

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trobalt 50 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVANTITATIV OG KVALITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg retigabin

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjerte tabletter.

Lilla, rund, filmdrasjert tablett på 5,6 mm, merket "RTG 50" på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Trobalt er indisert som tilleggsbehandling av legemiddelløst partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering hos voksne fra 18 år, hvor andre egnede kombinasjoner med andre legemidler ikke har hatt tilfredsstillende effekt, eller ikke har blitt tolerert.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Trobalt må titreres i henhold til individuell respons for å optimalisere forholdet mellom effekt og tolerabilitet.

Maksimal total daglig startdose er 300 mg (100 mg tre ganger daglig). Deretter økes total daglig dose med maksimalt 150 mg ukentlig, i henhold til individuell respons og tolerabilitet. En effektiv vedlikeholdsdose forventes å være på mellom 600 mg/dag og 1200 mg/dag.

Maksimal total vedlikeholdsdose er 1200 mg/dag. Sikkerhet og effekt av doser høyere enn 1200 mg/dag er ikke fastslått.

Dersom en pasient glemmer én eller flere doser, anbefales det at de tar én enkeltdose så snart de kommer på det.

Etter å ha tatt én glemt dose, bør det gå minst 3 timer før neste dose tas, og deretter skal normal doseringsrutine gjenopptas.

Ved seponering av Trobalt må dosen reduseres gradvis over en periode på minst 3 uker (se pkt. 4.4).

Eldre (65 år og oppover)

Det er begrenset med data på sikkerhet og effekt av retigabin hos pasienter 65 år og eldre. En reduksjon av start- og vedlikeholdsdosen av Trobalt anbefales hos eldre pasienter. Total daglig

startdose er 150 mg/dag, og under titreringsfasen skal total daglig dose maksimalt økes med 150 mg hver uke, i henhold til individuell respons og tolerabilitet. Høyere doser enn 900 mg/dag anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Retigabin og dens metabolitter elimineres primært ved renal ekskresjon.

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min, se pkt. 5.2).

En reduksjon på 50 % av start- og vedlikeholdsdose av Trobalt anbefales hos pasienter med moderat eller betydelig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/minutt, se pkt. 5.2). Total daglig startdose er 150 mg, og det anbefales at total daglig dose i opptitreringsfasen økes med 50 mg ukentlig, opptil maksimalt 600 mg/dag.

For pasienter med terminal nyresvikt og som får hemodialyse, bør de tre daglige dosene tas som normalt på dialysedagen. En enkel supplerende dose er i tillegg anbefalt umiddelbart etter hemodialysen. Dersom gjennombruddsanfall forekommer mot slutten av dialysen, kan en ytterligere tilleggsdose vurderes ved oppstart av neste dialysebehandling.

Nedsatt leverfunksjon

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5-6, se pkt. 5.2).

En reduksjon på 50 % av start- og vedlikeholdsdose av Trobalt er anbefalt hos pasienter med moderat eller betydelig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 7 , se pkt. 5.2). Total daglig startdose er 150 mg, og det anbefales at total daglig dose i opptitreringsfasen økes med 50 mg ukentlig, opptil maksimalt 600 mg/dag.

Pediatrik populasjon (alder under 18 år)

Sikkerhet og effekt av retigabin hos barn og unge under 18 år er foreløpig ikke fastslått (se pkt. 5.2). Nåværende tilgjengelige farmakokinetiske data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen anbefalinger om dosering kan gis.

Administrasjonsmåte

Trobalt er til oral bruk. Tablettene må tas som tre separate doser hver dag. Tablettene skal svelges hele og må ikke tygges, knuses eller deles.

Trobalt kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3. Kontraindikasjoner

Hypersensitivitet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene som er listet opp i pkt. 6.1.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Øyesykdommer

Pigmentforandringer (misfarging) av okulært vev, inkludert retina, har blitt rapportert i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har noen ganger, men ikke alltid, forekommet samtidig med

pigmentforandringer av hud, lepper og negler (se avsnittet under og pkt. 4.8). Reversibilitet av retinal pigmentering etter seponering av retigabin har blitt rapportert hos enkelte personer. Langtidsprognosen av disse funnene er per i dag ukjent, men noen av rapportene har blitt assosiert med nedsatt syn.

I tillegg har også en tydelig form av makulær abnormalitet med trekk av vitelliform makulær dystrofi (se pkt. 4.8) blitt identifisert, i de fleste tilfeller diagnostisert med optisk koherens-tomografi (OCT). Progesjonsraten på vitelliform makulær dystrofi og dens påvirkning på retinal og makulær funksjon og syn er uklar. Synsforstyrrelser (feltinnsnevring, tap av sentral følsomhet og redusert skarpsyn) har blitt rapportert.

Alle pasienter bør gjennomføre en omfattende oftamologisk undersøkelse ved behandlingsstart og minst hver 6. måned som skal inkludere skarpsyn, undersøkelse med spaltelampe, dilatert fundusfotografering og makulær OCT. Dersom retinal pigmentering endres, vitelliform makulær dystrofi eller synsendringer påvises, skal behandling med Trobalt kun fortsette etter nøye revurdering av nytte/risiko-balansen. Dersom behandling fortsetter, skal pasienten monitoreres oftere.

Hudsykdommer

Pigmentforandringer (misfarging) av hud, lepper eller negler har blitt rapportert i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har noen ganger, men ikke alltid, forekommet samtidig med pigmentforandringer i okulært vev (se avsnittet over og pkt. 4.8). Behandling med Trobalt skal kun fortsette etter nøye revurdering av nytte/risiko-balansen hos pasienter som utvikler disse forandringene.

Urinretensjon

Urinretensjon, dysuri og urinhesitasjon ble rapportert i kontrollerte kliniske studier med retigabin, vanligvis innen de første 8 ukene av behandlingen (se pkt. 4.8). Trobalt må brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for urinretensjon, og det anbefales at pasienter informeres om risiko for slike potensielle effekter.

QT-intervall

En studie av hjertets ledningsevne hos friske personer viste at retigabin titrert opp til 1200 mg/dag ga en QT-forlengende effekt. En gjennomsnittlig økning i individuelt korrigert QT-intervall (QTcI) på opptil 6,7 ms (øvre verdi var 12,6 ms i et 95 % ensidig konfidensintervall) ble observert innen 3 timer etter dosering. Forsiktighet skal utvises når Trobalt forskrives med legemidler som er kjent for å kunne øke QT-intervallet og hos pasienter med kjent forlenget QT-intervall, kongestiv hjertesvikt, ventrikulær hypertensjon, hypokalemi eller hypomagnesemi, og ved oppstart av behandling hos pasienter på 65 år eller oppover.

Hos disse pasientene er det anbefalt at det tas et elektrokardiogram (EKG) før oppstart av behandling med Trobalt, og hos pasienter med korrigert QT intervall > 440 ms før behandlingsstart, bør et EKG tas når vedlikeholdsdosen er oppnådd.

Psykiske lidelser

Tilstand av forvirring, psykotisk lidelse og hallusinasjoner ble rapportert i kontrollerte kliniske studier med retigabin (se pkt. 4.8). Disse effektene forekom vanligvis innen de første åtte ukene av behandlingen, og førte ofte til behandlingseponering hos berørte pasienter. Det anbefales at pasienter informeres om risiko for slike potensielle effekter.

Selvmondsrisiko

Selv mordstanker og suicidal oppførsel har blitt rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptika ved flere indikasjoner. En metaanalyse av randomiserte placebo-kontrollerte studier med antiepileptika har også vist en svak økning i risiko for selv mordstanker og suicidal oppførsel. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data ekskluderer ikke sannsynligheten for økt risiko også med retigabin.

Pasienter skal derfor overvåkes for tegn til selv mordstanker og suicidal oppførsel, og passende behandling vurderes. Pasienter (og pårørende) skal oppfordres til å oppsøke medisinske råd ved tegn på selv mordstanker eller suicidal oppførsel.

Eldre (65 år og oppover)

Eldre pasienter kan ha større risiko for sentralnervøse effekter, urinretensjon og atrieflimmer. Trobalt må brukes med forsiktighet hos denne populasjonen og en redusert start- og vedlikeholdsdose anbefales (se pkt. 4.2 og 5.2)

Seponeringsanfall

Trobalt må seponeres gradvis for å minimere risikoen for "rebound"-anfall. Det anbefales at dosen av Trobalt reduseres gradvis over en periode på minst 3 uker, med mindre sikkerhetsmessige hensyn nødvendiggjør en brå seponering (se pkt. 4.2).

Laboratorietester

Det er påvist at retigabin interfererer med kliniske laboratorieanalyser av bilirubin i både serum og urin, og kan gi falske forhøyede verdier.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne

Andre antiepileptika

In vitro-data indikerte lavt potensiale for interaksjon med andre antiepileptika (se pkt. 5.2). Legemidlets interaksjonspotensiale ble derfor evaluert basert på en sammenslått analyse av flere kliniske studier. Selv om dette ikke kan betraktes som like robust som enkeltstående kliniske interaksjonsstudier, støtter resultatene *in vitro*-data.

Basert på disse sammenslåtte dataene, ga retigabin ingen klinisk signifikant effekt på minimal (trough) plasmakonsentrasjon av følgende antiepileptika:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin, pregabalin, topiramat, valproat og zonisamid

Basert på sammenslåtte data hadde heller ingen av følgende antiepileptika noen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken av retigabin:

- lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramat, valproat

Denne analysen viste også at induktorer (fenytoin, karbamazepin og fenobarbital) ikke ga noen klinisk signifikant effekt på clearance av retigabin.

Steady state-data fra et begrenset antall pasienter i mindre fase II-studier indikerte imidlertid at:

- fenytoin kan redusere systemisk eksponering for retigabin med 35 %
- karbamazepin kan redusere systemisk eksponering for retigabin med 33 %

Interaksjon med digoksin

Data fra en *in vitro*-studie viste at N-acetyl-metabolitten av retigabin (NAMR) hemmet P-glykoprotein-mediert transport av digoksin på en konsentrasjonsavhengig måte.

Basert på en studie utført på friske frivillige, resulterte terapeutisk dosering av retigabin (600-1200 mg/dag) i en liten (8-18 %) økning av digoksin AUC etter oral administrasjon av en enkeltdose digoksin. Økningen syntes ikke å være avhengig av retigabin-dosen, og anses ikke som klinisk relevant. Det var ingen betydelig forandring i digoksin C_{max}. Dosejustering av digoksin er ikke nødvendig.

Interaksjon med anestetika

Trobalt kan øke varigheten av anestesi induisert av enkelte anestetika (f.eks. tiopentalnatrium, se pkt. 5.1).

Interaksjon med alkohol

Samtidig administrasjon av etanol (1,0 g/kg) og retigabin (200 mg) resulterte i økt påkjesyn hos friske frivillige. Det anbefales at pasienter informeres om mulig synspåvirkning dersom de tar Trobalt sammen med alkohol.

Perorale antikonseptiva

Det var ingen klinisk signifikant effekt av retigabin på farmakokinetikken til østrogen- (etinylostradiol) eller progesteron- (noretindron) komponentene i en p-pille ved retigabin-doser på opptil 750 mg/dag. Det var i tillegg ingen klinisk signifikant effekt av lavdose kombinasjons-p-pille på farmakokinetikken til retigabin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til antiepileptika generelt

Spesialistråd bør gis til kvinner i fertil alder. Behovet for behandling med antiepileptika bør vurderes når en kvinne planlegger å bli gravid. Plutselig seponering av antiepileptika bør unngås hos kvinner behandlet for epilepsi, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan ha alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet.

Risikoen for medfødte misdannelser er økt med en faktor på 2-3 hos barn der mor er behandlet med antiepileptika, sammenliknet med forventet insidens i den generelle befolkningen på ca. 3 %. De hyppigst rapporterte defektene er leppespalte, kardiovaskulære misdannelser og nerverørsdefekter. Polyterapi med antiepileptika er assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, og monoterapi skal derfor tilstrebes hvis mulig.

Risiko relatert til Trobalt

Det er ikke tilgjengelige data fra bruk av retigabin hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til reproduksjonstoksisitet, fordi plasmanivåene oppnådd i disse studiene var lavere enn nivåene oppnådd hos mennesker ved anbefalt dosering (se pkt. 5.3). I en studie av utviklingen hos rotter når mordyret er behandlet med retigabin under drektighetstiden, ble det sett en forsinket utvikling av "auditory startle response" hos avkom (se pkt. 5.3). Den kliniske betydningen av dette er ikke kjent.

Trobalt anbefales ikke under graviditet, eller hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt retigabin utskilles i morsmelk. Dyrestudier har vist utskillelse av retigabin og/eller metabolitter i morsmelk. Tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Trobalt skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det var ingen behandlingsrelaterte effekter av retigabin på fertilitet i dyrestudier. De oppnådde plasmaverdiene i disse studiene var imidlertid lavere enn verdiene som oppnås hos mennesker ved anbefalte doseringer (se pkt. 5.3).

Effektene av retigabin på fertilitet hos mennesker er ikke fastslått.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger som svimmelhet, somnolens, diplopi og tåkesyn ble rapportert i kontrollerte kliniske studier, særlig under titrering (se pkt. 4.8). Det anbefales at pasienter informeres om risiko for slike bivirkninger både ved oppstart av behandling og ved doseøkning, og at de anbefales å ikke kjøre eller betjene maskiner inntil de er kjent med hvordan de påvirkes av Trobalt.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Basert på sammenslåtte sikkerhetsdata fra tre multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier, var bivirkningene generelt lette til moderate i intensitet og ble som oftest rapportert i løpet av de første 8 behandlingsukene. Det var en tydelig doserelasjon for svimmelhet, somnolens, forvirring, afasi, koordinasjonsvansker, tremor, balanseforstyrrelser, nedsatt hukommelse, gangproblemer, slørete syn og obstipasjon.

De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til seponering, var svimmelhet, somnolens, fatigue og forvirring.

Bivirkningstabell

Følgende frekvensinndeling er brukt for klassifisering av bivirkninger:

Svært vanlige:	$\geq 1/10$
Vanlige:	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige :	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjeldne:	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
Svært sjeldne:	$< 1/10\ 000$

Innenfor hver frekvensinndeling er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad

Organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Vektøkning Økt appetitt	
Psykiatriske lidelser		Forvirring Psykotiske lidelser Hallusinasjoner Desorientering Angst	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Somnolens	Amnesi Afasi Koordinasjonsforstyrrelser Vertigo Parestesier Tremor Balanseforstyrrelser Svekket hukommelse Dysfasi Dysartri Oppmerksomhetsproblemer Gangforstyrrelser Myokloni	Hypokinesi
Øyesykdommer	Pigmentforandring (misfarging) av okulært vev, inkludert retina, har blitt observert etter flere års behandling. Noen av disse rapportene har blitt assosiert med nedsatt syn	Diplopi Uklart syn Ervervet vitelliform makulær dystrofi	
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme Obstipasjon Dyspepsi Munntørrehet	Dysfagi
Sykdommer i lever og galleveier		Økte leverfunksjonsverdier	
Hud- og underhudssykdommer	Blågrå misfarging av negler, lepper og/eller hud har blitt observert, vanligvis ved høyere doser og etter flere års behandling		Hudutslett Hyperhidrose
Sykdommer i nyre- og urinveier		Dysuri Urinhesitasjon Hematuri (blod i urin) Kromaturi	Urinretensjon Nefrolitiasis

Organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Asteni Malaise Perifert ødem	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger relatert til dysfunksjon av urinblære, inkludert urinretensjon, var rapportert hos 5 % av pasientene behandlet med retigabin i de sammenslåtte sikkerhetsdataene (se pkt. 4.4). De fleste bivirkningene forekom i løpet av de første 8 ukene av behandlingen, og det var ingen tydelig dose/respons-sammenheng.

Ifølge de sammenslåtte dataene ble forvirring rapportert hos 9 % av pasientene, hallusinasjoner hos 2 % av pasientene og psykotiske lidelser hos 1 % av pasientene behandlet med retigabin (se pkt. 4.4). De fleste bivirkningene forekom i løpet av de første 8 ukene av behandlingen, og kun for forvirring ble det observert en tydelig relasjon til dose.

Bivirkningsdata fra forsøkspersoner viste forekomst av hendelser som misfarging av negler, lepper, hud og/eller slimhinner med eksponering på 3,6 % per pasient år. Samme forekomster av en hendelse etter 1 år, 2 år, 3 år, 4 år og 5 års eksponering er omtrent 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % og 16,7 %.

Omtrent 30-40 % av forsøkspersoner som ble behandlet med retigabin og gjennomførte en hud og/eller øyeundersøkelse hadde funn av misfarging av negler, lepper, hud og/eller slimhinner eller ikke-retinal okulær pigmentering, og omtrent 15-30 % av forsøkspersoner som ble behandlet med retigabin og gjennomførte en øyeundersøkelse hadde funn av retinal pigmentering. I tillegg har tilfeller av ervervet vitelliform makulær dystrofi-type blitt identifisert, både i kliniske studier og som spontanrapporter.

Data fra eldre pasienter indikerer at de mer sannsynlig kan oppleve visse sentralnervøse effekter, inkludert somnolens, amnesi, koordinasjonsforstyrrelser, vertigo, tremor, balanseforstyrrelser, svekket hukommelse og gangforstyrrelser.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Det er begrenset erfaring med overdoser av retigabin.

Overdoser av retigabin på over 2500 mg/dag ble rapportert under kliniske studier. I tillegg til bivirkningene observert ved terapeutiske doser, medførte en overdose retigabin også symptomer som agitasjon, aggressiv oppførsel og irritabilitet. Det var ikke rapportert om sekveler.

I en studie med friske frivillige forekom hjertearytmier (hjertestans/asystole eller ventrikulær takykardi) hos to personer innen 3 timer etter inntak av en enkeltdose retigabin på 900 mg. Arytmiene gikk spontant over, og begge personene kom seg igjen uten sekveler.

Håndtering

Ved overdose anbefales det at pasienten gis egnet behandling som klinisk indisert, inkludert elektrokardiogram-monitorering (EKG). Videre behandling bør være som anbefalt av Giftinformasjonen (tlf.: 22 59 00 13).

Hemodialyse har vist å redusere plasmakonsentrasjonen av retigabin og NAMR med ca. 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX21

Virkningsmekanisme

Kaliumkanaler er en av de spenningsstyrte ionekanaler som finnes i nerveceller, og disse er avgjørende for nevronaktivitet. *In vitro*-studier indikerer at retigabin primært virker via åpning av nevronenes kaliumkanaler (KCNQ2 [Kv7.2] og KCNQ3 [Kv7.3]). Dette stabiliserer hvilemembranpotensialet og kontrollerer nevronenes elektriske eksitabilitet under terskelnivå, og forebygger dermed fyringen av epileptiforme aksjonspotensialer. Mutasjoner i KCNQ-kanaler er underliggende årsak til flere humane arvelige sykdommer, inkludert epilepsi (KCNQ2 og 3). Virkningen av retigabin på kaliumkanaler er godt dokumentert, men det kan likevel være flere ikke klarlagte mekanismer som bidrar til den antiepileptiske effekten av retigabin.

I en rekke anfallsmodeller økte retigabin grenseverdien for induksjon av anfall fremkalt av maksimalt elektrosjokk, pentylentetrazol, pikrotoksin og N-metyl-D-aspartat (NMDA). Retigabin utviste også inhibitoriske egenskaper i flere fyringsmodeller, f.eks. ved fullt utviklet kindling, og i enkelte tilfeller under utvikling av kindling. I tillegg forhindret retigabin effektivt status epileptikus-anfall hos gnagere med koboltinduserte epileptogene lesjoner, og hemmet toniske ekstensor-anfall hos genetisk disponerte mus. Det er imidlertid ikke kjent hvor relevante disse modellene er for klinisk epilepsi.

Farmakodynamisk effekt

Hos rotter forlenget retigabin søvntid industert av både tiopentalnatrium og propofol fra henholdsvis omtrent 4 minutter til 53 minutter og omtrent 8 minutter til 12 minutter. Det ble ikke sett effekter på søvntid industert av halotan eller metoheksitalnatrium. Retigabin kan øke varigheten av anestesi industert av en rekke anestetika (for eksempel tiopentalnatrium).

Klinisk effekt av tilleggsbehandling med retigabin ved partielle anfall

Tre multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med totalt 1239 voksne pasienter er utført for å vurdere effekten av retigabin som tilleggsbehandling av partiell epilepsi, med eller uten sekundær generalisering. Alle inkluderte pasienter skulle ha hatt anfall som var utilstrekkelig kontrollert med 1 til 3 antiepileptika i kombinasjon, og flere enn 75 % av alle pasientene stod på ≥ 2 antiepileptika samtidig. På tvers av studiene hadde pasientene gjennomsnittlig hatt epilepsi i 22 år, og baseline median anfallsfrekvens var på 8 til 12 per 28 dager. Pasientene ble randomisert til placebo eller 600 mg, 900 mg eller 1200 mg retigabin per dag (se tabell 1). De måtte ha ≥ 4 partielle anfall per 28 dager i løpet av baselineperioden på 8 uker. Pasientene kunne heller ikke være anfallsfrie i ≥ 21 dager. Varigheten av vedlikeholdsperioden var 8 eller 12 uker.

De primære effektendepunktene var:

- prosent endring i 28-dagers total partiell anfallsfrekvens fra baseline til dobbeltblind periode (titrerings- og vedlikeholdsfase sammenlagt) i alle tre studier
- responderrate (definert som den prosentandelen av pasientene med en $\geq 50\%$ reduksjon i 28-dagers total partiell anfallsfrekvens) fra baseline til vedlikeholdsfase (kun studie 301 og 302).

Retigabin var effektiv som tilleggsbehandling hos voksne med partielle epileptiske anfall i tre kliniske studier (tabell 1). Retigabin var statistisk signifikant bedre enn placebo ved 600 mg (én studie), 900 mg/dag (to studier) og 1200 mg/dag (to studier).

Studiene var ikke designet for å evaluere spesielle kombinasjoner av ulike antiepileptika. Effekt og sikkerhet av retigabin i kombinasjon med antiepileptika som ikke vanligvis ble brukt som grunnbehandling i kliniske studier, inkludert levetiracetam, er derfor ikke tydelig fastlått.

Tabell 1. Sammendrag av prosentvise endringer i 28-dagers total partiell anfallsfrekvens og responderrate.

Studie (n=populasjon i dobbeltblind fase; n=populasjon i vedlikeholdsfasen)	Placebo	Pregabalin		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1200 mg/dag
Studie 205 (n=396; n=303)				
Prosentvis endring i total partiell anfallsfrekvens (median)	-13 %	23 %	-29 %*	-35 %*
Responderrate (sekundært endepunkt)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305; n=256)				
Prosentvis endring i total partiell anfallsfrekvens (median)	-18 %	~	~	-44 %*
Responderrate	23 %	~	~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Prosentvis endring i total partiell anfallsfrekvens (median)	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Responderrate	19 %	39 %*	47 %*	~

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

~ Dosering ikke studert

Åpne forlengelsesstudier av de tre placebokontrollerte studiene viste at effektene vedvarte og ble opprettholdt i en evalueringsperiode på minst 12 måneder (365 pasienter).

Pediatrik populasjon

De europeiske legemiddelmyndighetene (EMA) har frafalt krav om innsendelse av resultater fra studier med Trobalt hos pediatrike pasienter i alderen 0 til under 2 år med Lennox-Gastauts syndrom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

De europeiske legemiddelmyndighetene har utsatt krav om innsendelse av resultater fra studier med Trobalt hos pediatrike pasienter i alderen fra 2 år til under 18 år med Lennox-Gastauts syndrom, og hos pediatrike pasienter i alderen fra 0 til under 18 år med partielle anfall (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Retigabin absorberes raskt både etter enkeltdosering og gjentakende dosering. Median $t_{\max}$ er vanligvis mellom 0,5 til 2 timer. Absolutt oral biotilgjengelighet av retigabin i forhold til intravenøs dosering er omtrent 60 %.

Inntak av retigabin med et fettriikt måltid endret ikke total absorpsjonsgrad av retigabin, men mat reduserte inter-individuell variabilitet for $C_{\max}$ (23 %) sammenliknet med fastende tilstand (41 %), og førte til en økning i $C_{\max}$ (38 %). Effekten av mat på $C_{\max}$ under vanlige kliniske forhold forventes ikke å være av klinisk betydning. Trobalt kan derfor tas med eller uten mat.

Distribusjon

Retigabin har en plasmaproteinbindingsgrad på ca. 80 % ved konsentrasjoner fra 0,1 til 2 mikrog/ml. Distribusjonsvolum ved steady state er 2 til 3 l/kg etter intravenøs dosering.

Biotransformasjon

Retigabin metaboliseres i utstrakt grad hos mennesker. En betydelig andel av retigabin-dosen omdannes til inaktive N-glukuronider. Retigabin metaboliseres også til en N-acetyl-metabolitt (NAMR), som igjen glukuronideres. NAMR har antiepileptisk aktivitet, men er mindre potent enn retigabin i dyremodeller med induserte anfall.

Det er ingen evidens for en hepatisk oksidativ metabolisme av retigabin eller NAMR via cytokrom P450-enzymmer. Det antas derfor at samtidig administrering med inhibitorer eller induktorer av cytokrom P450-enzymmer ikke vil påvirke farmakokinetikken til retigabin eller NAMR.

In vitro-studier med humane levermikrosomer viste at retigabin har lite eller intet potensiale til å hemme de viktigste cytokrom P450-isoenzymene (inkludert CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 og CYP 3A4/5). I tillegg induserte verken retigabin eller NAMR CYP1A2 eller CYP3A4/5 i primære hepatocytter fra menneske. Det er derfor ikke sannsynlig at retigabin vil påvirke farmakokinetikken til substrater for de viktigste cytokrom P450-isoenzymene gjennom inhiberende eller induserende mekanismer.

Eliminasjon

Eliminasjon av retigabin foregår ved en kombinasjon av hepatisk metabolisme og renal ekskresjon. Totalt gjenfinnes omtrent 84 % av dosen i urin, inkludert N-acetyl-metabolitten (18 %), N-glukuronider av både modersubstansen og N-acetyl-metabolitten (24 %), eller modersubstansen (36 %). Kun 14 % av retigabin utskilles i fæces. Retigabin har en halveringstid i plasma på omtrent 6 til 10 timer. Total clearance av retigabin fra plasma etter intravenøs administrering er normalt 0,4 til 0,6 l/t/kg.

Linearitet

Farmakokinetikken til retigabin er hovedsakelig lineær ved enkeltdoseringer fra 25 til 600 mg hos friske frivillige, og opptil 1200 mg daglig hos pasienter med epilepsi. Det ble ikke sett uventet akkumulering etter gjentatt administrering.

Spesielle pasientpopulasjoner/grupper

Nedsatt nyrefunksjon

I en enkeltdosestudie ble AUC for retigabin økt med omtrent 30 % hos frivillige med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 mL/min) og med omtrent 100 % hos frivillige med moderat til betydelig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 mL/min), sett i forhold til friske frivillige. Endring i Trobalt dosering anbefales hos pasienter med moderat til betydelig nedsatt nyrefunksjon, mens det ikke er anbefalt å endre dosen hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

I en enkeltdosestudie med friske frivillige og personer med terminal nyresvikt (end stage renal disease) økte retigabins AUC med omtrent 100 % hos personene med terminal nyresvikt i forhold til friske frivillige.

I en annen enkeltdosestudie på personer med terminal nyresvikt under kronisk hemodialysebehandling (n=8), resulterte oppstart av dialyse 4 timer etter en enkeltdose retigabin (100 mg) i en median reduksjon av retigabin plasmakonsentrasjon på 52 % fra dialyse-start til -slutt. Den prosentvise reduksjonen i plasmakonsentrasjonen i løpet av dialysen varierte fra 34 % til 60 %, med unntak av én pasient som hadde en reduksjon på 17 %.

Nedsatt leverfunksjon

I en enkeltdosestudie ble det ikke sett noen klinisk signifikante effekter på retigabins AUC hos frivillige med lett nedsatt nyrefunksjon (Child-Pugh score 5 - 6). Retigabins AUC økte med omtrent 50 % hos frivillige med moderat nedsatt nyrefunksjon (Child-Pugh score 7 - 9), og med omtrent 100 % hos frivillige med betydelig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score > 9), sett i forhold til friske frivillige. Endring i Trobalt dosering anbefales hos pasienter med moderat eller betydelig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)

Kroppsvekt

En farmakokinetisk analyse viste at clearance av retigabin økte med økende kroppsoverflate. Økningen antas imidlertid ikke å være av klinisk betydning, og siden retigabin titreres i henhold til den individuelle pasientens respons og tolerabilitet, er ikke dosejustering basert på kroppsvekt nødvendig.

Eldre (65 år og eldre)

I en enkeltdosestudie ble retigabin eliminert langsommere hos eldre friske frivillige (66-82 år) i forhold til unge voksne friske frivillige. Dette resulterte i en høyere AUC (omtrent 40-50 %) og lengre terminal halveringstid (30 %) (se pkt. 4.2).

Kjønn

Resultater fra en enkeltdosestudie med unge voksne friske frivillige viste at C_{max} for retigabin var omtrent 65 % høyere hos kvinner enn menn, og hos eldre friske frivillige (66-82 år), var C_{max} for retigabin omtrent 75 % høyere hos kvinner sammenliknet med menn. Når C_{max} ble justert for vekt, var verdiene omtrent 30 % høyere hos unge kvinner sammenliknet med menn, og 40 % høyere hos eldre kvinner sammenliknet med menn. Det var ingen åpenbare forskjeller i vektjustert clearance, og siden retigabin titreres i henhold til individuell respons og tolerabilitet, er ikke dosejustering basert på kjønn nødvendig.

Rase

En post hoc-analyse på tvers av flere studier med friske frivillige viste en reduksjon i clearance av retigabin på 20 % hos svarte friske frivillige i forhold til kaukasiske friske frivillige. Denne effekten antas imidlertid ikke å være klinisk signifikant, og dosejustering av Trobalt er derfor ikke anbefalt.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til retigabin hos barn under 12 år er ikke undersøkt.

I en åpen, flerdose-studie hvor det ble sett på farmakokinetisk sikkerhet og tolerabilitet hos 5 pasienter i alderen 12 til 18 år med partiell epilepsi, ble det konstatert at farmakokinetikken til retigabin hos ungdom var i samsvar med farmakokinetikken til retigabin hos voksne. Effekten og sikkerheten av retigabin hos ungdom har imidlertid ikke blitt fastslått.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den maksimale dosen gitt ved gjentatt dosering i toksisitetsstudier ble begrenset av svært uttalt farmakologisk effekt av retigabin (inkludert ataksi, hypokinesi og tremor). Ved nivåer hvor effekt ikke ble observert, var dyrets eksponering i disse studiene generelt lavere enn det som ble oppnådd hos mennesker ved anbefalte kliniske doser.

Distensjon av galleblæren ble sett i studier med hunder, men det var ingen evidens for kolestase eller andre tegn på galleblæredysfunksjon, og volumet av utskilt galle var uforandret. Distensjon av galleblæren hos hund resulterte i fokal kompresjon av lever. Det ble ikke sett kliniske tegn til galleblæredysfunksjon.

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av potensiell gentoksisitet eller karsinogenitet.

Reproduksjonstoksisitet

Retigabin hadde ingen effekt på fertilitet eller generell reproduksjonsevne.

Retigabin og/eller dets metabolitter krysset placenta hos rotter og ga tilsvarende konsentrasjoner i vev hos mor og foster.

Det var ingen evidens for teratogenitet etter administrasjon av retigabin til drektige dyr i løpet av perioden med organogenese. I en studie av peri- og postnatal utvikling hos rotter, ble retigabin assosiert med økt perinatal mortalitet etter administrasjon under drektighet. I tillegg var det en forsinket utvikling av "auditory startle response". Disse funnene var fremtredende ved en eksponering som var lavere enn eksponeringen oppnådd med klinisk anbefalte doser, og var forbundet med maternal toksisitet (inkludert ataksi, hypokinesi, tremor og redusert vektøkning). Maternal toksisitet interfererte med ytterligere doseøkninger, slik at estimering av sikkerhetsmargin ved klinisk praksis vil være vanskeligere.

6. FARMASØTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium
Hypromellose
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose

Filmdrasjering

50 mg tabletter:
Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Talkum (E553b)

Indigokarmin (E132)
Karmin (E120)
Lecitin (soya)
Xantangummi

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

6.5 Emballasje (type og innhold)

50 mg tabletter:

Ugjennomsiktige blistere av PVC-PVDC-aluminium. Pakninger inneholdende 21 eller 84 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.03.2011
Dato for siste fornyelse: 14.01.2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trobalt 100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVANTITATIV OG KVALITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg retigabin
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjerte tabletter .

Grønn, rund, filmdrasjert tablett på 7,1 mm, merket "RTG 100" på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Trobalt er indisert som tilleggsbehandling av legemiddelresistent partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering hos voksne fra 18 år, hvor andre egnede kombinasjoner med andre legemidler ikke har hatt tilfredsstillende effekt, eller ikke har blitt tolerert.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Trobalt må titreres i henhold til individuell respons for å optimalisere forholdet mellom effekt og tolerabilitet.

Maksimal total daglig startdose er 300 mg (100 mg tre ganger daglig). Deretter økes total daglig dose med maksimalt 150 mg ukentlig, i henhold til individuell respons og tolerabilitet. En effektiv vedlikeholdsdose forventes å være på mellom 600 mg/dag og 1200 mg/dag.

Maksimal total vedlikeholdsdose er 1200 mg/dag. Sikkerhet og effekt av doser høyere enn 1200 mg/dag er ikke fastslått.

Dersom en pasient glemmer én eller flere doser, anbefales det at de tar én enkeltdose så snart de kommer på det.

Etter å ha tatt én glemt dose, bør det gå minst 3 timer før neste dose tas, og deretter skal normal doseringsrutine gjenopptas.

Ved seponering av Trobalt må dosen reduseres gradvis over en periode på minst 3 uker (se pkt. 4.4).

Eldre (65 år og oppover)

Det er begrenset med data på sikkerhet og effekt av retigabin hos pasienter 65 år og eldre. En reduksjon av start- og vedlikeholdsdosen av Trobalt anbefales hos eldre pasienter. Total daglig startdose er 150 mg/dag, og under titreringsfasen skal total daglig dose maksimalt økes med 150 mg

hver uke, i henhold til individuell respons og tolerabilitet. Høyere doser enn 900 mg/dag anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Retigabin og dens metabolitter elimineres primært ved renal ekskresjon.

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min, se pkt. 5.2).

En reduksjon på 50 % av start- og vedlikeholdsdose av Trobalt anbefales hos pasienter med moderat eller betydelig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/minutt, se pkt. 5.2). Total daglig startdose er 150 mg, og det anbefales at total daglig dose i opptitreringsfasen økes med 50 mg ukentlig, opptil maksimalt 600 mg/dag.

For pasienter med terminal nyresvikt og som får hemodialyse, bør de tre daglige dosene tas som normalt på dialysedagen. En enkel supplerende dose er i tillegg anbefalt umiddelbart etter hemodialysen. Dersom gjennombruddsanfall forekommer mot slutten av dialysen, kan en ytterligere tilleggsdose vurderes ved oppstart av neste dialysebehandling.

Nedsatt leverfunksjon

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5-6, se pkt. 5.2).

En reduksjon på 50 % av start- og vedlikeholdsdose av Trobalt er anbefalt hos pasienter med moderat eller betydelig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 7 , se pkt. 5.2). Total daglig startdose er 150 mg, og det anbefales at total daglig dose i opptitreringsfasen økes med 50 mg ukentlig, opptil maksimalt 600 mg/dag.

Pediatrisk populasjon (alder under 18 år)

Sikkerhet og effekt av retigabin hos barn og unge under 18 år er foreløpig ikke fastslått (se pkt. 5.2). Nåværende tilgjengelige farmakokjemiske data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen anbefalinger om dosering kan gis.

Administrasjonsmåte

Trobalt er til oral bruk. Tablettene må tas som tre separate doser hver dag. Tablettene skal svelges hele, og må ikke tygges, knuses eller deles.

Trobalt kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3. Kontraindikasjoner

Hypersensitivitet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene som er listet opp i pkt. 6.1.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Øyesykdommer

Pigmentforandringer (misfarging) av okulært vev, inkludert retina, har blitt rapportert i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har noen ganger, men ikke alltid, forekommet samtidig med pigmentforandringer av hud, lepper og negler (se avsnittet under og pkt. 4.8). Reversibilitet av retinal

pigmentering etter seponering av retigabin har blitt rapportert hos enkelte personer. Langtidsprognosen av disse funnene er per i dag ukjent, men noen av rapportene har blitt assosiert med nedsatt syn.

I tillegg har også en tydelig form av makulær abnormalitet med trekk av vitelliform makulær dystrofi (se pkt. 4.8) blitt identifisert, i de fleste tilfeller diagnostisert med optisk koherens-tomografi (OCT). Progresjonsraten på vitelliform makulær dystrofi og dens påvirkning på retinal og makulær funksjon og syn er uklar. Synsforstyrrelser (feltinnsnevring, tap av sentral følsomhet og redusert skarpsyn) har blitt rapportert.

Alle pasienter bør gjennomføre en omfattende oftamologisk undersøkelse ved behandlingsstart og minst hver 6. måned som skal inkludere skarpsyn, undersøkelse med spaltelampe, dilatert fundusfotografering og makulær OCT. Dersom retinal pigmentering endres, vitelliform makulær dystrofi eller synsendringer påvises, skal behandling med Trobalt kun fortsette etter nøye revurdering av nytte/risiko-balansen. Behandlingen med Trobalt bør avsluttes såfremt det ikke fins alternative behandlings muligheter. Dersom behandling fortsetter, skal pasienten monitoreres oftere.

Hudsykdommer

Pigmentforandringer (misfarging) av hud, lepper eller negler har blitt rapportert i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har noen ganger, men ikke alltid, forekommet samtidig med pigmentforandringer i okulært vev (se avsnittet over og pkt. 4.8). Behandling med Trobalt skal kun fortsette etter nøye revurdering av nytte/risiko-balansen hos pasienter som utvikler disse forandringene.

Urinretensjon

Urinretensjon, dysuri og urinhesitasjon ble rapportert i kontrollerte kliniske studier med retigabin, vanligvis innen de første 8 ukene av behandlingen (se pkt. 4.8). Trobalt må brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for urinretensjon, og det anbefales at pasienter informeres om risiko for slike potensielle effekter.

QT-intervall

En studie av hjertets ledningsevne hos friske personer viste at retigabin titrert opp til 1200 mg/dag ga en QT-forlengende effekt. En gjennomsnittlig økning i individuelt korrigert QT-intervall (QTcI) på opptil 6,7 ms (øvre verdi var 12,6 ms i et 95 % ensidig konfidensintervall) ble observert innen 3 timer etter dosering. Forsiktighet skal utvises når Trobalt forskrives med legemidler som er kjent for å kunne øke QT-intervallet og hos pasienter med kjent forlenget QT-intervall, kongestiv hjertesvikt, ventrikulær hypertensjon, hypokalemi eller hypomagnesemi, og ved oppstart av behandling hos pasienter på 65 år eller oppover.

Hos disse pasientene er det anbefalt at det tas et elektrokardiogram (EKG) før oppstart av behandling med Trobalt, og hos pasienter med korrigert QT intervall > 440 ms før behandlingsstart bør et EKG tas når vedlikeholdsdosen er oppnådd.

Psykiske lidelser

Tilstand av forvirring, psykotisk lidelse og hallusinasjoner ble rapportert i kontrollerte kliniske studier med retigabin (se pkt. 4.8). Disse effektene forekom vanligvis innen de første åtte ukene av behandlingen, og førte ofte til behandlingseponering hos berørte pasienter. Det anbefales at pasienter informeres om risiko for slike potensielle effekter.

Selvmoordsrisiko

Selv mordstanker og suicidal atferd har blitt rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptika ved flere indikasjoner. En metaanalyse av randomiserte placebo-kontrollerte studier med antiepileptika har også vist en svak økning i risiko for selv mordstanker og suicidal atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data ekskluderer ikke sannsynligheten for økt risiko også med retigabin.

Pasienter skal derfor monitoreres for tegn til selv mordstanker og suicidal atferd, og passende behandling vurderes. Pasienter (og pårørende) skal oppfordres til å oppsøke medisinske råd ved tegn på selv mordstanker eller suicidal atferd.

Eldre (65 år og oppover)

Eldre pasienter kan ha større risiko for sentralnervøse effekter, urinretensjon og atrieflimmer. Trobalt må brukes med forsiktighet hos denne populasjonen og en redusert start- og vedlikeholdsdose anbefales (se pkt. 4.2 og 5.2)

Seponeringsanfall

Trobalt må seponeres gradvis for å minimere risikoen for "rebound" anfall. Det anbefales at dosen av Trobalt reduseres gradvis over en periode på minst 3 uker, med mindre sikkerhetsmessige hensyn nødvendiggjør en brå seponering (se pkt. 4.2).

Laboratorietester

Det er påvist at retigabin interfererer med kliniske laboratorieanalyser av bilirubin i både serum og urin, og kan gi falske forhøyede verdier.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne

Andre antiepileptika

In vitro-data indikerte lavt potensiale for interaksjon med andre antiepileptika (se pkt. 5.2). Legemidlets interaksjonspotensiale ble derfor evaluert basert på en sammenslått analyse av flere kliniske studier. Selv om dette ikke kan betraktes som like robust som enkeltstående kliniske interaksjonsstudier, støtter resultatene *in vitro* data.

Basert på disse sammenslåtte dataene, ga retigabin ingen klinisk signifikant effekt på minimal (trough) plasmakonsentrasjon av følgende antiepileptika:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin, pregabalin, topiramat, valproat og zonisamid

Basert på sammenslåtte data hadde heller ingen av følgende antiepileptika noen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken av retigabin:

- lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramat, valproat

Denne analysen viste også at induktorer (fenytoin, karbamazepin og fenobarbital) ikke ga noen klinisk signifikant effekt på clearance av retigabin.

Steady-state data fra et begrenset antall pasienter i mindre fase II studier indikerte imidlertid at:

- fenytoin kan redusere systemisk eksponering for retigabin med 35 %
- karbamazepin kan redusere systemisk eksponering for retigabin med 33 %

Interaksjon med digoksin

Data fra en *in vitro*-studie viste at N-acetyl-metabolitten av retigabin (NAMR) hemmet P-glykoprotein-mediert transport av digoksin på en konsentrasjonsavhengig måte.

Basert på en studie utført på friske frivillige, resulterte terapeutisk dosering av retigabin (600-1200 mg/dag) i en liten (8-18 %) økning av digoksin AUC etter oral administrasjon av en enkeltdose digoksin. Økningen syntes ikke å være avhengig av retigabin-dosen, og anses ikke som klinisk relevant. Det var ingen betydelig forandring i digoksin C_{max}. Dosejustering av digoksin er ikke nødvendig.

Interaksjon med anestetika

Trobalt kan øke varigheten av anestesi induisert av enkelte anestetika (f.eks. tiopentalnatrium, se pkt. 5.1).

Interaksjon med alkohol

Samtidig administrasjon av etanol (1,0 g/kg) og retigabin (200 mg) resulterte i økt påklesyn hos friske frivillige. Det anbefales at pasienter informeres om mulig synspåvirkning dersom de tar Trobalt sammen med alkohol.

Perorale antikonseptiva

Det var ingen klinisk signifikant effekt av retigabin på farmakokinetikken til østrogen- (etinylostradiol) eller progesteron- (noretindron) komponentene i en p-pille ved retigabin-doser på opptil 750 mg/dag. Det var i tillegg ingen klinisk signifikant effekt av lavdose kombinasjons-p-pille på farmakokinetikken til retigabin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til antiepileptika generelt

Spesialistråd bør gis til kvinner i fertil alder. Behovet for behandling med antiepileptika bør vurderes når en kvinne planlegger å bli gravid. Plutselig seponering av antiepileptika bør unngås hos kvinner behandlet for epilepsi, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan ha alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet.

Risikoen for medfødte misdannelser er økt med en faktor på 2-3 hos barn der mor er behandlet med antiepileptika, sammenliknet med forventet insidens i den generelle befolkningen på ca. 3 %. De hyppigst rapporterte defektene er leppespalte, kardiovaskulære misdannelser og nerverørsdefekter. Polyterapi med antiepileptika er assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, og monoterapi skal derfor tilstrebes hvis mulig.

Risiko relatert til Trobalt

Det er ikke tilgjengelige data fra bruk av retigabin hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelig med hensyn til reproduksjonstoksisitet, fordi plasmanivåene oppnådd i disse studiene var lavere enn nivåene oppnådd hos mennesker ved anbefalt dosering (se pkt. 5.3). I en studie av utviklingen hos rotter, når mordyret er behandlet med retigabin under drektighetstiden, ble det sett en forsinket utvikling av "auditory startle response" hos avkom (se pkt. 5.3). Den kliniske betydningen av dette er ikke kjent.

Trobalt anbefales ikke under graviditet, eller hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt retigabin utskilles i morsmelk. Dyrestudier har vist utskillelse av retigabin og/eller metabolitter i morsmelk. Tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Trobalt skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det var ingen behandlingsrelaterte effekter av retigabin på fertilitet i dyrestudier. De oppnådde plasmaverdiene i disse studiene var imidlertid lavere enn verdiene som oppnås hos mennesker ved anbefalte doseringer (se pkt. 5.3).

Effektene av retigabin på fertilitet hos mennesker er ikke fastslått.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger som svimmelhet, somnolens, diplopi og tåkesyn ble rapportert i kontrollerte kliniske studier, særlig under titrering (se pkt. 4.8). Det anbefales at pasienter informeres om risiko for slike bivirkninger både ved oppstart av behandling og ved doseøkning, og at de anbefales å ikke kjøre eller betjene maskiner inntil de er kjent med hvordan de påvirkes av Trobalt.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Basert på sammenslåtte sikkerhetsdata fra tre multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier, var bivirkningene generelt lette til moderate i intensitet, og ble som oftest rapportert i løpet av de første 8 behandlingsukene. Det var en tydelig doserelasjon for svimmelhet, somnolens, forvirring, afasi, koordinasjonsvansker, tremor, balanseforstyrrelser, nedsatt hukommelse, gangproblemer, slørete syn og obstipasjon.

De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til seponering, var svimmelhet, somnolens, fatigue og forvirring.

Bivirkningstabell

Følgende frekvensinndeling er brukt for klassifisering av bivirkninger:

Svært vanlige: $\geq 1/10$
Vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjeldne: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
Svært sjeldne: $< 1/10\ 000$

Innenfor hver frekvensinndeling er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad

Organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Vektøkning Økt appetitt	
Psykiatriske lidelser		Forvirring Psykotiske lidelser Hallusinasjoner	

Organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
		Desorientering Angst	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Somnolens	Amnesi Afasi Koordinasjonsforstyrrelser Vertigo Parestesier Tremor Balanseforstyrrelser Svekket hukommelse Dysfasi Dysartri Oppmerksomhetsproblemer Gangforstyrrelser Myokloni	Hypokinesia
Øyesykdommer	Pigmentforandring (misfarging) av okulært vev, inkludert retina, har blitt observert etter flere års behandling. Noen av disse rapportene har blitt assosiert med nedsatt syn	Diplopi Uklart syn Ervervet vitelliform makulær dystrofi	
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme Obstipasjon Dyspepsi Munntørrehet	Dysfagi
Sykdommer i lever og galleveier		Økte leverfunksjonsverdier	
Hud- og underhudssykdommer	Blågrå misfarging av negler, lepper og/eller hud har blitt observert, vanligvis ved høyere doser og etter flere års behandling		Hudutslett Hyperhidrose
Sykdommer i nyre- og urinveier		Dysuri Urinhesitasjon Hematuri (blod i urin) Kromaturi	Urinretensjon Nefrolitiasis
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Asteni Malaise Perifert ødem	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger relatert til dysfunksjon av urinblære, inkludert urinretensjon, var rapportert hos 5 % av pasientene behandlet med retigabin i de sammenslåtte sikkerhetsdataene (se pkt. 4.4). De fleste bivirkningene forekom i løpet av de første 8 ukene av behandlingen, og det var ingen tydelig dose/respons-sammenheng.

Ifølge de sammenslåtte dataene, ble forvirring rapportert hos 9 % av pasientene, hallusinasjoner hos 2 % av pasientene og psykotiske lidelser hos 1 % av pasientene behandlet med retigabin (se pkt. 4.4). De fleste bivirkningene forekom i løpet av de første 8 ukene av behandlingen, og kun for forvirring ble det observert en tydelig relasjon til dose.

Bivirkningsdata fra forsøkspersoner viste forekomst av hendelser som misfarging av negler, lepper, hud og/eller slimhinner med eksponering på 3,6 % per pasient år. Samlede forekomster av en hendelse etter 1 år, 2 år, 3 år, 4 år og 5 års eksponering er omtrent 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % og 16,7 %.

Omtrent 30-40 % av forsøkspersoner som ble behandlet med retigabin og gjennomførte en hud og/eller øyeundersøkelse hadde funn av misfarging av negler, lepper, hud og/eller slimhinner eller ikke-retinal okulær pigmentering, og omtrent 15-30 % av forsøkspersoner som ble behandlet med retigabin og gjennomførte en øyeundersøkelse hadde funn av retinal pigmentering. I tillegg har tilfeller av ervervet vitelliform makulær dystrofi-type blitt identifisert, både i kliniske studier og som spontanrapporter.

Data fra eldre pasienter indikerer at de mer sannsynlig kan oppleve visse sentralnervøse effekter, inkludert somnolens, amnesi, koordinasjonsforstyrrelser, vertigo, tremor, balanseforstyrrelser, svekket hukommelse og gangforstyrrelser.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Det er begrenset erfaring med overdoser av retigabin.

Overdoser av retigabin på over 2500 mg/dag ble rapportert under kliniske studier. I tillegg til de bivirkningene observert ved terapeutiske doser, medførte en overdose retigabin også symptomer som agitasjon, aggresiv oppførsel og irritabilitet. Det var ikke rapportert om sekveler.

I en studie med friske frivillige forekom hjertearytmier (hjertestans/asystole eller ventrikulær takykardi) hos to personer innen 3 timer etter inntak av en enkeltdose retigabin på 900 mg. Arytmiene gikk spontant over, og begge personene kom seg igjen uten sekveler.

Håndtering

Ved overdose anbefales det at pasienten gis egnet behandling som klinisk indisert, inkludert elektrokardiogram-monitorering (EKG). Videre behandling bør være som anbefalt av Giftinformasjonen (tlf.: 22 59 00 13).

Hemodialyse har vist å redusere plasmakonsentrasjonen av retigabin og NAMR med ca. 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC kode: N03AX21

Virkningsmekanisme

Kaliumkanaler er en av de spenningsstyrte ionekanaler som finnes i nerveceller, og disse er avgjørende for nevron aktivitet. *In vitro* studier indikerer at retigabin primært virker via åpning av nevronenes kaliumkanaler (KCNQ2 [Kv7.2] og KCNQ3 [Kv7.3]). Dette stabiliserer hvilemembranpotensialet og kontrollerer nevronenes elektriske eksitabilitet under terskelnivå, og forebygger dermed fyringen av epileptiforme aksjonspotensialer. Mutasjoner i KCNQ-kanaler er underliggende årsak til flere humane arvelige sykdommer, inkludert epilepsi (KCNQ2 og 3). Virkningen av retigabin på kaliumkanaler er godt dokumentert, men det kan likevel være flere ikke-klarlagte mekanismer som bidrar til den antiepileptiske effekten av retigabin.

I en rekke anfallsmodeller økte retigabin grenseverdien for induksjon av anfall fremkalt av maksimal elektrosjokk, pentylentetrazol, pikrotoksin og N-metyl-D-aspartat (NMDA). Retigabin utviste også inhibitoriske egenskaper i flere fyringsmodeller, f.eks. ved fullt utviklet kindling, og i enkelte tilfeller under utvikling av kindling. I tillegg forhindret retigabin effektivt status epilepticus-anfall hos gnagere med koboltinduserte epileptogene lesjoner, og hemmet toniske ekstensor-anfall hos genetisk disponerte mus. Det er imidlertid ikke kjent hvor relevante disse modellene er for klinisk epilepsi.

Farmakodynamisk effekt

Hos rotter forlenget retigabin søvntid induisert av både tiopentalnatrium og propofol fra henholdsvis omtrent 4 minutter til 53 minutter og omtrent 8 minutter til 12 minutter. Det ble ikke sett effekter på søvntid induisert av halotan eller metohexitalnatrium. Retigabin kan øke varigheten av anestesi induisert av enkelte anestetika (for eksempel tiopentalnatrium).

Klinisk effekt av tilleggsbehandling med retigabin ved partielle anfall

Tre multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med totalt 1239 voksne pasienter er utført for å vurdere effekten av retigabin som tilleggsbehandling av partiell epilepsi, med eller uten sekundær generalisering. Alle inkluderte pasienter skulle ha hatt anfall som var utilstrekkelig kontrollert med 1 til 3 antiepileptika i kombinasjon, og flere enn 75 % av alle pasientene stod på ≥ 2 antiepileptika samtidig. På tvers av studiene hadde pasientene gjennomsnittlig hatt epilepsi i 22 år, og baseline median anfallsfrekvens var på 8 til 12 per 28 dager. Pasientene ble randomisert til placebo eller 600 mg, 900 mg eller 1200 mg retigabin per dag (se tabell 1). De måtte ha ≥ 4 partielle anfall per 28 dager i løpet av baselineperioden på 8 uker. Pasientene kunne heller ikke være anfallsfrie i ≥ 21 dager. Varigheten av vedlikeholdsperioden var 8 eller 12 uker.

De primære effektendepunktene var:

- prosent endring i 28-dagers total partiell anfallsfrekvens fra baseline til dobbeltblind periode (titrerings- og vedlikeholdsfase sammenlagt) i alle tre studier
- responderate (definert som den prosentandelen av pasientene med en ≥ 50 % reduksjon i 28-dagers total partiell anfallsfrekvens) fra baseline til vedlikeholdsfase (kun studie 301 og 302).

Retigabin var effektiv som tilleggsbehandling hos voksne med partielle epileptiske anfall i tre kliniske studier (tabell 1). Retigabin var statistisk signifikant bedre enn placebo ved 600 mg (én studie), 900 mg/dag (to studier) og 1200 mg/dag (to studier).

Studiene var ikke designet for å evaluere spesielle kombinasjoner av ulike antiepileptika. Effekt og sikkerhet av retigabin i kombinasjon med antiepileptika som ikke vanligvis ble brukt som grunnbehandling i kliniske studier, inkludert levetiracetam, er derfor ikke tydelig fastlått.

Tabell 1. Sammendrag av prosentvise endringer i 28-dagers total partiell anfallsfrekvens og responderrate.

Studie (n=populasjon i dobbeltblind fase; n=populasjon i vedlikeholdsfasen)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1200 mg/dag
Studie 205 (n=396; n=303)				
Prosentvis endring i total partiell anfallsfrekvens (median)	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Responderrate (sekundært endepunkt)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305; n=256)				
Prosentvis endring i total partiell anfallsfrekvens (median)	-18 %	~	~	-44 %*
Responderrate	23 %		~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Prosentvis endring i total partiell anfallsfrekvens (median)	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Responderrate	29 %	39 %*	47 %*	~

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

~ Dosering ikke studert

Åpne forlengelsesstudier av de tre placebo-kontrollerte studiene viste at effektene vedvarte og ble opprettholdt i en evalueringsperiode på minst 12 måneder (365 pasienter).

Pediatrisk populasjon

De Europeiske legemiddelmyndighetene (EMA) har frafalt krav om innsendelse av resultater fra studier med Trobalt hos pediatriske pasienter i alderen 0 til under 2 år med Lennox-Gastaut syndrom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

De Europeiske legemiddelmyndighetene har utsatt krav om innsendelse av resultater fra studier med Trobalt hos pediatriske pasienter i alderen fra 2 år til under 18 år med Lennox-Gastaut syndrom, og hos pediatriske pasienter i alderen fra 0 til under 18 år med partielle anfall (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Retigabin absorberes raskt både etter enkeltdosering og gjentakende doseringer. Median t_{max} er vanligvis mellom 0,5 til 2 timer. Absolutt oral biotilgjengelighet av retigabin i forhold til intravenøs dosering er omtrent 60 %.

Inntak av retigabin med et fettriikt måltid endret ikke total absorpsjonsgrad av retigabin, men mat reduserte inter-individuell variabilitet for C_{max} (23 %) sammenliknet med fastende tilstand (41 %), og

førte til en økning i $C_{\max}$ (38 %). Effekten av mat på $C_{\max}$ under vanlige kliniske forhold forventes ikke å være av klinisk betydning. Trobalt kan derfor tas med eller uten mat.

Distribusjon

Retigabin har en plasmaproteinbindingsgrad på ca. 80 % ved konsentrasjoner fra 0,1 til 2 mikrog/ml. Distribusjonsvolum ved steady state er 2 til 3 l/kg etter intravenøs dosering.

Biotransformasjon

Retigabin metaboliseres i utstrakt grad hos mennesker. En betydelig andel av retigabin-dosen omdannes til inaktive N-glukuronider. Retigabin metaboliseres også til en N-acetyl metabolitt (NAMR), som igjen glukuronideres. NAMR har antiepileptisk aktivitet, men er mindre potent enn retigabin i dyremodeller med induserte anfall.

Det er ingen evidens for en hepatisk oksidativ metabolisme av retigabin eller NAMR via cytokrom P450 enzymer. Det antas derfor at samtidig administrering med inhibitorer eller induktorer av cytokrom P450-enzymene ikke vil påvirke farmakokinetikken til retigabin eller NAMR.

In vitro studier med humane levermikrosomer viste at retigabin har lite eller intet potensiale til å hemme de viktigste cytokrom P450 isoenzymene (inkludert CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 og CYP 3A4/5). I tillegg induserte verken retigabin eller NAMR CYP1A2 eller CYP3A4/5 i primære hepatocytter fra menneske. Det er derfor ikke sannsynlig at retigabin vil påvirke farmakokinetikken til substrater for de viktigste cytokrom P450 isoenzymene gjennom inhiberende eller induserende mekanismer.

Eliminasjon

Eliminasjon av retigabin foregår ved en kombinasjon av hepatisk metabolisme og renal ekskresjon. Totalt gjenfinnes omtrent 84 % av dosen i urin, inkludert N-acetyl-metabolitten (18 %), N-glukuronider av både modersubstansen og N-acetyl-metabolitten (24 %), eller modersubstansen (36 %). Kun 14 % av retigabin utskilles i feces. Retigabin har en halveringstid i plasma på omtrent 6 til 10 timer. Total clearance av retigabin fra plasma etter intravenøs administrering er normalt 0,4 til 0,6 l/t/kg.

Linearitet

Farmakokinetikken til retigabin er hovedsakelig lineær ved enkeltdoseringer fra 25 til 600 mg hos friske frivillige, og opptil 1200 mg daglig hos pasienter med epilepsi. Det ble ikke sett uventet akkumulering etter gjentatt administrering.

Spesielle pasientpopulasjoner/grupper

Nedsatt nyrefunksjon

I en enkeltdosestudie ble AUC for retigabin økt med omtrent 30 % hos frivillige med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 mL/min) og med omtrent 100 % hos frivillige med moderat til betydelig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 mL/min), sett i forhold til friske frivillige. Endring i Trobalt dosering anbefales hos pasienter med moderat til betydelig nedsatt nyrefunksjon, mens det ikke er anbefalt å endre dosen hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

I en enkeltdosestudie med friske frivillige og personer med terminal nyresvikt (end stage renal disease) økte retigabins AUC med omtrent 100 % hos personene med terminal nyresvikt i forhold til friske frivillige.

I en annen enkeltdosestudie på personer med terminal nyresvikt under kronisk hemodialysebehandling (n=8), resulterte oppstart av dialyse 4 timer etter en enkeltdose retigabin (100 mg) i en median reduksjon av retigabin plasmakonsentrasjon på 52 % fra dialyse-start til -slutt. Den prosentvise reduksjonen i plasmakonsentrasjonen i løpet av dialysen varierte fra 34 % til 60 %, med unntak av én pasient som hadde en reduksjon på 17 %.

Nedsatt leverfunksjon

I en enkeltdosestudie ble det ikke sett noen klinisk signifikante effekter på retigabins AUC hos frivillige med lett nedsatt nyrefunksjon (Child-Pugh score 5 - 6). Retigabins AUC økte med omtrent 50 % hos frivillige med moderat nedsatt nyrefunksjon (Child-Pugh score 7 - 9), og med omtrent 100 % hos frivillige med betydelig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score > 9), sett i forhold til friske frivillige. Endring i Trobalt dosering anbefales hos pasienter med moderat eller betydelig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)

Kroppsvekt

En farmakokinetisk analyse viste at clearance av retigabin økte med økende kroppsoverflate. Økningen antas imidlertid ikke å være av klinisk betydning, og siden retigabin titrerer i henhold til den individuelle pasientens respons og tolerabilitet, er ikke dosejustering basert på kroppsvekt nødvendig.

Eldre (65 år og eldre)

I en enkeltdosestudie ble retigabin eliminert langsommere hos eldre friske frivillige (66-82 år) i forhold til unge voksne friske frivillige. Dette resulterte i en høyere AUC (omtrent 40-50 %), og lengre terminal halveringstid (30 %) (se pkt. 4.2).

Kjønn

Resultater fra en enkeltdosestudie med unge voksne friske frivillige viste at C_{max} for retigabin var omtrent 65 % høyere hos kvinner enn menn, og hos eldre friske frivillige (66-82 år), var C_{max} for retigabin omtrent 75 % høyere hos kvinner sammenliknet med menn. Når C_{max} ble justert for vekt, var verdiene omtrent 30 % høyere hos unge kvinner sammenliknet med menn, og 40 % høyere hos eldre kvinner sammenliknet med menn. Det var ingen åpenbare forskjeller i vektjustert clearance, og siden retigabin titrerer i henhold til individuell respons og tolerabilitet er ikke dosejustering basert på kjønn nødvendig.

Rase

En post hoc-analyse på tvers av flere studier med friske frivillige viste en reduksjon i clearance av retigabin på 20 % hos svarte friske frivillige i forhold til kaukasiske friske frivillige. Denne effekten antas imidlertid ikke å være klinisk signifikant, og dosejustering av Trobalt er derfor ikke anbefalt.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til retigabin hos barn under 12 år er ikke undersøkt.

I en åpen, flerdose-studie hvor det ble sett på farmakokinetisk sikkerhet og tolerabilitet hos 5 pasienter i alderen 12 til 18 år med partiell epilepsi, ble det konstatert at farmakokinetikken til retigabin hos ungdom var i samsvar med farmakokinetikken til retigabin hos voksne. Effekten og sikkerheten av retigabin hos ungdom har imidlertid ikke blitt fastslått.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den maksimale dosen gitt ved gjentatt dosering i toksisitetsstudier ble begrenset av svært uttalt farmakologisk effekt av retigabin (inkludert ataksi, hypokinesi og tremor). Ved nivåer hvor effekt ikke ble observert, var dyrets eksponering i disse studiene generelt lavere enn det som ble oppnådd hos mennesker ved anbefalte kliniske doser.

Distensjon av galleblæren ble sett i studier med hunder, men det var ingen evidens for kolestase eller andre tegn på galleblæredysfunksjon, og volumet av utskilt galle var uforandret. Distensjon av

galleblæren hos hund resulterte i fokal kompresjon av lever. Det ble ikke sett kliniske tegn til galleblæredysfunksjon.

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av potensiell gentoksisitet eller karsinogenitet.

Reproduksjonstoksisitet

Retigabin hadde ingen effekt på fertilitet eller generell reproduksjonsevne.

Retigabin og/eller dets metabolitter krysset placenta hos rotter og ga tilsvarende konsentrasjoner i vev hos mor og foster.

Det var ingen evidens for teratogenitet etter administrasjon av retigabin til drektige dyr i løpet av perioden med organogenese. I en studie av peri- og postnatal utvikling hos rotter, ble retigabin assosiert med økt perinatal mortalitet etter administrasjon under drektighet. I tillegg var det en forsinket utvikling av "auditory startle response". Disse funnene var fremtredende ved en eksponering som var lavere enn eksponeringen oppnådd med klinisk anbefalte doser, og var forbundet med maternal toksisitet (inkludert ataksi, hypokinesi, tremor og redusert vektøkning). Maternal toksisitet interfererte med ytterligere doseøkninger, slik at estimering av sikkerhetsmargin ved klinisk praksis vil være vanskeligere.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium
Hypromellose
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose

Filmdrasjering

100 mg tabletter:
Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Talkum (E553b)
Indigokarmin (E132)
Gult jernoksid (E172)
Lecitin (soya)
Xantangummi

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser .

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 mg tabletter :

Ugjennomsiktige blistere av PVC-PVDC-aluminium. Pakninger inneholdende 21 eller 84 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.03.2011
Dato for siste fornyelse: 14.01.2016

10. OPPDATERINGS DATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trobalt 200 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVANTITATIV OG KVALITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg retigabin

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjerte tabletter .

Gul, avlang, filmdrasjert tablett på 7,1 mm x 14 mm, merket "RTG-200" på en side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Trobalt er indisert som tilleggsbehandling av legemiddelfasistent partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering hos voksne fra 18 år, hvor andre egnete kombinasjoner med andre legemidler ikke har hatt tilfredsstillende effekt, eller ikke har blitt tolerert.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Trobalt må titreres i henhold til individuell respons for å optimalisere forholdet mellom effekt og tolerabilitet.

Maksimal total daglig startdose er 300 mg (100 mg tre ganger daglig). Deretter økes total daglig dose med maksimalt 150 mg ukentlig, i henhold til individuell respons og tolerabilitet. En effektiv vedlikeholdsdose forventes å være på mellom 600 mg/dag og 1200 mg/dag.

Maksimal total vedlikeholdsdose er 1200 mg/dag. Sikkerhet og effekt av doser høyere enn 1200 mg/dag er ikke fastslått.

Dersom en pasient glemmer én eller flere doser, anbefales det at de tar én enkeltdose så snart de kommer på det.

Etter å ha tatt én glemt dose, bør det gå minst 3 timer før neste dose tas, og deretter skal normal doseringsrutine gjenopptas.

Ved seponering av Trobalt må dosen reduseres gradvis over en periode på minst 3 uker (se pkt. 4.4).

Eldre (65 år og oppover)

Det er begrenset med data på sikkerhet og effekt av retigabin hos pasienter 65 år og eldre. En reduksjon av start- og vedlikeholdsdosen av Trobalt anbefales hos eldre pasienter. Total daglig

startdose er 150 mg/dag, og under titreringsfasen skal total daglig dose maksimalt økes med 150 mg hver uke, i henhold til individuell respons og tolerabilitet. Høyere doser enn 900 mg/dag anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Retigabin og dens metabolitter elimineres primært ved renal ekskresjon.

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min, se pkt. 5.2).

En reduksjon på 50 % av start- og vedlikeholdsdose av Trobalt anbefales hos pasienter med moderat eller betydelig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/minutt, se pkt. 5.2). Total daglig startdose er 150 mg, og det anbefales at total daglig dose i opptitreringsfasen økes med 50 mg ukentlig, opptil maksimalt 600 mg/dag.

For pasienter med terminal nyresvikt og som får hemodialyse, bør de tre daglige dosene tas som normalt på dialysedagen. En enkel supplerende dose er i tillegg anbefalt umiddelbart etter hemodialysen. Dersom gjennombruddsanfall forekommer mot slutten av dialysen, kan en ytterligere tilleggsdose vurderes ved oppstart av neste dialysebehandling.

Nedsatt leverfunksjon

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5-6, se pkt. 5.2).

En reduksjon på 50 % av start- og vedlikeholdsdose av Trobalt er anbefalt hos pasienter med moderat eller betydelig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score $\geq$ 7, se pkt. 5.2). Total daglig startdose er 150 mg, og det anbefales at total daglig dose i opptitreringsfasen økes med 50 mg ukentlig, opptil maksimalt 600 mg/dag.

Pediatrisk populasjon (alder under 18 år)

Sikkerhet og effekt av retigabin hos barn og unge under 18 år er foreløpig ikke fastslått (se pkt. 5.2). Nåværende tilgjengelige farmakokinetiske data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen anbefalinger om dosering kan gis.

Administrasjonsmåte

Trobalt er til oral bruk. Tablettene må tas som tre separate doser hver dag. Tablettene skal svelges hele, og må ikke tygges, knuses eller deles.

Trobalt kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3. Kontraindikasjoner

Hypersensitivitet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene som er listet opp i pkt. 6.1.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Øyesykdommer

Pigmentforandringer (misfarging) av okulært vev, inkludert retina, har blitt rapportert i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har noen ganger, men ikke alltid, forekommet samtidig med pigmentforandringer av hud, lepper og negler (se avsnittet under og pkt. 4.8). Reversibilitet av retinal

pigmentering etter seponering av retigabin har blitt rapportert hos enkelte personer. Langtidsprognosen av disse funnene er per i dag ukjent, men noen av rapportene har blitt assosiert med nedsatt syn.

I tillegg har også en tydelig form av makulær abnormalitet med trekk av vitelliform makulær dystrofi (se pkt. 4.8) blitt identifisert, i de fleste tilfeller diagnostisert med optisk koherens-tomografi (OCT). Progresjonsraten på vitelliform makulær dystrofi og dens påvirkning på retinal og makulær funksjon og syn er uklar. Synsforstyrrelser (feltinnsnevring, tap av sentral følsomhet og redusert skarpsyn) har blitt rapportert.

Alle pasienter bør gjennomføre en omfattende oftamologisk undersøkelse ved behandlingsstart og minst hver 6. måned som skal inkludere skarpsyn, undersøkelse med spaltelampe, dilatert fundusfotografering og makulær OCT. Dersom retinal pigmentering endres, vitelliform makulær dystrofi eller synsendringer påvises, skal behandling med Trobalt kun fortsette etter nøye revurdering av nytte/risiko-balansen. Behandlingen med Trobalt bør avsluttes såfremt det ikke fins alternative behandlings muligheter. Dersom behandling fortsetter, skal pasienten monitoreres oftere.

Hudsykdommer

Pigmentforandringer (misfarging) av hud, lepper eller negler har blitt rapportert i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har noen ganger, men ikke alltid, forekommet samtidig med pigmentforandringer i okulært vev (se avsnittet over og pkt. 4.8). Behandling med Trobalt skal kun fortsette etter nøye revurdering av nytte/risiko-balansen hos pasienter som utvikler disse forandringene.

Urinretensjon

Urinretensjon, dysuri og urinhesitasjon ble rapportert i kontrollerte kliniske studier med retigabin, vanligvis innen de første 8 ukene av behandlingen (se pkt. 4.8). Trobalt må brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for urinretensjon, og det anbefales at pasienter informeres om risiko for slike potensielle effekter.

QT-intervall

En studie av hjertets ledningsveie hos friske personer viste at retigabin titrert opp til 1200 mg/dag ga en QT-forlengende effekt. En gjennomsnittlig økning i individuelt korrigert QT-intervall (QTcI) på opptil 6,7 ms (øvre verdi var 12,6 ms i et 95 % ensidig konfidensintervall) ble observert innen 3 timer etter dosering. Forsiktighet skal utvises når Trobalt forskrives med legemidler som er kjent for å kunne øke QT-intervallet og hos pasienter med kjent forlenget QT-intervall, kongestiv hjertesvikt, ventrikulær hypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi, og ved oppstart av behandling hos pasienter på 65 år eller oppover.

Hos disse pasientene er det anbefalt at det tas et elektrokardiogram (EKG) før oppstart av behandling med Trobalt, og hos pasienter med korrigert QT intervall > 440 ms før behandlingsstart bør et EKG tas når vedlikeholdsdosen er oppnådd.

Psykiske lidelser

Tilstand av forvirring, psykotisk lidelse og hallusinasjoner ble rapportert i kontrollerte kliniske studier med retigabin (se pkt. 4.8). Disse effektene forekom vanligvis innen de første åtte ukene av behandlingen, og førte ofte til behandlingsseponering hos berørte pasienter. Det anbefales at pasienter informeres om risiko for slike potensielle effekter.

Selvmondsrisiko

Selv mordstanker og suicidal atferd har blitt rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptika ved flere indikasjoner. En metaanalyse av randomiserte placebo-kontrollerte studier med antiepileptika har også vist en svak økning i risiko for selv mordstanker og suicidal atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data ekskluderer ikke sannsynligheten for økt risiko også med retigabin.

Pasienter skal derfor overvåkes for tegn til selv mordstanker og suicidal atferd, og passende behandling vurderes. Pasienter (og pårørende) skal oppfordres til å oppsøke medisinske råd ved tegn på selv mordstanker eller suicidal atferd.

Eldre (65 år og oppover)

Eldre pasienter kan ha større risiko for sentralnervøse effekter, urinretensjon og atrieflimmer. Trobalt må brukes med forsiktighet hos denne populasjonen og en redusert start- og vedlikeholdsdose anbefales (se pkt. 4.2 og 5.2)

Seponeringsanfall

Trobalt må seponeres gradvis for å minimere risikoen for "rebound" anfall. Det anbefales at dosen av Trobalt reduseres gradvis over en periode på minst 3 uker, med mindre sikkerhetsmessige hensyn nødvendiggjør en brå seponering (se pkt. 4.2).

Laboratorietester

Det er påvist at retigabin interfererer med kliniske laboratorieanalyser av bilirubin i både serum og urin, og kan gi falske forhøyede verdier.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne.

Andre antiepileptika

In vitro-data indikerte lav potensiale for interaksjon med andre antiepileptika (se pkt. 5.2). Legemidlets interaksjonspotensiale ble derfor evaluert basert på en sammenslått analyse av flere kliniske studier. Selv om dette ikke kan betraktes som like robust som enkeltstående kliniske interaksjonsstudier, støtter resultatene *in vitro* data.

Basert på disse sammenslåtte dataene, ga retigabin ingen klinisk signifikant effekt på minimal (trough) plasmakonsentrasjon av følgende antiepileptika:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin, pregabalin, topiramat, valproat og zonisamid

Basert på sammenslåtte data hadde heller ingen av følgende antiepileptika noen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken av retigabin:

- lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramat, valproat

Denne analysen viste også at induktorer (fenytoin, karbamazepin og fenobarbital) ikke ga noen klinisk signifikant effekt på clearance av retigabin.

Steady-state data fra et begrenset antall pasienter i mindre fase II studier indikerte imidlertid at:

- fenytoin kan redusere systemisk eksponering for retigabin med 35 %
- karbamazepin kan redusere systemisk eksponering for retigabin med 33 %

Interaksjon med digoksin

Data fra en *in vitro*-studie viste at N-acetyl-metabolitten av retigabin (NAMR) hemmet P-glykoprotein-mediert transport av digoksin på en konsentrasjonsavhengig måte.

Basert på en studie utført på friske frivillige, resulterte terapeutisk dosering av retigabin (600-1200 mg/dag) i en liten (8-18 %) økning av digoksin AUC etter oral administrasjon av en enkeltdose digoksin. Økningen syntes ikke å være avhengig av retigabin-dosen, og anses ikke som klinisk relevant. Det var ingen betydelig forandring i digoksin C_{max}. Dosejustering av digoksin er ikke nødvendig.

Interaksjon med anestetika

Trobalt kan øke varigheten av anestesi induisert av enkelte anestetika (f.eks. tiopentalnatrium, se pkt. 5.1).

Interaksjon med alkohol

Samtidig administrasjon av etanol (1,0 g/kg) og retigabin (200 mg) resulterte i økt påklesyn hos friske frivillige. Det anbefales at pasienter informeres om mulig synspåvirkning dersom de tar Trobalt sammen med alkohol.

Perorale antikonseptiva

Det var ingen klinisk signifikant effekt av retigabin på farmakokinetikken til østrogen- (etinylostradiol) eller progesteron- (noretindron) komponentene i en p-pille ved retigabin-doser på opptil 750 mg/dag. Det var i tillegg ingen klinisk signifikant effekt av lavdose kombinasjons-p-pille på farmakokinetikken til retigabin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til antiepileptika generelt

Spesialistråd bør gis til kvinner i fertil alder. Behovet for behandling med antiepileptika bør vurderes når en kvinne planlegger å bli gravid. Plutselig seponering av antiepileptika bør unngås hos kvinner behandlet for epilepsi, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan ha alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet.

Risikoen for medfødte misdannelser er økt med en faktor på 2-3 hos barn der mor er behandlet med antiepileptika, sammenliknet med forventet innsidens i den generelle befolkningen på ca. 3 %. De hyppigst rapporterte defektene er leppespalte, kardiovaskulære misdannelser og nerverørsdefekter. Polyterapi med antiepileptika er assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, og monoterapi skal derfor tilstrebes hvis mulig.

Risiko relatert til Trobalt

Det er ikke tilgjengelige data fra bruk av retigabin hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelig med hensyn til reproduksjonstoksisitet, fordi plasmanivåene oppnådd i disse studiene var lavere enn nivåene oppnådd hos mennesker ved anbefalt dosering (se pkt. 5.3). I en studie av utviklingen hos rotter når mordyret er behandlet med retigabin under drektighetstiden, ble det sett en forsinket utvikling av "auditory startle response" hos avkom (se pkt. 5.3). Den kliniske betydningen av dette er ikke kjent.

Trobalt anbefales ikke under graviditet, eller hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt retigabin utskilles i morsmelk. Dyrestudier har vist utskillelse av retigabin og/eller metabolitter i morsmelk. Tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Trobalt skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det var ingen behandlingsrelaterte effekter av retigabin på fertilitet i dyrestudier. De oppnådde plasmaverdiene i disse studiene var imidlertid lavere enn verdiene som oppnås hos mennesker ved anbefalte doseringer (se pkt. 5.3).

Effektene av retigabin på fertilitet hos mennesker er ikke fastslått.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger som svimmelhet, somnolens, diplopi og tåkesyn ble rapportert i kontrollerte kliniske studier, særlig under titrering (se pkt. 4.8). Det anbefales at pasienter informeres om risiko for slike bivirkninger både ved oppstart av behandling og ved doseøkning, og at de anbefales å ikke kjøre eller betjene maskiner inntil de er kjent med hvordan de påvirkes av Trobalt.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Basert på sammenslåtte sikkerhetsdata fra tre multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier, var bivirkningene generelt lette til moderate i intensitet, og ble som oftest rapportert i løpet av de første 8 behandlingsukene. Det var en tydelig doserelasjon for svimmelhet, somnolens, forvirring, afasi, koordinasjonsvansker, tremor, balanseforstyrrelser, nedsatt hukommelse, gangproblemer, slørete syn og obstipasjon.

De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til seponering var svimmelhet somnolens, fatigue og forvirring.

Bivirkningstabell

Følgende frekvensinndeling er brukt for klassifisering av bivirkninger:

Svært vanlige:	$\geq 1/10$
Vanlige:	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige:	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjeldne:	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
Svært sjeldne:	$< 1/10\ 000$

Innenfor hver frekvensinndeling er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad

Organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Vektøkning Økt appetitt	
Psykiatriske lidelser		Forvirring Psykotiske lidelser Hallusinasjoner Desorientering	

Organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
		Angst	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Somnolens	Amnesi Afasi Koordinasjonsforstyrrelser Vertigo Parestesier Tremor Balanseforstyrrelser Svekket hukommelse Dysfasi Dysartri Oppmerksomhetsproblemer Gangforstyrrelser Myokloni	Hypokinesia
Øyesykdommer	Pigmentforandring (misfarging) av okulært vev, inkludert retina, har blitt observert etter flere års behandling. Noen av disse rapportene har blitt assosiert med nedsatt syn	Diplopi Uklart syn Ervervet vitelliform makulær dystrofi	
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme Obstipasjon Dyspepsi Munntørhet	Dysfagi
Sykdommer i lever og galleveier		Økte leverfunksjonsverdier	
Hud- og underhudssykdommer	Blått misfarging av negler, lepper og/eller hud har blitt observert, vanligvis ved høyere doser og etter flere års behandling		Hudutslett Hyperhidrose
Sykdommer i nyre- og urinveier		Dysuri Urinhesitasjon Hematuri (blod i urin) Kromaturi	Urinretensjon Nefrolitiasis
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Asteni Malaise Perifert ødem	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger relatert til dysfunksjon av urinblære, inkludert urinretensjon, var rapportert hos 5 % av pasientene behandlet med retigabin i de sammenslåtte sikkerhetsdataene (se pkt. 4.4). De fleste bivirkningene forekom i løpet av de første 8 ukene av behandlingen, og det var ingen tydelig dose/respons-sammenheng.

I følge pasientene i de sammenslåtte dataene, ble forvirring rapportert hos 9 % av pasientene, hallusinasjoner hos 2 % av pasientene og psykotiske lidelser hos 1 % av pasientene behandlet med retigabin (se pkt. 4.4). De fleste bivirkningene forekom i løpet av de første 8 ukene av behandlingen, og kun for forvirring ble det observert en tydelig relasjon til dose.

Bivirkningsdata fra forsøkspersoner viste forekomst av hendelser som misfarging av negler, lepper, hud og/eller slimhinner med eksponering på 3,6 % per pasient år. Samlede forekomster av en hendelse etter 1 år, 2 år, 3 år, 4 år og 5 års eksponering er omtrent 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % og 16,7 %.

Omtrent 30-40 % av forsøkspersoner som ble behandlet med retigabin og gjennomførte en hud og/eller øyeundersøkelse hadde funn av misfarging av negler, lepper, hud og/eller slimhinner eller ikke-retinal okulær pigmentering, og omtrent 15-30 % av forsøkspersoner som ble behandlet med retigabin og gjennomførte en øyeundersøkelse hadde funn av retinal pigmentering. I tillegg har tilfeller av ervervet vitelliform makulær dystrofi-type blitt identifisert, både i kliniske studier og som spontanrapporter.

Data fra eldre pasienter indikerer at de mer sannsynlig kan oppleve visse sentralnervøse effekter, inkludert somnolens, amnesi, koordinasjonsforstyrrelser, vertigo, tremor, balanseforstyrrelser, svekket hukommelse og gangforstyrrelser.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Det er begrenset erfaring med overdoser av retigabin.

Overdoser av retigabin på over 2500 mg/dag ble rapportert under kliniske studier. I tillegg til bivirkningene observert ved terapeutiske doser, medførte en overdose retigabin også symptomer som agitasjon, aggressiv oppførsel og irritabilitet. Det var ikke rapportert om sekveler.

I en studie med friske frivillige forekom hjertearytmier (hjertestans/asystole eller ventrikulær takykardi) hos to personer innen 3 timer etter inntak av en enkeltdose retigabin på 900 mg. Arytmiene gikk spontant over, og begge personene kom seg igjen uten sekveler.

Håndtering

Ved overdose anbefales det at pasienten gis egnet behandling som klinisk indisert, inkludert elektrokardiogram-monitorering (EKG). Videre behandling bør være som anbefalt av Giftinformasjonen (tlf.: 22 59 00 13).

Hemodialyse har vist å redusere plasmakonsentrasjonen av retigabin og NAMR med ca. 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC kode: N03AX21

Virkningsmekanisme

Kaliumkanaler er en av de spenningsstyrte ionekanaler som finnes i nerveceller, og disse er avgjørende for nevronal aktivitet. *In vitro* studier indikerer at retigabin primært virker via åpning av nevronenes kaliumkanaler (KCNQ2 [Kv7.2] og KCNQ3 [Kv7.3]). Dette stabiliserer hvilemembranpotensialet og kontrollerer nevronenes elektriske eksitabilitet under terskelnivå, og forebygger dermed fyringen av epileptiforme aksjonspotensialer. Mutasjoner i KCNQ-kanaler er underliggende årsak til flere humane arvelige sykdommer, inkludert epilepsi (KCNQ2 og 3). Virkningen av retigabin på kaliumkanaler er godt dokumentert, men det kan likevel være flere ikke-klarlagte mekanismer som bidrar til den antiepileptiske effekten av retigabin.

I en rekke anfallsmodeller økte retigabin grenseverdien for induksjon av anfall fremkalt av maksimal elektrosjokk, pentylentetrazol, pikrotoksin og N-metyl-D-aspartat (NMDA). Retigabin utviste også inhibitoriske egenskaper i flere fyringsmodeller, f.eks. ved fullt utviklet kindling, og i enkelte tilfeller under utvikling av kindling. I tillegg forhindret retigabin effektivt status epilepticus-anfall hos gnagere med koboltinduserte epileptogene lesjoner, og hemmet toniske ekstensor-anfall hos genetisk disponerte mus. Det er imidlertid ikke kjent hvor relevante disse modellene er for klinisk epilepsi.

Farmakodynamisk effekt

Hos rotter forlenget retigabin søvntid industert av både tiopentalnatrium og propofol fra henholdsvis omtrent 4 minutter til 53 minutter og omtrent 8 minutter til 12 minutter. Det ble ikke sett effekter på søvntid industert av halotan eller metohexitalnatrium. Retigabinkan øke varigheten av anestesi industert av enkelte anestetika (for eksempel tiopentalnatrium).

Klinisk effekt av tilleggsbehandling med retigabin ved partielle anfall

Tre multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med totalt 1239 voksne pasienter er utført for å vurdere effekten av retigabin som tilleggsbehandling av partiell epilepsi, med eller uten sekundær generalisering. Alle inkluderte pasienter skulle ha hatt anfall som var utilstrekkelig kontrollert med 1 til 3 antiepileptika i kombinasjon, og flere enn 75 % av alle pasientene stod på ≥ 2 antiepileptika samtidig. På tvers av studiene hadde pasientene gjennomsnittlig hatt epilepsi i 22 år, og baseline median anfallsfrekvens var på 8 til 12 per 28 dager. Pasientene ble randomisert til placebo eller 600 mg, 900 mg eller 1200 mg retigabin per dag (se tabell 1). De måtte ha ≥ 4 partielle anfall per 28 dager i løpet av baselineperioden på 8 uker. Pasientene kunne heller ikke være anfallsfrie i ≥ 21 dager. Varigheten av vedlikeholdsperioden var 8 eller 12 uker.

De primære effektendepunktene var:

- prosent endring i 28-dagers total partiell anfallsfrekvens fra baseline til dobbeltblind periode (titrerings- og vedlikeholdsfase sammenlagt) i alle tre studier
- responderate (definert som den prosentandelen av pasientene med en ≥ 50 % reduksjon i 28-dagers total partiell anfallsfrekvens) fra baseline til vedlikeholdsfase (kun studie 301 og 302).

Retigabin var effektiv som tilleggsbehandling hos voksne med partielle epileptiske anfall i tre kliniske studier (tabell 1). Retigabin var statistisk signifikant bedre enn placebo ved 600 mg (én studie), 900 mg/dag (to studier) og 1200 mg/dag (to studier).

Studiene var ikke designet for å evaluere spesielle kombinasjoner av ulike antiepileptika. Effekt og sikkerhet av retigabin i kombinasjon med antiepileptika som ikke vanligvis ble brukt som grunnbehandling i kliniske studier, inkludert levetiracetam, er derfor ikke tydelig fastslått.

Tabell 1. Sammendrag av prosentvise endringer i 28-dagers total partiell anfallsfrekvens og responderrate.

Studie (n=populasjon i dobbeltblind fase; n=populasjon i vedlikeholdsfasen)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1200 mg/dag
Studie 205 (n=396; n=303)				
Prosentvis endring i total partiell anfallsfrekvens (median)	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Responderrate (sekundært endepunkt)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305; n=256)				
Prosentvis endring i total partiell anfallsfrekvens (median)	-18 %	~	~	-44 %*
Responderrate	23 %		~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Prosentvis endring i total partiell anfallsfrekvens (median)	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Responderrate	29 %	39 %*	47 %*	~

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

~ Dosering ikke studert

Åpne forlengelsesstudier av de tre placebo-kontrollerte studiene viste at effektene vedvarte og ble opprettholdt i en evalueringsperiode på minst 12 måneder (365 pasienter).

Pediatrisk populasjon

De Europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) har frafalt krav om innsendelse av resultater fra studier med Trobalt hos pediatriske pasienter i alderen 0 til under 2 år med Lennox-Gastaut syndrom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

De Europeiske legemiddelmyndigheter har utsatt krav om innsendelse av resultater fra studier med Trobalt hos pediatriske pasienter i alderen fra 2 år til under 18 år med Lennox-Gastaut syndrom, og hos pediatriske pasienter i alderen fra 0 til under 18 år med partielle anfall (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Retigabin absorberes raskt både etter enkeltdosering og gjentakende dosering. Median $t_{\max}$ er vanligvis mellom 0,5 til 2 timer. Absolutt oral biotilgjengelighet av retigabin i forhold til intravenøs dosering er omtrent 60 %.

Inntak av retigabin med et fettriikt måltid endret ikke total absorpsjonsgrad av retigabin, men mat reduserte inter-individuell variabilitet for $C_{\max}$ (23 %) sammenliknet med fastende tilstand (41 %), og

førte til en økning i $C_{\max}$ (38 %). Effekten av mat på $C_{\max}$ under vanlige kliniske forhold forventes ikke å være av klinisk betydning. Trobalt kan derfor tas med eller uten mat.

Distribusjon

Retigabin har en plasmaproteinbindingsgrad på ca. 80 % ved konsentrasjoner fra 0,1 til 2 mikrog/ml. Distribusjonsvolum ved steady state er 2 til 3 l/kg etter intravenøs dosering.

Biotransformasjon

Retigabin metaboliseres i utstrakt grad hos mennesker. En betydelig andel av retigabin-dosen omdannes til inaktive N-glukuronider. Retigabin metaboliseres også til en N-acetyl metabolitt (NAMR), som igjen glukuronideres. NAMR har antiepileptisk aktivitet, men er mindre potent enn retigabin i dyremodeller med induserte anfall.

Det er ingen evidens for en hepatisk oksidativ metabolisme av retigabin eller NAMR via cytokrom P450-enzym. Det antas derfor at samtidig administrering med inhibitorer eller induktorer av cytokrom P450-enzym ikke vil påvirke farmakokinetikken til retigabin eller NAMR.

In vitro-studier med humane levermikrosomer viste at retigabin har lite eller intet potensiale til å hemme de viktigste cytokrom P450 isoenzymene (inkludert CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 og CYP 3A4/5). I tillegg induserte verken retigabin eller NAMR CYP1A2 eller CYP3A4/5 i primære hepatocytter fra menneske. Det er derfor ikke sannsynlig at retigabin vil påvirke farmakokinetikken til substrater for de viktigste cytokrom P450-isoenzymene gjennom inhiberende eller induserende mekanismer.

Eliminasjon

Eliminasjon av retigabin foregår ved en kombinasjon av hepatisk metabolisme og renal ekskresjon. Totalt gjenfinnes omtrent 84 % av dosen i urin, inkludert N-acetyl-metabolitten (18 %), N-glukuronider av både modersubstansen og N-acetyl metabolitten (24 %), eller modersubstansen (36 %). Kun 14 % av retigabin utskilles i feces. Retigabin har en halveringstid i plasma på omtrent 6 til 10 timer. Total clearance av retigabin fra plasma etter intravenøs administrering er normalt 0,4 til 0,6 l/t/kg.

Linearitet

Farmakokinetikken til retigabin er hovedsakelig lineær ved enkeltdoseringer fra 25 til 600 mg hos friske frivillige, og opptil 1200 mg daglig hos pasienter med epilepsi. Det ble ikke sett uventet akkumulering etter gjentatt administrering.

Spesielle pasientpopulasjoner/grupper

Nedsatt nyrefunksjon

I en enkeltdosestudie ble AUC for retigabin økt med omtrent 30 % hos frivillige med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 mL/min) og med omtrent 100 % hos frivillige med moderat til betydelig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 mL/min), sett i forhold til friske frivillige. Endring i Trobalt dosering anbefales hos pasienter med moderat til betydelig nedsatt nyrefunksjon, mens det ikke er anbefalt å endre dosen hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

I en enkeltdosestudie med friske frivillige og personer med terminal nyresvikt (end stage renal disease) økte retigabins AUC med omtrent 100 % hos personene med terminal nyresvikt i forhold til friske frivillige.

I en annen enkeltdosestudie på personer med terminal nyresvikt under kronisk hemodialysebehandling (n=8), resulterte oppstart av dialyse 4 timer etter en enkeltdose retigabin (100 mg) i en median reduksjon av retigabin plasmakonsentrasjon på 52 % fra dialyse-start til -slutt. Den prosentvise reduksjonen i plasmakonsentrasjonen i løpet av dialysen varierte fra 34 % til 60 %, med unntak av én pasient som hadde en reduksjon på 17 %.

Nedsatt leverfunksjon

I en enkeltdosestudie ble det ikke sett noen klinisk signifikante effekter på retigabins AUC hos frivillige med lett nedsatt nyrefunksjon (Child-Pugh score 5 - 6). Retigabins AUC økte med omtrent 50 % hos frivillige med moderat nedsatt nyrefunksjon (Child-Pugh score 7 - 9), og med omtrent 100 % hos frivillige med betydelig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score > 9), sett i forhold til friske frivillige. Endring i Trobalt dosering anbefales hos pasienter med moderat eller betydelig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)

Kroppsvekt

En farmakokinetisk analyse viste at clearance av retigabin økte med økende kroppsoverflate. Økningen antas imidlertid ikke å være av klinisk betydning, og siden retigabin titrerer i henhold til den individuelle pasientens respons og tolerabilitet, er ikke dosejustering basert på kroppsvekt nødvendig.

Eldre (65 år og eldre)

I en enkeltdosestudie ble retigabin eliminert langsommere hos eldre friske frivillige (66-82 år) i forhold til unge voksne friske frivillige. Dette resulterte i en høyere AUC (omtrent 40-50 %) og lengre terminal halveringstid (30 %) (se pkt. 4.2).

Kjønn

Resultater fra en enkeltdosestudie med unge voksne friske frivillige viste at C_{max} for retigabin var omtrent 65 % høyere hos kvinner enn menn, og hos eldre friske frivillige (66-82 år), var C_{max} for retigabin omtrent 75 % høyere hos kvinner sammenliknet med menn. Når C_{max} ble justert for vekt, var verdiene omtrent 30 % høyere hos unge kvinner sammenliknet med menn, og 40 % høyere hos eldre kvinner sammenliknet med menn. Det var ingen åpenbare forskjeller i vektjustert clearance, og siden retigabin titrerer i henhold til individuell respons og tolerabilitet, er ikke dosejustering basert på kjønn nødvendig.

Rase

En post-hoc analyse på tvers av flere studier med friske frivillige viste en reduksjon i clearance av retigabin på 20 % hos svarte friske frivillige i forhold til kaukasiske friske frivillige. Denne effekten antas imidlertid ikke å være klinisk signifikant, og dosejustering av Trobalt er derfor ikke anbefalt.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til retigabin hos barn under 12 år er ikke undersøkt.

I en åpen, flerdose-studie hvor det ble sett på farmakokinetisk sikkerhet og tolerabilitet hos 5 pasienter i alderen 12 til 18 år med partiell epilepsi, ble det konstatert at farmakokinetikken til retigabin hos ungdom var i samsvar med farmakokinetikken til retigabin hos voksne. Effekten og sikkerheten av retigabin hos ungdom har imidlertid ikke blitt fastslått.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den maksimale dosen gitt ved gjentatt dosering i toksisitetsstudier ble begrenset av svært uttalt farmakologisk effekt av retigabin (inkludert ataksi, hypokinesi og tremor). Ved nivåer hvor effekt ikke ble observert, var dyrets eksponering i disse studiene generelt lavere enn det som ble oppnådd hos mennesker ved anbefalte kliniske doser.

Distensjon av galleblæren ble sett i studier med hunder, men det var ingen evidens for kolestase eller andre tegn på galleblæredysfunksjon, og volumet av utskilt galle var uforandret. Distensjon av

galleblæren hos hund resulterte i fokal kompresjon av lever. Det ble ikke sett kliniske tegn til galleblæredysfunksjon.

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av potensiell genotoksisitet eller karsinogenitet.

Reproduksjonstoksisitet

Retigabin hadde ingen effekt på fertilitet eller generell reproduksjonsevne.

Retigabin og/eller dets metabolitter krysset placenta hos rotter og ga tilsvarende konsentrasjoner i vev hos mor og foster.

Det var ingen evidens for teratogenitet etter administrasjon av retigabin til drektige dyr i løpet av perioden med organogenese. I en studie av peri- og postnatal utvikling hos rotter, ble retigabin assosiert med økt perinatal mortalitet etter administrasjon under drektighetstiden. I tillegg var det en forsinket utvikling av "auditory startle response". Disse funnene var fremtredende ved en eksponering som var lavere enn eksponeringen oppnådd med klinisk anbefalte doser, og var forbundet med maternal toksisitet (inkludert ataksi, hypokinesi, tremor og redusert vektøkning). Maternal toksisitet interfererte med ytterligere doseøkninger, slik at estimering av sikkerhetsmargin ved klinisk praksis vil være vanskeligere.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium
Hypromellose
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose

Filmdrasjering

200 mg tabletter:
Polyvinylalkohol
Titanidioksid (E171)
Talkum (E553b)
Gult jernoksid (E172)
Lecitin (soya)
Xantangummi

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser .

6.5 Emballasje (type og innhold)

200 mg tabletter:

Ugjennomsiktig blistre av PVC-PVDC-aluminium. Pakning inneholdende 84 filmdrasjerte tabletter; multipakning inneholdende 168 (2 x 84) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/681/007

EU/1/11/681/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.03.2011

Dato for siste fornyelse: 14.01.2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trobalt 300 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVANTITATIV OG KVALITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg retigabin

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjerte tabletter .

Grønn, avlang, filmdrasjert tablett på 7,1 mm x 16 mm , merket "RTG-300" på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Trobalt er indisert som tilleggsbehandling av legemiddelresistent partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering hos voksne fra 18 år, hvor andre egnete kombinasjoner med andre legemidler ikke har hatt tilfredsstillende effekt, eller ikke har blitt tolerert.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Trobalt må titreres i henhold til individuell respons for å optimalisere forholdet mellom effekt og tolerabilitet.

Maksimal total daglig startdose er 300 mg (100 mg tre ganger daglig). Deretter økes total daglig dose med maksimalt 150 mg ukenlig, i henhold til individuell respons og tolerabilitet. En effektiv vedlikeholdsdose forventes å være på mellom 600 mg/dag og 1200 mg/dag.

Maksimal total vedlikeholdsdose er 1200 mg/dag. Sikkerhet og effekt av doser høyere enn 1200 mg/dag er ikke fastslått.

Dersom en pasient glemmer én eller flere doser, anbefales det at de tar én enkeltdose så snart de kommer på det.

Etter å ha tatt én glemt dose, bør det gå minst 3 timer før neste dose tas, og deretter skal normal doseringsrutine gjenopptas.

Ved seponering av Trobalt må dosen reduseres gradvis over en periode på minst 3 uker (se pkt. 4.4).

Eldre (65 år og oppover)

Det er begrenset med data på sikkerhet og effekt av retigabin hos pasienter 65 år og eldre. En reduksjon av start- og vedlikeholdsdosen av Trobalt anbefales hos eldre pasienter. Total daglig startdose er 150 mg/dag, og under titreringsfasen skal total daglig dose maksimalt økes med 150 mg

hver uke, i henhold til individuell respons og tolerabilitet. Høyere doser enn 900 mg/dag anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Retigabin og dens metabolitter elimineres primært ved renal ekskresjon.

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min, se pkt. 5.2).

En reduksjon på 50 % av start- og vedlikeholdsdose av Trobalt anbefales hos pasienter med moderat eller betydelig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/minutt, se pkt. 5.2). Total daglig startdose er 150 mg, og det anbefales at total daglig dose i opptitreringsfasen økes med 50 mg ukentlig, opptil maksimalt 600 mg/dag.

For pasienter med terminal nyresvikt og som får hemodialyse, bør de tre daglige dosene tas som normalt på dialysedagen. En enkel supplerende dose er i tillegg anbefalt umiddelbart etter hemodialysen. Dersom gjennombruddsanfall forekommer mot slutten av dialysen, kan en ytterligere tilleggsdose vurderes ved oppstart av neste dialysebehandling.

Nedsatt leverfunksjon

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5-6, se pkt. 5.2).

En reduksjon på 50 % av start- og vedlikeholdsdose av Trobalt er anbefalt hos pasienter med moderat eller betydelig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 7 , se pkt. 5.2). Total daglig startdose er 150 mg, og det anbefales at total daglig dose i opptitreringsfasen økes med 50 mg ukentlig, opptil maksimalt 600 mg/dag.

Pediatrisk populasjon (alder under 18 år)

Sikkerhet og effekt av retigabin hos barn og unge under 18 år er foreløpig ikke fastslått (se pkt. 5.2). Nåværende tilgjengelige farmakokinetiske data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen anbefalinger om dosering kan gis.

Administrasjonsmåte

Trobalt er til oral bruk. Tablettene må tas som tre separate doser hver dag. Tablettene skal svelges hele, og må ikke tygges, knuses eller deles.

Trobalt kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3. Kontraindikasjoner

Hypersensitivitet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene som er listet opp i pkt. 6.1.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Øyesykdommer

Pigmentforandringer (misfarging) av okulært vev, inkludert retina, har blitt rapportert i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har noen ganger, men ikke alltid, forekommet samtidig med pigmentforandringer av hud, lepper og negler (se avsnittet under og pkt. 4.8). Reversibilitet av retinal

pigmentering etter seponering av retigabin har blitt rapportert hos enkelte personer. Langtidsprognosen av disse funnene er per i dag ukjent, men noen av rapportene har blitt assosiert med nedsatt syn.

I tillegg har også en tydelig form av makulær abnormalitet med trekk av vitelliform makulær dystrofi (se pkt. 4.8) blitt identifisert, i de fleste tilfeller diagnostisert med optisk koherens-tomografi (OCT). Progresjonsraten på vitelliform makulær dystrofi og dens påvirkning på retinal og makulær funksjon og syn er uklar. Synsforstyrrelser (feltinnsnevring, tap av sentral følsomhet og redusert skarpsyn) har blitt rapportert.

Alle pasienter bør gjennomføre en omfattende oftamologisk undersøkelse ved behandlingsstart og minst hver 6. måned som skal inkludere skarpsyn, undersøkelse med spaltelampe, dilatert fotografering og makulær OCT. Dersom retinal pigmentering endres, vitelliform makulær dystrofi eller synsendringer påvises, skal behandling med Trobalt kun fortsette etter nøye revurdering av nytte/risiko-balansen. Behandlingen med Trobalt bør avsluttes såfremt det ikke fins alternative behandlings muligheter. Dersom behandling fortsetter, skal pasienten monitoreres ofte.

Hudsykdommer

Pigmentforandringer (misfarging) av hud, lepper eller negler har blitt rapportert i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har noen ganger, men ikke alltid, forekommet samtidig med pigmentforandringer i okulært vev (se avsnittet over og pkt. 4.8). Behandling med Trobalt skal kun fortsette etter nøye revurdering av nytte/risiko-balansen hos pasienter som utvikler disse forandringene.

Urinretensjon

Urinretensjon, dysuri og urinhesitasjon ble rapportert i kontrollerte kliniske studier med retigabin, vanligvis innen de første 8 ukene av behandlingen (se pkt. 4.8). Trobalt må brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for urinretensjon, og det anbefales at pasienter informeres om risiko for slike potensielle effekter.

QT-intervall

En studie av hjertets ledningsevne hos friske personer viste at retigabin titrert opp til 1200 mg/dag ga en QT-forlengende effekt. En gjennomsnittlig økning i individuelt korrigert QT-intervall (QTcI) på opptil 6,7 ms (øvre verdi var 12,6 ms i et 95 % ensidig konfidensintervall) ble observert innen 3 timer etter dosering. Forsiktighet skal utvises når Trobalt forskrives med legemidler som er kjent for å kunne øke QT-intervallet og hos pasienter med kjent forlenget QT-intervall, kongestiv hjertesvikt, ventrikulær hypertensjon, hypokalemi eller hypomagnesemi, og ved oppstart av behandling hos pasienter på 65 år eller oppover.

Hos disse pasientene er det anbefalt at det tas et elektrokardiogram (EKG) før oppstart av behandling med Trobalt, og hos pasienter med korrigert QT intervall > 440 ms før behandlingsstart bør et EKG tas når vedlikeholdsdosen er oppnådd.

Psykiske lidelser

Tilstand av forvirring, psykotisk lidelse og hallusinasjoner ble rapportert i kontrollerte kliniske studier med retigabin (se pkt. 4.8). Disse effektene forekom vanligvis innen de første åtte ukene av behandlingen, og førte ofte til behandlingseponering hos berørte pasienter. Det anbefales at pasienter informeres om risiko for slike potensielle effekter.

Selvmondsrisiko

Selv mordstanker og suicidal atferd har blitt rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptika ved flere indikasjoner. En metaanalyse av randomiserte placebo-kontrollerte studier med antiepileptika har også vist en svak økning i risiko for selv mordstanker og suicidal atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data ekskluderer ikke sannsynligheten for økt risiko også med retigabin.

Pasienter skal derfor overvåkes for tegn til selv mordstanker og suicidal atferd, og passende behandling vurderes. Pasienter (og pårørende) skal oppfordres til å oppsøke medisinske råd ved tegn på selv mordstanker eller suicidal atferd.

Eldre (65 år og oppover)

Eldre pasienter kan ha større risiko for sentralnervøse effekter, urinretensjon og atrieflimmer. Trobalt må brukes med forsiktighet hos denne populasjonen og en redusert start- og vedlikeholdsdose anbefales (se pkt. 4.2 og 5.2)

Seponeringsanfall

Trobalt må seponeres gradvis for å minimere risikoen for "rebound" anfall. Det anbefales at dosen av Trobalt reduseres gradvis over en periode på minst 3 uker, med mindre sikkerhetsmessige hensyn nødvendiggjør en brå seponering (se pkt. 4.2).

Laboratorietester

Det er påvist at retigabin interfererer med kliniske laboratorieanalyser av bilirubin i både serum og urin, og kan gi falske forhøyede verdier.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne

Andre antiepileptika

In vitro-data indikerte lav potensial for interaksjon med andre antiepileptika (se pkt. 5.2). Legemidlets interaksjonspotensiale ble derfor evaluert basert på en sammenslått analyse av flere kliniske studier. Selv om dette ikke kan betraktes som like robust som enkeltstående kliniske interaksjonsstudier, støtter resultatene *in vitro* data.

Basert på disse sammenslåtte dataene, ga retigabin ingen klinisk signifikant effekt på minimal (trough) plasmakonsentrasjon av følgende antiepileptika:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin, pregabalin, topiramat, valproat og zonisamid

Basert på sammenslåtte data hadde heller ingen av følgende antiepileptika noen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken av retigabin:

- lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramat, valproat

Denne analysen viste også at induktorer (fenytoin, karbamazepin og fenobarbital) ikke ga noen klinisk signifikant effekt på clearance av retigabin.

Steady-state data fra et begrenset antall pasienter i mindre fase II studier indikerte imidlertid at:

- fenytoin kan redusere systemisk eksponering for retigabin med 35 %
- karbamazepin kan redusere systemisk eksponering for retigabin med 33 %

Interaksjon med digoksin

Data fra en *in vitro*-studie viste at N-acetyl metabolitten av retigabin (NAMR) hemmet P-glykoprotein-mediert transport av digoksin på en konsentrasjonsavhengig måte.

Basert på en studie utført på friske frivillige, resulterte terapeutisk dosering av retigabin (600-1200 mg/dag) i en liten (8-18 %) økning av digoksin AUC etter oral administrasjon av en enkeltdose digoksin. Økningen syntes ikke å være avhengig av retigabin-dosen, og anses ikke som klinisk relevant. Det var ingen betydelig forandring i digoksin C_{max}. Dosejustering av digoksin er ikke nødvendig.

Interaksjon med anestetika

Trobalt kan øke varigheten av anestesi induisert av enkelte anestetika (f.eks. tiopentalnatrium, se pkt. 5.1).

Interaksjon med alkohol

Samtidig administrasjon av etanol (1,0 g/kg) og retigabin (200 mg) resulterte i økt påklesyn hos friske frivillige. Det anbefales at pasienter informeres om mulig synspåvirkning dersom de tar Trobalt sammen med alkohol.

Perorale antikonseptiva

Det var ingen klinisk signifikant effekt av retigabin på farmakokinetikken til østrogen- (etinylostradiol) eller progesteron- (noretindron) komponentene i en p-pille ved retigabin-doser på opptil 750 mg/dag. Det var i tillegg ingen klinisk signifikant effekt av lavdose kombinasjons-p-pille på farmakokinetikken til retigabin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til antiepileptika generelt

Spesialistråd bør gis til kvinner i fertil alder. Behovet for behandling med antiepileptika bør vurderes når en kvinne planlegger å bli gravid. Plutselig seponering av antiepileptika bør unngås hos kvinner behandlet for epilepsi, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan ha alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet.

Risikoen for medfødte misdannelser er økt med en faktor på 2-3 hos barn der mor er behandlet med antiepileptika, sammenliknet med forventet insidens i den generelle befolkningen på ca. 3 %. De hyppigst rapporterte defektene er leppespalte, kardiovaskulære misdannelser og nerverørsdefekter. Polyterapi med antiepileptika er assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, og monoterapi skal derfor tilstrebes hvis mulig.

Risiko relatert til Trobalt

Det er ikke tilgjengelige data fra bruk av retigabin hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelig med hensyn til reproduksjonstoksisitet, fordi plasmanivåene oppnådd i disse studiene var lavere enn nivåene oppnådd hos mennesker ved anbefalt dosering (se pkt. 5.3). I en studie av utviklingen hos rotter, når mordyret er behandlet med retigabin under drektighetstiden, ble det sett en forsinket utvikling av "auditory startle response" hos avkom (se pkt. 5.3). Den kliniske betydningen av dette er ikke kjent.

Trobalt anbefales ikke under graviditet, eller hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt retigabin utskilles i morsmelk. Dyrestudier har vist utskillelse av retigabin og/eller metabolitter i morsmelk. Tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Trobalt skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det var ingen behandlingsrelaterte effekter av retigabin på fertilitet i dyrestudier. De oppnådde plasmaverdiene i disse studiene var imidlertid lavere enn verdiene som oppnås hos mennesker ved anbefalte doseringer (se pkt. 5.3).

Effektene av retigabin på fertilitet hos mennesker er ikke fastslått.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger som svimmelhet, somnolens, diplopi og tåkesyn ble rapportert i kontrollerte kliniske studier, særlig under titrering (se pkt. 4.8). Det anbefales at pasienter informeres om risiko for slike bivirkninger både ved oppstart av behandling og ved doseøkning, og at de anbefales å ikke kjøre eller betjene maskiner inntil de er kjent med hvordan de påvirkes av Trobalt.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Basert på sammenslåtte sikkerhetsdata fra tre multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier, var bivirkningene generelt lette til moderate i intensitet, og ble som oftest rapportert i løpet av de første 8 behandlingsukene. Det var en tydelig doserelasjon for svimmelhet, somnolens, forvirring, afasi, koordinasjonsvansker, tremor, balanseforstyrrelser, nedsatt hukommelse, gangproblemer, slørete syn og obstipasjon.

De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til seponering, var svimmelhet, somnolens, fatigue og forvirring.

Bivirkningstabell

Følgende frekvensinndeling er brukt for klassifisering av bivirkninger:

Svært vanlige:	$\geq 1/10$
Vanlige:	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige:	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjeldne:	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
Svært sjeldne:	$< 1/10\ 000$

Innenfor hver frekvensinndeling er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad

Organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Vektøkning Økt appetitt	
Psykiatriske lidelser		Forvirring Psykotiske lidelser Hallusinasjoner Desorientering	

Organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
		Angst	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Somnolens	Amnesi Afasi Koordinasjonsforstyrrelser Vertigo Parestesier Tremor Balanseforstyrrelser Svekket hukommelse Dysfasi Dysartri Oppmerksomhetsproblemer Gangforstyrrelser Myokloni	Hypokinesi
Øyesykdommer	Pigmentforandring (misfarging) av okulært vev, inkludert retina, har blitt observert etter flere års behandling. Noen av disse rapportene har blitt assosiert med nedsatt syn	Diplopi Uklart syn Ervervet vitelliform makulær dystrofi	
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme Obstipasjon Dyspepsi Munntørhet	Dysfagi
Sykdommer i lever og galleveier		Økte leverfunksjonsverdier	
Hud- og underhudssykdommer	Blått misfarging av negler, lepper og/eller hud har blitt observert, vanligvis ved høyere doser og etter flere års behandling		Hudutslett Hyperhidrose
Sykdommer i nyre- og urinveier		Dysuri Urinhesitasjon Hematuri (blod i urin) Kromaturi	Urinretensjon Nefrolitiasis
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Asteni Malaise Perifert ødem	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger relatert til dysfunksjon av urinblære, inkludert urinretensjon, var rapportert hos 5 % av pasientene behandlet med retigabin i de sammenslåtte sikkerhetsdataene (se pkt. 4.4). De fleste bivirkningene forekom i løpet av de første 8 ukene av behandlingen, og det var ingen tydelig dose/respons-sammenheng.

I følge pasientene i de sammenslåtte dataene, ble forvirring rapportert hos 9 % av pasientene, hallusinasjoner hos 2 % av pasientene og psykotiske lidelser hos 1 % av pasientene behandlet med retigabin (se pkt. 4.4). De fleste bivirkningene forekom i løpet av de første 8 ukene av behandlingen, og kun for forvirring ble det observert en tydelig relasjon til dose.

Bivirkningsdata fra forsøkspersoner viste forekomst av hendelser som misfarging av negler, lepper, hud og/eller slimhinner med eksponering på 3,6 % per pasient år. Samlede forekomster av en hendelse etter 1 år, 2 år, 3 år, 4 år og 5 års eksponering er omtrent 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % og 16,7 %.

Omtrent 30-40 % av forsøkspersoner som ble behandlet med retigabin og gjennomførte en hud og/eller øyeundersøkelse hadde funn av misfarging av negler, lepper, hud og/eller slimhinner eller ikke-retinal okulær pigmentering, og omtrent 15-30 % av forsøkspersoner som ble behandlet med retigabin og gjennomførte en øyeundersøkelse hadde funn av retinal pigmentering. I tillegg har tilfeller av ervervet vitelliform makulær dystrofi-type blitt identifisert, både i kliniske studier og som spontanrapporter.

Data fra eldre pasienter indikerer at de mer sannsynlig kan oppleve visse sentralnervøse effekter, inkludert somnolens, amnesi, koordinasjonsforstyrrelser, vertigo, tremor, balanseforstyrrelser, svekket hukommelse og gangforstyrrelser.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Det er begrenset erfaring med overdoser av retigabin.

Overdoser av retigabin på over 2500 mg/dag ble rapportert under kliniske studier. I tillegg til bivirkningene observert ved terapeutiske doser, medførte en overdose retigabin også symptomer som agitasjon, aggressiv oppførsel og irritabilitet. Det var ikke rapportert om sekveler.

I en studie med friske frivillige forekom hjertearytmier (hjertestans/asystole eller ventrikulær takykardi) hos to personer innen 3 timer etter inntak av en enkeltdose retigabin på 900 mg. Arytmiene gikk spontant over, og begge personene kom seg igjen uten sekveler.

Håndtering

Ved overdose anbefales det at pasienten gis egnet behandling som klinisk indisert, inkludert elektrokardiogram-monitorering(EKG). Videre behandling bør være som anbefalt av Giftinformasjonen (tlf.: 22 59 00 13).

Hemodialyse har vist å redusere plasmakonsentrasjonen av retigabin og NAMR med ca. 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC kode: N03AX21

Virkningsmekanisme

Kaliumkanaler er en av de spenningsstyrte ionekanaler som finnes i nerveceller, og disse er avgjørende for nevronaktivitet. *In vitro* studier indikerer at retigabin primært virker via åpning av nevronenes kaliumkanaler (KCNQ2 [Kv7.2] og KCNQ3 [Kv7.3]). Dette stabiliserer hvilemembranpotensialet og kontrollerer nevronenes elektriske eksitabilitet under terskelnivå, og forebygger dermed fyringen av epileptiforme aksjonspotensialer. Mutasjoner i KCNQ-kanaler er underliggende årsak til flere humane arvelige sykdommer, inkludert epilepsi (KCNQ2 og 3). Virkningen av retigabin på kaliumkanaler er godt dokumentert, men det kan likevel være flere ikke-klarlagte mekanismer som bidrar til den antiepileptiske effekten av retigabin.

I en rekke anfallsmodeller økte retigabin grenseverdien for induksjon av anfall fremkalt av maksimal elektrosjokk, pentylentetrazol, pikrotoksin og N-metyl-D-aspartat (NMDA). Retigabin utviste også inhibitoriske egenskaper i flere fyringsmodeller, f.eks. ved fullt utviklet kindling, og i enkelte tilfeller under utvikling av kindling. I tillegg forhindret retigabin effektivt status epilepticus-anfall hos gnagere med koboltinduserte epileptogene lesjoner, og hemmet toniske ekstensor-anfall hos genetisk disponerte mus. Det er imidlertid ikke kjent hvor relevante disse modellene er for klinisk epilepsi.

Farmakodynamisk effekt

Hos rotter forlenget retigabin søvntid induert av både tiopentalnatrium og propofol fra henholdsvis omtrent 4 minutter til 53 minutter og omtrent 8 minutter til 12 minutter. Det ble ikke sett effekter på søvntid induert av halotan eller metohexitalnatrium. Retigabin kan øke varigheten av anestesi induert av enkelte anestetika (for eksempel tiopentalnatrium).

Klinisk effekt av tilleggsbehandling med retigabin ved partielle anfall

Tre multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med totalt 1239 voksne pasienter er utført for å vurdere effekten av retigabin som tilleggsbehandling av partiell epilepsi, med eller uten sekundær generalisering. Alle inkluderte pasienter skulle ha hatt anfall som var utilstrekkelig kontrollert med 1 til 3 antiepileptika i kombinasjon, og flere enn 75 % av alle pasientene stod på ≥ 2 antiepileptika samtidig. På tvers av studiene hadde pasientene gjennomsnittlig hatt epilepsi i 22 år, og baseline median anfallsfrekvens var på 8 til 12 per 28 dager. Pasientene ble randomisert til placebo eller 600 mg, 900 mg eller 1200 mg retigabin per dag (se tabell 1). De måtte ha ≥ 4 partielle anfall per 28 dager i løpet av baselineperioden på 8 uker. Pasientene kunne heller ikke være anfallsfrie i ≥ 21 dager. Varigheten av vedlikeholdsperioden var 8 eller 12 uker.

De primære effektendepunktene var:

- prosent endring i 28-dagers total partiell anfallsfrekvens fra baseline til dobbeltblind periode (titrerings- og vedlikeholdsfase sammenlagt) i alle tre studier
- responderate (definert som den prosentandelen av pasientene med en ≥ 50 % reduksjon i 28-dagers total partiell anfallsfrekvens) fra baseline til vedlikeholdsfase (kun studie 301 og 302).

Retigabin var effektiv som tilleggsbehandling hos voksne med partielle epileptiske anfall i tre kliniske studier (tabell 1). Retigabin var statistisk signifikant bedre enn placebo ved 600 mg (én studie), 900 mg/dag (to studier) og 1200 mg/dag (to studier).

Studiene var ikke designet for å evaluere spesielle kombinasjoner av ulike antiepileptika. Effekt og sikkerhet av retigabin i kombinasjon med antiepileptika som ikke vanligvis ble brukt som grunnbehandling i kliniske studier, inkludert levetiracetam, er derfor ikke tydelig fastslått.

Tabell 1. Sammendrag av prosentvise endringer i 28-dagers total partiell anfallsfrekvens og responderrate.

Studie (n=populasjon i dobbeltblind fase; n=populasjon i vedlikeholdsfasen)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1200 mg/dag
Studie 205 (n=396; n=303)				
Prosentvis endring i total partiell anfallsfrekvens (median)	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Responderrate (sekundært endepunkt)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305; n=256)				
Prosentvis endring i total partiell anfallsfrekvens (median)	-18 %	~	~	-44 %*
Responderrate	23 %		~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Prosentvis endring i total partiell anfallsfrekvens (median)	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Responderrate	29 %	39 %*	47 %*	~

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

~ Dosering ikke studert

Åpne forlengelsesstudier av de tre placebo-kontrollerte studiene viste at effektene vedvarte og ble opprettholdt i en evalueringsperiode på minst 12 måneder (365 pasienter).

Pediatrisk populasjon

De Europeiske legemiddelmyndigheter har frafalt krav om innsendelse av resultater fra studier med Trobalt hos pediatriske pasienter i alderen 0 til under 2 år med Lennox-Gastaut syndrom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

De Europeiske legemiddelmyndigheter har utsatt krav om innsendelse av resultater fra studier med Trobalt hos pediatriske pasienter i alderen fra 2 år til under 18 år med Lennox-Gastaut syndrom, og hos pediatriske pasienter i alderen fra 0 til under 18 år med partielle anfall (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Retigabin absorberes raskt både etter enkeltdosering og gjentakende doseringer. Median t_{max} er vanligvis mellom 0,5 til 2 timer. Absolutt oral biotilgjengelighet av retigabin i forhold til intravenøs dosering er omtrent 60 %.

Inntak av retigabin med et fettriikt måltid endret ikke total absorpsjonsgrad av retigabin, men mat reduserte inter-individuell variabilitet for C_{max} (23 %) sammenliknet med fastende tilstand (41 %), og

førte til en økning i $C_{\max}$ (38 %). Effekten av mat på $C_{\max}$ under vanlige kliniske forhold forventes ikke å være av klinisk betydning. Trobalt kan derfor tas med eller uten mat.

Distribusjon

Retigabin har en plasmaproteinbindingsgrad på ca. 80 % ved konsentrasjoner fra 0,1 til 2 mikrog/ml. Distribusjonsvolum ved steady state er 2 til 3 l/kg etter intravenøs dosering.

Biotransformasjon

Retigabin metaboliseres i utstrakt grad hos mennesker. En betydelig andel av retigabin-dosen omdannes til inaktive N-glukuronider. Retigabin metaboliseres også til en N-acetyl metabolitt (NAMR), som igjen glukuronideres. NAMR har antiepileptisk aktivitet, men er mindre potent enn retigabin i dyremodeller med induserte anfall.

Det er ingen evidens for en hepatisk oksidativ metabolisme av retigabin eller NAMR via cytokrom P450-enzym. Det antas derfor at samtidig administrering med inhibitorer eller induktorer av cytokrom P450-enzym ikke vil påvirke farmakokinetikken til retigabin eller NAMR.

In vitro-studier med humane levermikrosomer viste at retigabin har lite eller intet potensiale til å hemme de viktigste cytokrom P450 isoenzymene (inkludert CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 og CYP 3A4/5). I tillegg induserte verken retigabin eller NAMR CYP1A2 eller CYP3A4/5 i primære hepatocytter fra menneske. Det er derfor ikke sannsynlig at retigabin vil påvirke farmakokinetikken til substrater for de viktigste cytokrom P450 isoenzymene gjennom inhiberende eller induserende mekanismer.

Eliminasjon

Eliminasjon av retigabin foregår ved en kombinasjon av hepatisk metabolisme og renal ekskresjon. Totalt gjenfinnes omtrent 84 % av dosen i urin, inkludert N-acetyl-metabolitten (18 %), N-glukuronider av både modersubstansen og N-acetyl-metabolitten (24 %), eller modersubstansen (36 %). Kun 14 % av retigabin utskilles i feces. Retigabin har en halveringstid i plasma på omtrent 6 til 10 timer. Total clearance av retigabin fra plasma etter intravenøs administrering er normalt 0,4 til 0,6 l/t/kg.

Linearitet

Farmakokinetikken til retigabin er hovedsakelig lineær ved enkeltdoseringer fra 25 til 600 mg hos friske frivillige, og opptil 1200 mg daglig hos pasienter med epilepsi. Det ble ikke sett uventet akkumulering etter gjentatt administrering.

Spesielle pasientpopulasjoner/grupper

Nedsatt nyrefunksjon

I en enkeltdosestudie ble AUC for retigabin økt med omtrent 30 % hos frivillige med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 mL/min) og med omtrent 100 % hos frivillige med moderat til betydelig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 mL/min), sett i forhold til friske frivillige. Endring i Trobalt dosering anbefales hos pasienter med moderat til betydelig nedsatt nyrefunksjon, mens det ikke er anbefalt å endre dosen hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

I en enkeltdosestudie med friske frivillige og personer med terminal nyresvikt (end stage renal disease) økte retigabins AUC med omtrent 100 % hos personene med terminal nyresvikt i forhold til friske frivillige.

I en annen enkeltdosestudie på personer med terminal nyresvikt under kronisk hemodialysebehandling (n=8), resulterte oppstart av dialyse 4 timer etter en enkeltdose retigabin (100 mg) i en median reduksjon av retigabin plasmakonsentrasjon på 52 % fra dialyse-start til -slutt. Den prosentvise reduksjonen i plasmakonsentrasjonen i løpet av dialysen varierte fra 34 % til 60 %, med unntak av én pasient som hadde en reduksjon på 17 %.

Nedsatt leverfunksjon

I en enkeltdosestudie ble det ikke sett noen klinisk signifikante effekter på retigabins AUC hos frivillige med lett nedsatt nyrefunksjon (Child-Pugh score 5 - 6). Retigabins AUC økte med omtrent 50 % hos frivillige med moderat nedsatt nyrefunksjon (Child-Pugh score 7 - 9), og med omtrent 100 % hos frivillige med betydelig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score > 9), sett i forhold til friske frivillige. Endring i Trobalt dosering anbefales hos pasienter med moderat eller betydelig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)

Kroppsvekt

En farmakokinetisk analyse viste at clearance av retigabin økte med økende kroppsoverflate. Økningen antas imidlertid ikke å være av klinisk betydning, og siden retigabin titrerer i henhold til den individuelle pasientens respons og tolerabilitet, er ikke dosejustering basert på kroppsvekt nødvendig.

Eldre (65 år og eldre)

I en enkeltdosestudie ble retigabin eliminert langsommere hos eldre friske frivillige (66-82 år) i forhold til unge voksne friske frivillige. Dette resulterte i en høyere AUC (omtrent 40-50 %) og lengre terminal halveringstid (30 %) (se pkt. 4.2).

Kjønn

Resultater fra en enkeltdosestudie med unge voksne friske frivillige viste at C_{max} for retigabin var omtrent 65 % høyere hos kvinner enn menn, og hos eldre friske frivillige (66-82 år), var C_{max} for retigabin omtrent 75 % høyere hos kvinner sammenliknet med menn. Når C_{max} ble justert for vekt, var verdiene omtrent 30 % høyere hos unge kvinner sammenliknet med menn, og 40 % høyere hos eldre kvinner sammenliknet med menn. Det var ingen åpenbare forskjeller i vektjustert clearance, og siden retigabin titrerer i henhold til individuell respons og tolerabilitet, er ikke dosejustering basert på kjønn nødvendig.

Rase

En post-hoc analyse på tvers av flere studier med friske frivillige viste en reduksjon i clearance av retigabin på 20 % hos svarte friske frivillige i forhold til kaukasiske friske frivillige. Denne effekten antas imidlertid ikke å være klinisk signifikant, og dosejustering av Trobalt er derfor ikke anbefalt.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til retigabin hos barn under 12 år er ikke undersøkt.

I en åpen, flerdose-studie hvor det ble sett på farmakokinetisk sikkerhet og tolerabilitet hos 5 pasienter i alderen 12 til 18 år med partiell epilepsi, ble det konstatert at farmakokinetikken til retigabin hos ungdom var i samsvar med farmakokinetikken til retigabin hos voksne. Effekten og sikkerheten av retigabin hos ungdom har imidlertid ikke blitt fastslått.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den maksimale dosen gitt ved gjentatt dosering i toksisitetsstudier ble begrenset av svært uttalt farmakologisk effekt av retigabin (inkludert ataksi, hypokinesi og tremor). Ved nivåer hvor effekt ikke ble observert, var dyrets eksponering i disse studiene generelt lavere enn det som ble oppnådd hos mennesker ved anbefalte kliniske doser.

Distensjon av galleblæren ble sett i studier med hunder, men det var ingen evidens for kolestase eller andre tegn på galleblæredysfunksjon, og volumet av utskilt galle var uforandret. Distensjon av

galleblæren hos hund resulterte i fokal kompresjon av lever. Det ble ikke sett kliniske tegn til galleblæredysfunksjon.

Ikkkelkliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av potensiell gentoksisitet eller karsinogenitet.

Reproduksjonstoksisitet

Retigabin hadde ingen effekt på fertilitet eller generell reproduksjonsevne.

Retigabin og/eller dets metabolitter krysset placenta hos rotter og ga tilsvarende konsentrasjoner i vev hos mor og foster.

Det var ingen evidens for teratogenitet etter administrasjon av retigabin til drektige dyr i løpet av perioden med organogenese. I en studie av peri- og postnatal utvikling hos rotter, ble retigabin assosiert med økt perinatal mortalitet etter administrasjon under drektighet. I tillegg var det en forsinket utvikling av "auditory startle response". Disse funnene var fremtredende ved en eksponering som var lavere enn eksponeringen oppnådd med klinisk anbefalte doser, og var forbundet med maternal toksisitet (inkludert ataksi, hypokinesi, tremor og redusert vektøkning). Maternal toksisitet interfererte med ytterligere doseøkninger, slik at estimering av sikkerhetsmargin ved klinisk praksis vil være vanskeligere.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium
Hypromellose
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose

Filmdrasjering

300 mg tabletter:
Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Talkum (E553b)
Indigokarmin (E132)
Gult jernoksid (E172)
Lecitin (soya)
Xantangummi

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser .

6.5 Emballasje (type og innhold)

300 mg tabletter:

Ugjennomsiktig blister av PVC-PVDC-aluminium. Pakning inneholdende 84 filmdrasjerte tabletter; multipakning inneholdende 168 (2 x 84) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.03.2011
Dato for siste fornyelse: 14.01.2016

10. OPPDATERINGS DATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trobalt 400 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVANTITATIV OG KVALITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg retigabin

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjerte tabletter.

Lilla, avlang, filmdrasjert tablett på 8,1 mm x 18 mm, merket "RTG-400" på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Trobalt er indisert som tilleggsbehandling av legemiddelfølsomt partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering hos voksne fra 18 år, hvor andre egnete kombinasjoner med andre legemidler ikke har hatt tilfredsstillende effekt, eller ikke har blitt tolerert.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Trobalt må titreres i henhold til individuell respons for å optimalisere forholdet mellom effekt og tolerabilitet.

Maksimal total daglig startdose er 300 mg (100 mg tre ganger daglig). Deretter økes total daglig dose med maksimalt 150 mg ukentlig, i henhold til individuell respons og tolerabilitet. En effektiv vedlikeholdsdose forventes å være på mellom 600 mg/dag og 1200 mg/dag.

Maksimal total vedlikeholdsdose er 1200 mg/dag. Sikkerhet og effekt av doser høyere enn 1200 mg/dag er ikke fastslått.

Dersom en pasient glemmer én eller flere doser, anbefales det at de tar én enkeltdose så snart de kommer på det.

Etter å ha tatt én glemt dose, bør det gå minst 3 timer før neste dose tas, og deretter skal normal doseringsrutine gjenopptas.

Ved seponering av Trobalt må dosen reduseres gradvis over en periode på minst 3 uker (se pkt. 4.4).

Eldre (65 år og oppover)

Det er begrenset med data på sikkerhet og effekt av retigabin hos pasienter 65 år og eldre. En reduksjon av start- og vedlikeholdsdosen av Trobalt anbefales hos eldre pasienter. Total daglig

startdose er 150 mg/dag, og under titreringsfasen skal total daglig dose maksimalt økes med 150 mg hver uke, i henhold til individuell respons og tolerabilitet. Høyere doser enn 900 mg/dag anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Retigabin og dens metabolitter elimineres primært ved renal ekskresjon.

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min, se pkt. 5.2).

En reduksjon på 50 % av start- og vedlikeholdsdose av Trobalt anbefales hos pasienter med moderat eller betydelig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/minutt, se pkt. 5.2). Total daglig startdose er 150 mg, og det anbefales at total daglig dose i opptitreringsfasen økes med 50 mg ukentlig, opptil maksimalt 600 mg/dag.

For pasienter med terminal nyresvikt og som får hemodialyse, bør de tre daglige dosene tas som normalt på dialysedagen. En enkel supplerende dose er i tillegg anbefalt umiddelbart etter hemodialysen. Dersom gjennombruddsanfall forekommer mot slutten av dialysen, kan en ytterligere tilleggsdose vurderes ved oppstart av neste dialysebehandling.

Nedsatt leverfunksjon

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5-6, se pkt. 5.2).

En reduksjon på 50 % av start- og vedlikeholdsdose av Trobalt er anbefalt hos pasienter med moderat eller betydelig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 7 , se pkt. 5.2). Total daglig startdose er 150 mg, og det anbefales at total daglig dose i opptitreringsfasen økes med 50 mg ukentlig, opptil maksimalt 600 mg/dag.

Pediatrisk populasjon (alder under 18 år)

Sikkerhet og effekt av retigabin hos barn og unge under 18 år er foreløpig ikke fastslått (se pkt. 5.2). Nåværende tilgjengelige farmakokinetiske data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen anbefalinger om dosering kan gis.

Administrasjonsmåte

Trobalt er til oral bruk. Tablettene må tas som tre separate doser hver dag. Tablettene skal svelges hele, og må ikke tygges, knuses eller deles.

Trobalt kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3. Kontraindikasjoner

Hypersensitivitet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene som er listet opp i pkt. 6.1.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Øyesykdommer

Pigmentforandringer (misfarging) av okulært vev, inkludert retina, har blitt rapportert i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har noen ganger, men ikke alltid, forekommet samtidig med pigmentforandringer av hud, lepper og negler (se avsnittet under og pkt. 4.8). Reversibilitet av retinal

pigmentering etter seponering av retigabin har blitt rapportert hos enkelte personer. Langtidsprognosen av disse funnene er per i dag ukjent, men noen av rapportene har blitt assosiert med nedsatt syn.

I tillegg har også en tydelig form av makulær abnormalitet med trekk av vitelliform makulær dystrofi (se pkt. 4.8) blitt identifisert, i de fleste tilfeller diagnostisert med optisk koherens-tomografi (OCT). Progresjonsraten på vitelliform makulær dystrofi og dens påvirkning på retinal og makulær funksjon og syn er uklar. Synsforstyrrelser (feltinnsnevring, tap av sentral følsomhet og redusert skarpsyn) har blitt rapportert.

Alle pasienter bør gjennomføre en omfattende oftamologisk undersøkelse ved behandlingsstart og minst hver 6. måned som skal inkludere skarpsyn, undersøkelse med spaltelampe, dilatert fundusfotografering og makulær OCT. Dersom retinal pigmentering endres, vitelliform makulær dystrofi eller synsendringer påvises, skal behandling med Trobalt kun fortsette etter nøye revurdering av nytte/risiko-balansen. Behandlingen med Trobalt bør avsluttes såfremt det ikke fins alternative behandlings muligheter. Dersom behandling fortsetter, skal pasienten monitoreres oftere.

Hudsykdommer

Pigmentforandringer (misfarging) av hud, lepper eller negler har blitt rapportert i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har noen ganger, men ikke alltid, forekommet samtidig med pigmentforandringer i okulært vev (se avsnittet over og pkt. 4.8). Behandling med Trobalt skal kun fortsette etter nøye revurdering av nytte/risiko-balansen hos pasienter som utvikler disse forandringene.

Urinretensjon

Urinretensjon, dysuri og urinhesitasjon ble rapportert i kontrollerte kliniske studier med retigabin, vanligvis innen de første 8 ukene av behandlingen (se pkt. 4.8). Trobalt må brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for urinretensjon, og det anbefales at pasienter informeres om risiko for slike potensielle effekter.

QT-intervall

En studie av hjertets ledningsevne hos friske personer viste at retigabin titrert opp til 1200 mg/dag ga en QT-forlengende effekt. En gjennomsnittlig økning i individuelt korrigert QT-intervall (QTcI) på opptil 6,7 ms (øvre verdi var 12,6 ms i et 95 % ensidig konfidensintervall) ble observert innen 3 timer etter dosering. Forsiktighet skal utvises når Trobalt forskrives med legemidler som er kjent for å kunne øke QT-intervallet og hos pasienter med kjent forlenget QT-intervall, kongestiv hjertesvikt, ventrikulær hypertensjon, hypokalemi eller hypomagnesemi, og ved oppstart av behandling hos pasienter på 65 år eller oppover.

Hos disse pasientene er det anbefalt at det tas et elektrokardiogram (EKG) før oppstart av behandling med Trobalt, og hos pasienter med korrigert QT intervall > 440 ms før behandlingsstart bør et EKG tas når vedlikeholdsdosen er oppnådd.

Psykiske lidelser

Tilstand av forvirring, psykotisk lidelse og hallusinasjoner ble rapportert i kontrollerte kliniske studier med retigabin (se pkt. 4.8). Disse effektene forekom vanligvis innen de første åtte ukene av behandlingen, og førte ofte til behandlingseponering hos berørte pasienter. Det anbefales at pasienter informeres om risiko for slike potensielle effekter.

Selvmondsrisiko

Selv mordstanker og suicidal atferd har blitt rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptika ved flere indikasjoner. En metaanalyse av randomiserte placebo-kontrollerte studier med antiepileptika har også vist en svak økning i risiko for selv mordstanker og suicidal atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data ekskluderer ikke sannsynligheten for økt risiko også med retigabin.

Pasienter skal derfor overvåkes for tegn til selv mordstanker og suicidal atferd, og passende behandling vurderes. Pasienter (og pårørende) skal oppfordres til å oppsøke medisinske råd ved tegn på selv mordstanker eller suicidal atferd.

Eldre (65 år og oppover)

Eldre pasienter kan ha større risiko for sentralnervøse effekter, urinretensjon og atrieflimmer. Trobalt må brukes med forsiktighet hos denne populasjonen og en redusert start- og vedlikeholdsdose anbefales (se pkt. 4.2 og 5.2)

Seponeringsanfall

Trobalt må seponeres gradvis for å minimere risikoen for "rebound" anfall. Det anbefales at dosen av Trobalt reduseres gradvis over en periode på minst 3 uker, med mindre sikkerhetsmessige hensyn nødvendiggjør en brå seponering (se pkt. 4.2).

Laboratorietester

Det er påvist at retigabin interfererer med kliniske laboratorieanalyser av bilirubin i både serum og urin, og kan gi falske forhøyede verdier.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne

Andre antiepileptika

In vitro-data indikerte et lavt potensiale for interaksjon med andre antiepileptika (se pkt. 5.2). Legemidlets interaksjonspotensiale ble derfor evaluert basert på en sammenslått analyse av flere kliniske studier. Selv om dette ikke kan betraktes som like robust som enkeltstående kliniske interaksjonsstudier, støtter resultatene *in vitro* data.

Basert på disse sammenslåtte dataene, ga retigabin ingen klinisk signifikant effekt på minimal (trough) plasmakonsentrasjon av følgende antiepileptika:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin, pregabalin, topiramet, valproat og zonisamid

Basert på sammenslåtte data hadde heller ingen av følgende antiepileptika noen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken av retigabin:

- lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramet, valproat

Denne analysen viste også at indusere (fenytoin, karbamazepin og fenobarbital) ikke ga noen klinisk signifikant effekt på clearance av retigabin.

Steady-state data fra et begrenset antall pasienter i mindre fase II studier indikerte imidlertid at:

- fenytoin kan redusere systemisk eksponering for retigabin med 35 %
- karbamazepin kan redusere systemisk eksponering for retigabin med 33 %

Interaksjon med digoksin

Data fra en *in vitro*-studie viste at N-acetyl-metabolitten av retigabin (NAMR) hemmet P-glykoprotein-mediert transport av digoksin på en konsentrasjonsavhengig måte.

Basert på en studie utført på friske frivillige, resulterte terapeutisk dosering av retigabin (600-1200 mg/dag) i en liten (8-18 %) økning av digoksin AUC etter oral administrasjon av en enkeltdose digoksin. Økningen syntes ikke å være avhengig av retigabin-dosen, og anses ikke som klinisk relevant. Det var ingen betydelig forandring i digoksin C_{max}. Dosejustering av digoksin er ikke nødvendig.

Interaksjon med anestetika

Trobalt kan øke varigheten av anestesi induisert av enkelte anestetika (f.eks. tiopentalnatrium, se pkt. 5.1).

Interaksjon med alkohol

Samtidig administrasjon av etanol (1,0 g/kg) og retigabin (200 mg) resulterte i økt påkjesyn hos friske frivillige. Det anbefales at pasienter informeres om mulig synspåvirkning dersom de tar Trobalt sammen med alkohol.

Perorale antikonseptiva

Det var ingen klinisk signifikant effekt av retigabin på farmakokinetikken til østrogen- (etinylostradiol) eller progesteron- (noretindron) komponentene i en p-pille ved retigabin-doser på opptil 750 mg/dag. Det var i tillegg ingen klinisk signifikant effekt av lavdose kombinasjons-p-pille på farmakokinetikken til retigabin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til antiepileptika generelt

Spesialistråd bør gis til kvinner i fertil alder. Behovet for behandling med antiepileptika bør vurderes når en kvinne planlegger å bli gravid. Plutselig seponering av antiepileptika bør unngås hos kvinner behandlet for epilepsi, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan ha alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet.

Risikoen for medfødte misdannelser er økt med en faktor på 2-3 hos barn der mor er behandlet med antiepileptika, sammenliknet med forventet insidens i den generelle befolkningen på ca. 3 %. De hyppigst rapporterte defektene er leppespalte, kardiovaskulære misdannelser og nerverørsdefekter. Polyterapi med antiepileptika er assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, og monoterapi skal derfor tilstrebes hvis mulig.

Risiko relatert til Trobalt

Det er ikke tilgjengelige data fra bruk av retigabin hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelig med hensyn til reproduksjonstoksisitet, fordi plasmanivåene oppnådd i disse studiene var lavere enn nivåene oppnådd hos mennesker ved anbefalt dosering (se pkt. 5.3). I en studie av utviklingen hos rotter, når mordyret er behandlet med retigabin under drektighetstiden, ble det sett en forsinket utvikling av "auditory startle response" hos avkom (se pkt. 5.3). Den kliniske betydningen av dette er ikke kjent.

Trobalt anbefales ikke under graviditet, eller hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt retigabin utskilles i morsmelk. Dyrestudier har vist utskillelse av retigabin og/eller metabolitter i morsmelk. Tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Trobalt skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det var ingen behandlingsrelaterte effekter av retigabin på fertilitet i dyrestudier. De oppnådde plasmaverdiene i disse studiene var imidlertid lavere enn verdiene som oppnås hos mennesker ved anbefalte doseringer (se pkt. 5.3).

Effektene av retigabin på fertilitet hos mennesker er ikke fastslått.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger som svimmelhet, somnolens, diplopi og tåkesyn ble rapportert i kontrollerte kliniske studier, særlig under titrering (se pkt. 4.8). Det anbefales at pasienter informeres om risiko for slike bivirkninger både ved oppstart av behandling og ved doseøkning, og at de anbefales å ikke kjøre eller betjene maskiner inntil de er kjent med hvordan de påvirkes av Trobalt.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Basert på sammenslåtte sikkerhetsdata fra tre multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier, var bivirkningene generelt lette til moderate i intensitet, og ble som oftest rapportert i løpet av de første 8 behandlingsukene. Det var en tydelig doserelasjon for svimmelhet, somnolens, forvirring, afasi, koordinasjonsvansker, tremor, balanseforstyrrelser, nedsatt hukommelse, gangproblemer, slørete syn og obstipasjon.

De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til seponering, var svimmelhet, somnolens, fatigue og forvirring.

Bivirkningstabell

Følgende frekvensinndeling er brukt for klassifisering av bivirkninger:

Svært vanlige:	$\geq 1/10$
Vanlige:	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige:	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjeldne:	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
Svært sjeldne:	$< 1/10\ 000$

Innenfor hver frekvensinndeling er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad

Organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Vektøkning Økt appetitt	
Psykiatriske lidelser		Forvirring Psykotiske lidelser Hallusinasjoner	

Organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
		Desorientering Angst	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Somnolens	Amnesi Afasi Koordinasjonsforstyrrelser Vertigo Parestesier Tremor Balanseforstyrrelser Svekket hukommelse Dysfasi Dysartri Oppmerksomhetsproblemer Gangforstyrrelser Myokloni	Hypokinesi
Øyesykdommer	Pigmentforandring (misfarging) av okulært vev, inkludert retina, har blitt observert etter flere års behandling. Noen av disse rapportene har blitt assosiert med nedsatt syn	Diplopi Uklart syn Ervervet vitelliform makulær dystrofi	
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme Obstipasjon Dyspepsi Munntørhet	Dysfagi
Sykdommer i lever og galleveier		Økte leverfunksjonstester	
Hud- og underhudssykdommer	Blågrå misfarging av negler, lepper og/eller hud har blitt observert, vanligvis ved høyere doser og etter flere års behandling		Hudutslett Hyperhidrose
Sykdommer i nyre- og urinveier		Dysuri Urinhesitasjon Hematuri (blod i urin) Kromaturi	Urinretensjon Nefrolitiasis
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Asteni Malaise Perifert ødem	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger relatert til dysfunksjon av urinblære, inkludert urinretensjon, var rapportert hos 5 % av pasientene behandlet med retigabin i de sammenslåtte sikkerhetsdataene (se pkt. 4.4). De fleste bivirkningene forekom i løpet av de første 8 ukene av behandlingen, og det var ingen tydelig dose/respons-sammenheng.

I følge pasientene i de sammenslåtte dataene, ble forvirring rapportert hos 9 % av pasientene, hallusinasjoner hos 2 % av pasientene og psykotiske lidelser hos 1 % av pasientene behandlet med retigabin (se pkt. 4.4). De fleste bivirkningene forekom i løpet av de første 8 ukene av behandlingen, og kun for forvirring ble det observert en tydelig relasjon til dose.

Bivirkningsdata fra forsøkspersoner viste forekomst av hendelser som misfarging av negler, lepper, hud og/eller slimhinner med eksponering på 3,6 % per pasient år. Samlede forekomster av en hendelse etter 1 år, 2 år, 3 år, 4 år og 5 års eksponering er omtrent 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % og 16,7 %.

Omtrent 30-40 % av forsøkspersoner som ble behandlet med retigabin og gjennomførte en hud og/eller øyeundersøkelse hadde funn av misfarging av negler, lepper, hud og/eller slimhinner eller ikke-retinal okulær pigmentering, og omtrent 15-30 % av forsøkspersoner som ble behandlet med retigabin og gjennomførte en øyeundersøkelse hadde funn av retinal pigmentering. I tillegg har tilfeller av ervervet vitelliform makulær dystrofi-type blitt identifisert, både i kliniske studier og som spontanrapporter.

Data fra eldre pasienter indikerer at de mer sannsynlig kan oppleve visse sentralnervøse effekter, inkludert somnolens, amnesi, koordinasjonsforstyrrelser, vertigo, tremor, balanseforstyrrelser, svekket hukommelse og gangforstyrrelser.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Det er begrenset erfaring med overdoser av retigabin.

Overdoser av retigabin på over 2500 mg/dag ble rapportert under kliniske studier. I tillegg til bivirkningene observert ved terapeutiske doser, medførte en overdose retigabin også symptomer som agitasjon, aggressiv oppførsel og irritabilitet. Det var ikke rapportert om sekveler.

I en studie med friske frivillige forekom hjertearytmier (hjertestans/asystole eller ventrikulær takykardi) hos to personer innen 3 timer etter inntak av en enkeltdose retigabin på 900 mg. Arytmiene gikk spontant over, og begge personene kom seg igjen uten sekveler.

Håndtering

Ved overdose anbefales det at pasienten gis egnet behandling som klinisk indisert, inkludert elektrokardiogram-monitorering (EKG). Videre behandling bør være som anbefalt av Giftinformasjonen (tlf.: 22 59 00 13).

Hemodialyse har vist å redusere plasmakonsentrasjonen av retigabin og NAMR med ca. 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC kode: N03AX21

Virkningsmekanisme

Kaliumkanaler er en av de spenningsstyrte ionekanalene som finnes i nerveceller, og disse er avgjørende for nevronaktivitet. *In vitro* studier indikerer at retigabin primært virker via åpning av nevronenes kaliumkanaler (KCNQ2 [Kv7.2] og KCNQ3 [Kv7.3]). Dette stabiliserer hvilemembranpotensialet og kontrollerer nevronenes elektriske eksitabilitet under terskelnivå, og forebygger dermed fyringen av epileptiforme aksjonspotensialer. Mutasjoner i KCNQ-kanaler er underliggende årsak til flere humane arvelige sykdommer, inkludert epilepsi (KCNQ2 og 3). Virkningen av retigabin på kaliumkanaler er godt dokumentert, men det kan likevel være flere ikke-klarlagte mekanismer som bidrar til den antiepileptiske effekten av retigabin.

I en rekke anfallsmodeller økte retigabin grenseverdien for induksjon av anfall fremkalt av maksimal elektrosjokk, pentylentetrazol, pikrotoksin og N-metyl-D-aspartat (NMDA). Retigabin utviste også inhibitoriske egenskaper i flere fyringsmodeller, f.eks. ved fullt utviklet kindling, og i enkelte tilfeller under utvikling av kindling. I tillegg forhindret retigabin effektivt status epilepticus-anfall hos gnagere med koboltinduserte epileptogene lesjoner, og hemmet toniske ekstensor-anfall hos genetisk disponerte mus. Det er imidlertid ikke kjent hvor relevante disse modellene er for klinisk epilepsi.

Farmakodynamisk effekt

Hos rotter forlenget retigabin søvntid induert av både tiopentalnatrium og propofol fra henholdsvis omtrent 4 minutter til 53 minutter og omtrent 8 minutter til 12 minutter. Det ble ikke sett effekter på søvntid induert av halotan eller metohexitalnatrium. Retigabin kan øke varigheten av anestesi induert av enkelte anestetika (for eksempel tiopentalnatrium).

Klinisk effekt av tilleggsbehandling med retigabin ved partielle anfall

Tre multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med totalt 1239 voksne pasienter er utført for å vurdere effekten av retigabin som tilleggsbehandling av partiell epilepsi, med eller uten sekundær generalisering. Alle inkluderte pasienter skulle ha hatt anfall som var utilstrekkelig kontrollert med 1 til 3 antiepileptika i kombinasjon, og flere enn 75 % av alle pasientene stod på ≥ 2 antiepileptika samtidig. På tvers av studiene hadde pasientene gjennomsnittlig hatt epilepsi i 22 år, og baseline median anfallsfrekvens var på 8 til 12 per 28 dager. Pasientene ble randomisert til placebo eller 600 mg, 900 mg eller 1200 mg retigabin per dag (se tabell 1). De måtte ha ≥ 4 partielle anfall per 28 dager i løpet av baselineperioden på 8 uker. Pasientene kunne heller ikke være anfallsfrie i ≥ 21 dager. Varigheten av vedlikeholdsperioden var 8 eller 12 uker.

De primære effektendepunktene var:

- prosent endring i 28-dagers total partiell anfallsfrekvens fra baseline til dobbeltblind periode (titrerings- og vedlikeholdsfase sammenlagt) i alle tre studier
- responderate (definert som den prosentandelen av pasientene med en ≥ 50 % reduksjon i 28-dagers total partiell anfallsfrekvens) fra baseline til vedlikeholdsfase (kun studie 301 og 302).

Retigabin var effektiv som tilleggsbehandling hos voksne med partielle epileptiske anfall i tre kliniske studier (tabell 1). Retigabin var statistisk signifikant bedre enn placebo ved 600 mg (én studie), 900 mg/dag (to studier) og 1200 mg/dag (to studier).

Studiene var ikke designet for å evaluere spesielle kombinasjoner av ulike antiepileptika. Effekt og sikkerhet av retigabin i kombinasjon med antiepileptika som ikke vanligvis ble brukt som grunnbehandling i kliniske studier, inkludert levetiracetam, er derfor ikke tydelig fastslått.

Tabell 1. Sammendrag av prosentvise endringer i 28-dagers total partiell anfallsfrekvens og responderrate.

Studie (n=populasjon i dobbeltblind fase; n=populasjon i vedlikeholdsfasen)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1200 mg/dag
Studie 205 (n=396; n=303)				
Prosentvis endring i total partiell anfallsfrekvens (median)	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Responderrate (sekundært endepunkt)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305; n=256)				
Prosentvis endring i total partiell anfallsfrekvens (median)	-18 %	~	~	-44 %*
Responderrate	23 %		~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Prosentvis endring i total partiell anfallsfrekvens (median)	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Responderrate	29 %	39 %*	47 %*	~

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

~ Dosering ikke studert

Åpne forlengelsesstudier av de tre placebo-kontrollerte studiene viste at effektene vedvarte og ble opprettholdt i en evalueringsperiode på minst 12 måneder (365 pasienter).

Pediatrik populasjon

De Europeiske legemiddelmyndigheter har frafalt krav om innsendelse av resultater fra studier med Trobalt hos pediatrike pasienter i alderen 0 til under 2 år med Lennox-Gastaut syndrom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

De Europeiske legemiddelmyndigheter har utsatt krav om innsendelse av resultater fra studier med Trobalt hos pediatrike pasienter i alderen fra 2 år til under 18 år med Lennox-Gastaut syndrom, og hos pediatrike pasienter i alderen fra 0 til under 18 år med partielle anfall (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Retigabin absorberes raskt både etter enkeltdosering og gjentakende dosering. Median t_{max} er vanligvis mellom 0,5 til 2 timer. Absolutt oral biotilgjengelighet av retigabin i forhold til intravenøs dosering er omtrent 60 %.

Inntak av retigabin med et fettriikt måltid endret ikke total absorpsjonsgrad av retigabin, men mat reduserte inter-individuell variabilitet for C_{max} (23 %) sammenliknet med fastende tilstand (41 %), og

førte til en økning i $C_{\max}$ (38 %). Effekten av mat på $C_{\max}$ under vanlige kliniske forhold forventes ikke å være av klinisk betydning. Trobalt kan derfor tas med eller uten mat.

Distribusjon

Retigabin har en plasmaproteinbindingsgrad på ca. 80 % ved konsentrasjoner fra 0,1 til 2 mikrog/ml. Distribusjonsvolum ved steady state er 2 til 3 l/kg etter intravenøs dosering.

Biotransformasjon

Retigabin metaboliseres i utstrakt grad hos mennesker. En betydelig andel av retigabin-dosen omdannes til inaktive N-glukuronider. Retigabin metaboliseres også til en N-acetyl metabolitt (NAMR), som igjen glukuronideres. NAMR har antiepileptisk aktivitet, men er mindre potent enn retigabin i dyremodeller med induserte anfall.

Det er ingen evidens for en hepatisk oksidativ metabolisme av retigabin eller NAMR via cytokrom P450 enzymer. Det antas derfor at samtidig administrering med inhibitorer eller induktorer av cytokrom P450-enzymene ikke vil påvirke farmakokinetikken til retigabin eller NAMR.

In vitro studier med humane levermikrosomer viste at retigabin har lite eller intet potensiale til å hemme de viktigste cytokrom P450 isoenzymene (inkludert CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 og CYP 3A4/5). I tillegg induserte verken retigabin eller NAMR CYP1A2 eller CYP3A4/5 i primære hepatocytter fra menneske. Det er derfor ikke sannsynlig at retigabin vil påvirke farmakokinetikken til substrater for de viktigste cytokrom P450-isoenzymene gjennom inhiberende eller induserende mekanismer.

Eliminasjon

Eliminasjon av retigabin foregår ved en kombinasjon av hepatisk metabolisme og renal ekskresjon. Totalt gjenfinnes omtrent 84 % av dosen i urin, inkludert N-acetyl-metabolitten (18 %), N-glukuronider av både modersubstansen og N-acetyl-metabolitten (24 %), eller modersubstansen (36 %). Kun 14 % av retigabin utskilles i feces. Retigabin har en halveringstid i plasma på omtrent 6 til 10 timer. Total clearance av retigabin fra plasma etter intravenøs administrering er normalt 0,4 til 0,6 l/t/kg.

Linearitet

Farmakokinetikken til retigabin er hovedsakelig lineær ved enkeltdoseringer fra 25 til 600 mg hos friske frivillige, og opp til 1200 mg daglig hos pasienter med epilepsi. Det ble ikke sett uventet akkumulering etter gjentatt administrering.

Spesielle pasientpopulasjoner/grupper

Nedsatt nyrefunksjon

I en enkeltdosestudie ble AUC for retigabin økt med omtrent 30 % hos frivillige med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 mL/min) og med omtrent 100 % hos frivillige med moderat til betydelig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 mL/min), sett i forhold til friske frivillige. Endring i Trobalt-dosering anbefales hos pasienter med moderat til betydelig nedsatt nyrefunksjon, mens det ikke er anbefalt å endre dosen hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

I en enkeltdosestudie med friske frivillige og personer med terminal nyresvikt (end stage renal disease) økte retigabins AUC med omtrent 100 % hos personene med terminal nyresvikt i forhold til friske frivillige.

I en annen enkeltdosestudie på personer med terminal nyresvikt under kronisk hemodialysebehandling (n=8), resulterte oppstart av dialyse 4 timer etter en enkeltdose retigabin (100 mg) i en median reduksjon av retigabin plasmakonsentrasjon på 52 % fra dialyse-start til -slutt. Den prosentvise reduksjonen i plasmakonsentrasjonen i løpet av dialysen varierte fra 34 % til 60 %, med unntak av én pasient som hadde en reduksjon på 17 %.

Nedsatt leverfunksjon

I en enkeltdosestudie ble det ikke sett noen klinisk signifikante effekter på retigabins AUC hos frivillige med lett nedsatt nyrefunksjon (Child-Pugh score 5 - 6). Retigabins AUC økte med omtrent 50 % hos frivillige med moderat nedsatt nyrefunksjon (Child-Pugh score 7 - 9), og med omtrent 100 % hos frivillige med betydelig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score > 9), sett i forhold til friske frivillige. Endring i Trobalt dosering anbefales hos pasienter med moderat eller betydelig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)

Kroppsvekt

En farmakokinetisk analyse viste at clearance av retigabin økte med økende kroppsoverflate. Økningen antas imidlertid ikke å være av klinisk betydning, og siden retigabin titrerer i henhold til den individuelle pasientens respons og tolerabilitet, er ikke dosejustering basert på kroppsvekt nødvendig.

Eldre (65 år og eldre)

I en enkeltdosestudie ble retigabin eliminert langsommere hos eldre friske frivillige (66-82 år) i forhold til unge voksne friske frivillige. Dette resulterte i en høyere AUC (omtrent 40-50 %) og lengre terminal halveringstid (30 %) (se pkt. 4.2).

Kjønn

Resultater fra en enkeltdosestudie med unge voksne friske frivillige viste at C_{max} for retigabin var omtrent 65 % høyere hos kvinner enn menn, og hos eldre friske frivillige (66-82 år), var C_{max} for retigabin omtrent 75 % høyere hos kvinner sammenliknet med menn. Når C_{max} ble justert for vekt, var verdiene omtrent 30 % høyere hos unge kvinner sammenliknet med menn, og 40 % høyere hos eldre kvinner sammenliknet med menn. Det var ingen åpenbare forskjeller i vektjustert clearance, og siden retigabin titrerer i henhold til individuell respons og tolerabilitet, er ikke dosejustering basert på kjønn nødvendig.

Rase

En post-hoc analyse på tvers av flere studier med friske frivillige viste en reduksjon i clearance av retigabin på 20 % hos svarte friske frivillige i forhold til kaukasiske friske frivillige. Denne effekten antas imidlertid ikke å være klinisk signifikant, og dosejustering av Trobalt er derfor ikke anbefalt.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til retigabin hos barn under 12 år er ikke undersøkt.

I en åpen, flerdose-studie hvor det ble sett på farmakokinetisk sikkerhet og tolerabilitet hos 5 pasienter i alderen 12 til 18 år med partiell epilepsi, ble det konstatert at farmakokinetikken til retigabin hos ungdom var i samsvar med farmakokinetikken til retigabin hos voksne. Effekten og sikkerheten av retigabin hos ungdom har imidlertid ikke blitt fastslått.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den maksimale dosen gitt ved gjentatt dosering i toksisitetsstudier ble begrenset av svært uttalt farmakologisk effekt av retigabin (inkludert ataksi, hypokinesi og tremor). Ved nivåer hvor effekt ikke ble observert, var dyrets eksponering i disse studiene generelt lavere enn det som ble oppnådd hos mennesker ved anbefalte kliniske doser.

Distensjon av galleblæren ble sett i studier med hunder, men det var ingen evidens for kolestase eller andre tegn på galleblæredysfunksjon, og volumet av utskilt galle var uforandret. Distensjon av

galleblæren hos hund resulterte i fokal kompresjon av lever. Det ble ikke sett kliniske tegn til galleblæredysfunksjon.

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av potensiell genotoksisitet eller karsinogenitet.

Reproduksjonstoksisitet

Retigabin hadde ingen effekt på fertilitet eller generell reproduksjonsevne.

Retigabin og/eller dets metabolitter krysset placenta hos rotter og ga tilsvarende konsentrasjoner i vev hos mor og foster.

Det var ingen evidens for teratogenitet etter administrasjon av retigabin til drektige dyr i løpet av perioden med organogenese. I en studie av peri- og postnatal utvikling hos rotter, ble retigabin assosiert med økt perinatal mortalitet etter administrasjon under drektighet. I tillegg var det en forsinket utvikling av "auditory startle response". Disse funnene var fremtredende ved en eksponering som var lavere enn eksponeringen oppnådd med klinisk anbefalte doser, og var forbundet med maternal toksisitet (inkludert ataksi, hypokinesi, tremor og redusert vektøkning). Maternal toksisitet interfererte med ytterligere doseøkninger, slik at estimering av sikkerhetsmargin ved klinisk praksis vil være vanskeligere.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium
Hypromellose
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose

Filmdrasjering

400 mg tabletter:

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Talkum (E553b)
Indigokarmin (E132)
Karminer (E120)
Lecitin (soya)
Xantangummi

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser .

6.5 Emballasje (type og innhold)

400 mg tabletter:

Ugjennomsiktig blister av PVC-PVDC-aluminium. Pakning inneholdende 84 filmdrasjerte tabletter; multipakning inneholdende 168 (2 x 84) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.03.2011
Dato for siste fornyelse: 14.01.2016

10. OPPDATERINGS DATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsrapporter for dette legemidlet er fastsatt i URD-listen (Union Reference Date list) som ble gjort rede for i Artikkel 10(c) av direktiv 2001/83 og enhver oppdatering publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før lansering og også ved endringer av hovedpunktene i opplæringsmateriellet, skal innehaver av markedsføringstillatelsen komme til enighet om detaljene av et opplæringsprogram med nasjonale myndigheter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal ved lansering og etter lansering forsikre seg om at nevrologer, øyeleger og andre helsepersonell (i samsvar med nasjonale krav) er utstyrt med en informasjonspakke for leger inneholdende følgende:

- Preparatomtale (SPC)
- Informasjon til leger angående forskrivning. Et følgebrev som fremhever de viktigste endringene skal også inngå som en del av opplæringsmaterialet når det er relevant. Informasjon til leger skal inkludere følgende hovedelementer:
 - Nødvendigheten av å informere pasienter om at Trobalt kan forårsake eller forverre symptomer på urinretensjon/urinhesitasjon
 - Nødvendigheten av å informere pasienter om bivirkninger relatert til forlengelse av QT-intervall
 - Forsiktighet ved bruk av Trobalt hos pasienter med hjertelidelse eller hos de som samtidig bruker legemidler kjent for å kunne forlenge QT-tiden
 - Nødvendigheten av å informere pasienter om at Trobalt kan forårsake forvirringstilstander, hallusinasjoner og psykotiske lidelser samt behovet for å overholde dosetitreringen for å minimere disse risikoene;
 - Nødvendigheten av å informere pasienter om at Trobalt kan forårsake pigmentforandringer i okulært vev, inkludert retina, samt på hud, lepper og/eller negler, samt en tydelig form av makulær abnormalitet med trekk av vitelliform makulær dystrofi
 - Nødvendigheten av omfattende oftamologiske undersøkelser inkluderer skarpsyn, undersøkelse med spaltelampe, dilatert fundusfotografering og makulær optisk koherens-tomografi (OCT) ved behandlingsstart og minst hver 6. måned deretter, mens behandling pågår. Dersom retinal pigmentering, vitelliform makulær dystrofi eller synsendringer påvises, skal behandling med Trobalt kun fortsette etter en nøye revurdering av nytte/risiko-balansen. Dersom behandling fortsetter, skal pasienten monitoreres oftere.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 50 mg filmdrasjert tablett
retigabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg retigabin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

trobalt 50 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trobalt 50 mg filmdrasjerte tabletter
retigabin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glaxo Group Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 100 mg filmdrasjerte tabletter

retigabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 100 mg retigabin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 filmdrasjerte tabletter

84 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

trobalt 100 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trobalt 100 mg filmdrasjerte tabletter
retigabin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glaxo Group Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 200 mg filmdrasjerte tabletter
retigabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg retigabin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

84 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/681/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

trobalt 200 mg

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trobalt 200 mg filmdrasjerte tabletter
retigabin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glaxo Group Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 300 mg filmdrasjerte tabletter
retigabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 300 mg retigabin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

84 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAPEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/681/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

trobalt 300 mg

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trobalt 300 mg filmdrasjerte tabletter
retigabin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glaxo Group Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 400 mg filmdrasjerte tabletter
retigabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 400 mg retigabin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

84 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/681/011

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

trobalt 400 mg

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trobalt 400 mg filmdrasjerte tabletter
retigabin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glaxo Group Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE (MED BLUE BOX – KUN MULTIPAKNING)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 200 mg filmdrasjerte tabletter
retigabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg retigabin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 168 (2 pakninger på 84) filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO****9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAPEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/681/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE (MED BLUE BOX – KUN MULTIPAKNING)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 300 mg filmdrasjerte tabletter
retigabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 300 mg retigabin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 168 (2 pakninger på 84) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO****9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAPEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Glaxo Group Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/681/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE (MED BLUE BOX – KUN MULTIPAKNING)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 400 mg filmdrasjerte tabletter
retigabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 400 mg retigabin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 168 (2 pakninger på 84) filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO****9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/681/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (UTEN BLUE BOX – KUN MULTIPAKNING)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 200 mg filmdrasjerte tabletter
retigabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg retigabin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

84 filmdrasjerte tabletter
Del av en multipakning, kan ikke selges enkeltvis

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/681/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

trobalt 200 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (UTEN BLUE BOX – KUN MULTIPAKNING)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 300 mg filmdrasjerte tabletter
retigabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 300 mg retigabin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

84 filmdrasjerte tabletter
Del av en multipakning, kan ikke selges enkeltvis

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/681/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

troalt 300 mg

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (UTEN BLUE BOX – KUN MULTIPAKNING)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trobalt 400 mg filmdrasjerte tabletter
retigabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 400 mg retigabin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

84 filmdrasjerte tabletter
Del av en multipakning, kan ikke selges enkeltvis

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/681/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

trobalt 400 mg

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVELLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Trobalt 50 mg filmdrasjerte tabletter
Trobalt 100 mg filmdrasjerte tabletter
Trobalt 200 mg filmdrasjerte tabletter
Trobalt 300 mg filmdrasjerte tabletter
Trobalt 400 mg filmdrasjerte tabletter
retigabin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Trobalt er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Trobalt
3. Hvordan du bruker Trobalt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Trobalt
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Trobalt er, og hva det brukes mot

Trobalt inneholder virkestoffet retigabin. Trobalt tilhører en gruppe legemidler kalt *antiepileptika*. Det virker ved å forhindre overaktiviteten i hjernen som forårsaker epileptiske anfall.

Trobalt brukes til å behandle kramper som påvirker en del av hjernen (partiell krampe), som kan eller ikke kan spre seg til større områder på begge sider av hjernen (sekundær generalisering). Det brukes sammen med andre antiepileptiske legemidler for å behandle voksne som fortsatt opplever kramper og som ikke har hatt tilstrekkelig effekt av kombinasjoner med andre antiepileptiske legemidler.

2. Hva du må vite før du bruker Trobalt

Bruk ikke Trobalt

- dersom du er allergisk overfor retigabin eller noen av de andre innholdsstoffene i Trobalt (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Trobalt:

- om du er 65 år eller eldre
 - om du har nyre- eller leverproblemer
- Snakk med legen din dersom noe av dette gjelder deg. Legen din kan velge å redusere dosen din.

Vær oppmerksom på alvorlige symptomer

Trobalt kan forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert vanskeligheter med å urinere (*urinretensjon*) og psykiske lidelser. Du må være oppmerksom på visse symptomer for å redusere risikoen for problemer når du tar Trobalt. Se ”Vær oppmerksom på alvorlige symptomer” under pkt. 4.

Misfarging av hud, lepper, negler eller øyne, og øyesykdommer forårsaket av endringer i senter av netthinnen (makulær dystrofi).

Misfarging i deler av øyet, inkludert retina (på innsiden, bak i øyet) har blitt rapportert hos pasienter som har brukt Trobalt over flere år (se avsnitt 4).

Øyesykdommer forårsaket av endringer i senter av netthinnen (makulær dystrofi) har blitt rapportert hos personer som bruker Trobalt (se avsnitt 4).

Legen din skal anbefale at du gjennomgår en undersøkelse av øyet før du starter behandlingen. Øyeundersøkelsen skal gjentas hver 6. måned mens du bruker Trobalt. Behandlingen vil avsluttes dersom problemer oppdages, med mindre ingen andre passende behandlingsalternativ er tilgjengelig. Legen din vil følge deg opp tettere dersom du fortsetter behandling med Trobalt.

Si ifra til legen din dersom du merker forandringer i synet mens du behandles med Trobalt.

Blågrå misfarging av hud, lepper eller negler har også blitt rapportert hos pasienter som har brukt Trobalt over flere år (se avsnitt 4). Misfarging kan noen ganger forekomme samtidig med misfarging av deler av øyet. Si ifra til legen din dersom du merker slike forandringer mens du bruker Trobalt. Legen din vil snakke med deg om behandlingen skal fortsette.

Hjertelidelser

Trobalt kan påvirke hjerterytmen. Det er mer sannsynlig at du påvirkes av dette:

- hvis du tar andre legemidler
- hvis du har en nåværende hjertelidelse
- hvis du har lave kaliumverdier (*hypokalemi*) eller lave magnesiumverdier (*hypomagnesemi*) i blodet
- hvis du er 65 år eller eldre.

Snakk med legen din dersom noe av dette gjelder deg, eller dersom du merker en uvanlig hjerterytme (enten for rask eller for langsom). Du kan ha behov for ekstra oppfølging (inkludert et elektrokardiogram [EKG], som registrerer hjertets elektriske aktivitet) mens du tar Trobalt.

Tanker om selvskading eller selvmord

Et lite antall personer behandlet med antiepileptika, som Trobalt, har hatt tanker om selvskading eller selvmord. Dersom du på noe tidspunkt skulle få slike tanker, må du:

Ta kontakt med legen din øyeblikkelig.

Dersom du trenger en blod- eller urinprøve

Trobalt kan påvirke resultatet av enkelte tester. Dersom du trenger en blod- eller urinprøve:

Fortell den personen som bestiller prøvene, at du tar Trobalt.

Barn og ungdom

Trobalt er ikke anbefalt for barn og ungdom under 18 år. Sikkerhet og effekt er foreløpig ikke kjent for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Trobalt

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Trobalt kan påvirke enkelte bedøvelsesmidler/anestetika (f.eks. tiopentalnatrium). Dersom du skal opereres under narkose (generell anestesi):

Fortell legen god tid i forveien at du tar Trobalt.

Inntak av Trobalt sammen med alkohol

Å drikke alkohol samtidig med at du bruker Trobalt kan gjøre synet ditt slørete. Vær forsiktig inntil du vet hvordan Trobalt og alkohol påvirker deg.

Graviditet og amming

Det finnes ikke noen informasjon om sikkerheten ved bruk av Trobalt hos gravide kvinner. Derfor er ikke Trobalt anbefalt under graviditet. Du må bruke et pålitelig prevensjonsmiddel for å unngå å bli gravid under behandling med Trobalt.

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Ikke avslutt behandlingen uten å ha diskutert det med legen din først. Legen din vil vurdere din nytte mot barnets risiko av at du bruker Trobalt mens du er gravid.

Det er ikke kjent om virkestoffet i Trobalt kan gå over i morsmelk.

Snakk med legen din om amming når du tar Trobalt. Legen din vil veie fordelene ved å ta Trobalt når du ammer, opp mot mulig risiko for barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner

Trobalt kan gjøre deg svimmel eller døsig, og kan gi deg dobbeltsyn eller slørete syn.

Ikke kjør bil eller bruk maskiner før du vet hvordan Trobalt påvirker deg.

Du må snakke med legen din om hvordan epilepsien din innvirker på kjøring og bruk av maskiner.

3. Hvordan du bruker Trobalt

Bruk alltid dette legemidlet slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye skal du ta

Startdosen av Trobalt er 100 mg tre ganger daglig (totalt 300 mg/dag). Legen din kan justere dosen gradvis over noen uker for at anfallene dine skal bli bedre kontrollert og for færrest mulig bivirkninger. Maksimal dose er 400 mg tre ganger daglig (totalt 1200 mg/dag). Hvis du er over 65 år vil du vanligvis få en lavere startdose, og legen din kan begrense maksdosen din til 900 mg/dag.

Dersom du har nyre- eller leverproblemer, kan legen din gi deg en lavere dose Trobalt.

Ikke ta mer Trobalt enn legen din har anbefalt. Det kan ta noen uker å finne den riktige dosen Trobalt for deg.

Hvordan Trobalt skal tas

Trobalt er til oral bruk. Svelg tabletten hel. Ikke tygg, knus eller del tabletten. Du kan ta Trobalt med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av Trobalt

Hvis du tar for mange Trobalt tabletter, kan det være mer sannsynlig at du får bivirkninger, eller noen av disse symptomene:

- opphisselse, aggressivitet eller irritabilitet
- effekt på hjerterytmen

Kontakt lege eller apotek for råd, dersom du noen gang skulle ta mer Trobalt enn legen har skrevet ut til deg. Hvis det er mulig, bør du vise dem legemiddelpakningen.

Dersom du har glemt å ta Trobalt

Hvis du glemmer en dose så tar du bare neste så snart du husker på det. Det bør gå minst tre timer før du tar neste tablett.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt lege eller apotek dersom du ikke er sikker på hva du skal gjøre.

Ikke slutt å ta Trobalt uten at du er rådet til det

Ta Trobalt så lenge legen din anbefaler det. Ikke stopp med mindre legen din råder deg til det.

Dersom du avbryter behandling med Trobalt

Dersom du plutselig slutter å ta Trobalt, kan det være at anfallene dine kommer tilbake eller blir verre. Ikke reduser dosen din med mindre legen din sier at du skal det. Hvis du skal slutte å ta Trobalt, er det viktig at dosen reduseres gradvis over en periode på minst 3 uker.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Trobalt forårsake bivirkninger, men ikke alle får de.

Vær oppmerksom på alvorlige symptomer

Misfarging av deler av øyet, inkludert retina (på innsiden, bak i øyet): Dette kan være svært vanlig hos mennesker som bruker Trobalt over flere år.

Øyesykdommer forårsaket av endringer i sentral netthinnen (makulær dystrofi): dette kan være vanlig hos personer som tar Trobalt. Du bør være oppmerksom på at synet ditt kan bli uklart og merke at det er vanskelig å lese eller gjenkjenne ansikter. I starten vil disse endringene kanskje ikke påvirke synet ditt, men over tid kan det forverre seg.

I enkelte tilfeller kan endringer i pigmentering i øynene bli bedre etter at du slutter med Trobalt.

Legen din skal anbefale at du gjennomgår en undersøkelse av øyet før du starter behandlingen. Denne undersøkelsen skal gjentas hver 6. måned mens du bruker Trobalt. Behandlingen vil avsluttes dersom problemer oppdages, med mindre ingen andre passende behandlingsalternativ er tilgjengelig. Legen din vil følge deg opp tettere dersom du fortsetter behandling med Trobalt.

Blågrå misfarging av hud, lepper eller negler: dette kan være svært vanlig hos pasienter som bruker Trobalt over flere år. Dette kan noen ganger forekomme samtidig med misfarging av deler av øyet. Legen din vil snakke med deg om behandlingen skal fortsette.

Vanskeligheter med å urinere

Dette er vanlig hos personer som tar Trobalt, og kan føre til at man ikke klarer å urinere i det hele tatt. Det er mest sannsynlig at dette skjer i løpet av de første få månedene med Trobalt-behandling.

Symptomer inkluderer:

- smerte ved urinering (*dysuri*)
 - vanskeligheter med å starte urinering (*urinhesitasjon*)
 - urinproduksjonen stopper opp (*urinretensjon*)
- Snakk med legen din øyeblikkelig dersom du får noen av disse symptomene.

Psykiske problemer

Dette er vanlig hos personer som tar Trobalt, og forekommer oftest i løpet av de første månedene av behandlingen. Symptomer inkluderer:

- forvirring

- psykotiske lidelser (alvorlig psykisk problem)
 - hallusinasjoner (se eller høre ting som ikke er virkelige)
- Snakk med legen din så snart som mulig dersom du får noen av disse symptomene. Legen din kan beslutte at Trobalt ikke passer for deg.

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer:

- svimmelhet
- døsighet
- mangel på energi

Vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- blod i urinen, unormal farge på urinen
- følelse av forvirring/desorientering, angst
- hukommelsesproblemer (*amnesi*)
- vanskeligheter med å lese, skrive eller si hva du mener, eller vanskeligheter med å forstå ord
- oppmerksomhetsvansker
- mangel på koordinasjon: roterende følelse (*vertigo*), balanseproblemer, vanskeligheter med å gå
- skjelving, plutselig rykning i musklene (*myoklonus*)
- kribling eller følelsesløshet i hender eller føtter
- dobbeltsyn eller slørete syn
- forstoppelse, kvalme, fordøyelsesproblemer, munntørhet
- vektøkning, økt appetitt
- opphovning i legger og føtter
- følelse av svakhet og generelt ubehag
- endringer i leverfunksjon, som kan påvises i blodprøver

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- langsom eller redusert muskelbevegelse
- problemer med å svelge
- hudutslett
- overdreven svetting
- nyrestein

Eldre

Det er større sannsynlighet for at du opplever følgende symptomer hvis du er 65 år eller eldre, i forhold til en yngre voksen:

- døsighet
- hukommelsesproblemer
- balanseforstyrrelser, mangel på koordinasjon, roterende følelse (*vertigo*), vanskeligheter med å gå
- skjelving

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Trobalt

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som står på pakningen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesiell oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Trobalt

Virkestoffet er retigabin. Hver tablett inneholder 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg eller 400 mg retigabin.

Andre innholdsstoffer er: krysskarmellosenatrium, hypromellose, magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose, polyvinylalkohol, , titaniumdioksid (E171) talkum (E553b), lecitin (soya) og xantangummi.

50 mg og 400 mg tabletter inneholder også indigokarmin (E132) og karmin (E120).

100 mg og 300 mg tabletter inneholder også indigokarmin (E132) og gult jernoksid (E172).

200 mg tabletter inneholder også gult jernoksid (E172).

Hvordan Trobalt ser ut og innholdet i pakningen

Trobalt 50 mg filmdrasjerte tabletter er lilla, runde og merket med "RTG 50" på én side. Hver pakning inneholder blistere med 21 eller 84 filmdrasjerte tabletter.

Trobalt 100 mg filmdrasjerte tabletter er grønne, runde og merket med "RTG 100" på én side. Hver pakning inneholder blistere med 21 eller 84 filmdrasjerte tabletter.

Trobalt 200 mg filmdrasjerte tabletter er gule, avlange og merket med "RTG 200" på én side. Hver pakning inneholder blistere med 84 eller 2 x 84 filmdrasjerte tabletter.

Trobalt 300 mg filmdrasjerte tabletter er grønne, avlange og merket med "RTG 300" på én side. Hver pakning inneholder blistere med 84 eller 2 x 84 filmdrasjerte tabletter.

Trobalt 400 mg filmdrasjerte er lilla, avlange og merket med "RTG 400" på én side. Hver pakning inneholder blistere med 84 eller 2 x 84 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet, ta kontakt med den lokale representant for innehaver av markedsføringstillatelsen

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
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 37 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 79 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettsiden til den europeiske legemiddelmyndighet: <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG IV

BEGRUNNELSE FOR EN YTTELIGERE FORNYELSE

Utgått markedsføringstillatelse

BEGRUNNELSE FOR EN YTTERLIGERE FORNYELSE

Basert på data som har blitt tilgjengelig siden utstedelsen av den første markedsføringstillatelsen, mener CHMP at nytte-risiko balansen for Trobalt fortsatt er positiv, men at sikkerhetsprofilen skal overvåkes nøye av følgende grunner:

Øyesykdommer har blitt observert ved bruk av Trobalt, inkludert pigmentforandringer i netthinnen. Det er knyttet usikkerhet til betydningen av denne risikoen for pasienter siden det er en mulighet for funksjonelle avvik assosiert med retinopati inkludert potensielt alvorlig nedsatt syn.

Basert på sikkerhetsprofilen til Trobalt konkluderte derfor CHMP med at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn ytterligere en fornyelsessøknad om 5 år.

Utgått markedsføringstillatelse