inclusief pigmentveranderingen in de retina. Onzekerheid over de impact van dit risico op patiënten blijft, aangezien er een mogelijkheid is van functionele afwijkingen. Deze zijn in verband gebracht met retinopathie en omvatten potentieel ernstige visuele afwijkingen.

Daarom heeft het CHMP, op basis van het veiligheidsprofiel van Trobalt, geconcludeerd dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen over 5 jaar één extra verzoek tot verlenging moet indienen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd