

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trobalt 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg retigabin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Lila, runda, filmdragerade tabletter, 5,6 mm, med "RTG 50"präglad på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trobalt är indicerat som tilläggsbehandling vid läkemedelsresistent fokala anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter 18 år eller äldre med epilepsi, där andra lämpliga läkemedelskombinationer har visats sig otillräckliga eller inte tolererats.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Trobalt-dosen måste gradvis ökas i enlighet med det individuella svaret för att optimera balansen mellan effekt och tolerabilitet.

Den maximala totala dagliga startdosen är 300 mg (100 mg 3 gånger dagligen). Därefter ökas den totala dagliga dosen med högst 150 mg varje vecka, beroende på den enskilda patientens svar och tolerabilitet. En effektiv underhållsdos förväntas vara mellan 600 mg/dag och 1200 mg/dag.

Den maximala totala underhållsdosen är 1200 mg/dag. Säkerhet och effekt av doser högre än 1200 mg/dag har inte testats.

Om en patient missar en eller flera doser, rekommenderas det att han/hon tar en enstaka dos så snart han/hon kommer ihåg det.

Efter intag av en missad dos ska det gå minst 3 timmar tills nästa dos. Därefter ska man återgå till normalt dosschema.

När Trobalt sätts ut måste dosen gradvis minskas under en period på minst 3 veckor (se avsnitt 4.4).

Äldre (65 år och äldre)

Det finns endast begränsade data avseende säkerhet och effekt av retigabin till patienter 65 år och äldre. En sänkning av start- och underhållsdosen av Trobalt rekommenderas till äldre patienter. Den totala dagliga startdosen är 150 mg/dag och under upptrappingsperioden ska den totala dagliga dosen ökas med högst 150 mg varje vecka beroende på den enskilda patientens svar och tolerabilitet. Doser på över 900 mg/dag rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Retigabin och dess metaboliter elimineras huvudsakligen via renal utsöndring.

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50 till 80 ml/min, se avsnitt 5.2).

En halvering av den initiala dosen samt underhållsdosen av Trobalt rekommenderas hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min, se avsnitt 5.2). Den totala dagliga startdosen är 150 mg och det rekommenderas att den totala dagliga dosen under upptrappingsperioden ökas med 50 mg varje vecka, till en maximal total dos på 600 mg/dag.

För patienter med njursjukdom i slutstadium som får hemodialys ska de tre dagliga doserna tas som vanligt på dialysdagen. I tillägg rekommenderas en enskild extra dos direkt efter hemodialysen. Om genombrottskramp förekommer i slutet av dialysen ska ytterligare en extra dos övervägas vid start av påföljande dialysbehandlingar.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 5 till 6, se avsnitt 5.2).

En halvering av den initiala dosen samt underhållsdosen av Trobalt rekommenderas hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score ≥ 7 , se avsnitt 5.2). Den totala dagliga startdosen är 150 mg och det rekommenderas att den totala dagliga dosen under upptrappingsperioden ökas med 50 mg varje vecka, till en maximal total dos på 600 mg/dag.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för retigabin för barn under 18 år har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.2). Tillgänglig farmakokinetisk data finns i avsnitt 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Trobalt är avsedd för oral användning. Tabletterna ska tas uppdelat på tre doser dagligen. Tabletterna ska sväljas hela och ska inte tuggas, krossas eller delas.

Trobalt kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Ogon

Pigmentförändringar (missfärgning) i okulära vävnader inklusive näthinnan har rapporterats i långtidsstudier med retigabin, ibland men inte alltid, i samband med pigmentförändringar i hud, läppar eller naglar (se punkt nedan och avsnitt 4.8). Reversibilitet av näthinnepigmentering efter utsättning av retigabin har rapporterats hos vissa patienter. Den långsiktiga prognosen för dessa fynd är för närvarande okänd, men vissa av rapporterna har förknippats med synpåverkan.

Dessutom har även en särskild form av makulapåverkan med drag av vitelliform makulopati (se avsnitt 4.8) identifierats, i de flesta fall diagnostiserad med optisk koherenstomografi (OCT). Hur snabbt vitelliform makulopati progredierar och hur den påverkar retina- och makulafunktionen och

synen är inte klarlagt. Synpåverkan (begränsat synfält, förlust av central känslighet och nedsatt synskärpa) har rapporterats.

Alla patienter bör genomgå omfattande ögonundersökningar vid behandlingsstart och minst var sjätte månad, vilka bör inkludera test av synskärpan, undersökning med spaltlampemikroskop, ögonbottenfotografering efter dilatation av pupillen och OCT-undersökning av makula. Om pigmentförändringar i näthinnan, vitelliform makulopati eller förändringar av synen upptäcks bör behandlingen med Trobalt endast fortsätta efter noggrann förnyad bedömning av balansen mellan fördelar och risker. Om behandlingen fortsätter ska patienten kontrolleras mer noggrant.

Hud

Pigmentförändringar (missfärgning) i hud, läppar eller naglar har rapporterats i långtidsstudier med retigabin, ibland men inte alltid i samband med pigmentförändringar i okulära vävnader (se punkt 4.8). Hos patienter som utvecklar dessa förändringar bör behandlingen med Trobalt endast fortsätta efter noggrann förnyad bedömning av balansen mellan fördelar och risker.

Urinretention

Urinretention, dysuri och svårigheter att påbörja urinering rapporterades i kontrollerade kliniska studier med retigabin, vanligtvis inom de första 8 veckorna av behandlingen (se avsnitt 4.8). Trobalt måste användas med försiktighet till patienter med risk för urinretention och det rekommenderas att patienterna informeras om risken för dessa eventuella effekter.

QT-intervall

En studie av den elektriska överledningen i hjärtat hos friska försökspersoner visade att retigabin, upptitrerat till 1200 mg/dag, gav en QT-förlängande effekt. En genomsnittlig ökning av QTcI (den på individnivå korrigerade QT-tiden) på upp till 6,7 ms före 95 %-iga konfidensintervallgränsen 12,6 ms) observerades inom 3 timmar efter dosering. Försiktighet skall iaktas när Trobalt förskrivs tillsammans med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och till patienter med känt långt QT-intervall, kronisk hjärtsvikt, kammerhypertrofi, hypokalemi/hypomagnesemi och när behandlingen påbörjas till patienter som är 65 år eller äldre.

Hos dessa patienter rekommenderas det att ett elektrokardiogram (EKG) registreras innan behandlingen med Trobalt inleds, och hos de patienter som har ett QT-korrigerat intervall > 440 ms vid baslinjen, bör ett EKG registreras vid uppnådd underhållsdos.

Psykiska störningar

Förvirringstillstånd, psykotiska sjukdomar och hallucinationer rapporterades i kontrollerade kliniska studier med retigabin (se avsnitt 4.8). Dessa effekter uppträdde vanligtvis inom de första 8 veckorna av behandlingen, och ledde ofta till att behandlingen avbröts. Det rekommenderas att patienter informeras om risken för dessa eventuella effekter.

Suicidrisk

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter behandlade med antiepileptika för flera indikationer. En meta-analys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat på en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för detta är inte känd och tillgängliga data utesluter inte möjligheten av en ökad risk för retigabin.

Patienterna bör därför övervakas med avseende på tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling ska övervägas. Patienter (och vårdgivare) bör informeras om att söka läkare om tecken på självmordstankar eller självmordsbeteende skulle uppstå.

Äldre (65 år och äldre)

Äldre patienter kan löpa ökad risk för biverkningar från centrala nervsystemet, urinretention och förmaksflimmer. Trobalt måste användas med försiktighet i denna population och reducerad start- och underhållsdos rekommenderas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Utsättningssymtom

Behandlingen med Trobalt ska gradvis trappas ut för att minimera risken för rebound-anfall. Det rekommenderas att Trobalt-dosen minskas under en period på minst 3 veckor, såvida inte säkerhetsaspekter kräver en snabb utsättning (se avsnitt 4.2).

Laboratorietester

Retigabin har visats störa kliniska laboratorietester av både serum- och urinbilirubin, vilket kan resultera i falskt förhöjda värden.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Andra antiepileptiska läkemedel

In vitro-data visade på en låg potential för interaktion med andra antiepileptika (se avsnitt 5.2). Interaktionspotentialen utvärderades därför utifrån en poolad analys av kliniska studier och även om det inte anses lika robust som fristående kliniska interaktionsstudier, stödjer dessa resultat de data man fått *in vitro*.

Baserat på dessa poolade data, orsakade inte retigabin kliniskt signifikanta effekter på dalkoncentrationerna i plasma för följande antiepileptika:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, pregabalin, topiramat, valproat, zonisamid.

Vidare, baserat på poolade data, förekom inga kliniskt signifikanta effekter av följande antiepileptiska läkemedel på farmakokinetiken för retigabin.

- lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, topiramat, valproat.

Denna analys visade inte heller på några kliniskt signifikanta effekter av inducerare (fenytoin, karbamazepin och fenobarbital) på clearance för retigabin.

Dock visade steady state data från ett begränsat antal patienter i mindre fas II-studier att:

- fenytoin kan minska retigabins systemiska exponering med 35 %
- karbamazepin kan minska retigabins systemiska exponering med 33 %.

Interaktion med digoxin

Data från en *in vitro*-studie visade att N-acetylmetaboliten av retigabin (NAMR) hämmade P-glykoprotein-medierad transport av digoxin på ett koncentrationsberoende sätt.

Baserat på en studie på friska frivilliga, ledde terapeutiska doser av retigabin (600-1200 mg/dag) till en mindre (8-18 %) ökning av AUC för digoxin efter en peroral engångsdos av digoxin. Ökningen verkade inte vara beroende av retigabindosen och anses inte vara kliniskt relevant. Det fanns ingen betydelsefull förändring av C_{max} för digoxin. Ingen dosjustering av digoxin behövs.

Interaktion med anestesiläkemedel

Trobalt kan öka varaktigheten av anestesi för vissa anestesiläkemedel (t ex tiopental, se avsnitt 5.1).

Interaktion med alkohol

Samtidigt intag av etanol (1,0 g/kg) och retigabin (200 mg) resulterade i en ökning av dimsyn hos friska frivilliga. Det rekommenderas att patienter informeras om risken för eventuella effekter på synen om de tar Trobalt tillsammans med alkohol.

Orala preventivmedel

Vid retigabindoser på upp till 750 mg/dag sågs ingen kliniskt signifikant effekt av retigabin på farmakokinetiken för östrogen (etinylostradiol) eller gestagen (noretisteron), komponenter i p-piller. Dessutom sågs ingen kliniskt signifikant effekt av den låga dosen kombinations p-piller på farmakokinetiken för retigabin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risker relaterade till antiepileptiska läkemedel i allmänhet

Råd från specialist bör ges till kvinnor i fertil ålder. Behovet av antiepileptisk behandling bör ses över när en kvinna planerar att bli gravid. Hos kvinnor som behandlas för epilepsi bör plötslig utsättning av antiepileptisk behandling undvikas, eftersom detta kan leda till anfall som kan få allvarliga konsekvenser för kvinnan och det ofödda barnet.

Risken för medfödda missbildningar ökar 2-3-faldigt hos barn vars mödrar behandlats med antiepileptiska läkemedel jämfört med den förväntade incidensen på ungefär 3 % hos normalbefolkningen. De vanligast rapporterade missbildningarna är läppspalt, kardiovaskulära missbildningar och neuralrörsdefekter. Samtidig behandling med flera antiepileptika är förenat med högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi och monoterapi ska därför användas i möjligaste mån.

Risker relaterade till Trobalt

Det finns inga adekvata data från användning av retigabin hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxicitet eftersom de uppnådda plasmakoncentrationerna i dessa studier var lägre än de man når i människa vid rekommenderade doser (se avsnitt 5.3). I en utvecklingsstudie på råtta vars mödrar behandlats med retigabin under graviditeten, sågs hos avkomman en fördröjning i reaktionen vid plötsliga ljud (se avsnitt 5.3). Den kliniska betydelsen av detta fynd är inte känt.

Trobalt rekommenderas inte under graviditet eller till kvinnor i fertil ålder, som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om retigabin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Djurstudier har visat på utsöndring av retigabin och/eller dess metaboliter i bröstmjolk. Ett beslut om att fortsätta/avbryta amningen eller att fortsätta/avbryta behandlingen med Trobalt ska göras med hänsyn till nyttan av amning för barnet och nyttan av Trobalt-behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga behandlingsrelaterade effekter av retigabin på fertiliteten har framkommit i djurstudier. Dock var plasmanivåerna i dessa studier lägre än de man når vid rekommenderade doser till människa (se avsnitt 5.3).

Effekten av retigabin på fertiliteten hos människa har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar som yrsel, somnolens, dubbelseende och dimsyn har rapporterats i kontrollerade kliniska studier, framförallt under upptrappingsfasen (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter informeras om riskerna med dessa biverkningar vid inledningen av behandlingen samt vid varje upptrappingssteg, och att de rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills de vet hur Trobalt-behandlingen påverkar dem.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Enligt poolade säkerhetsdata från tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier var biverkningarna i allmänhet milda till måttliga i intensitet och rapporterades vanligen under de 8 första veckorna av behandlingen. Det fanns ett tydligt dos samband för yrsel, somnolens, förvirring, afasi, koordinationssvårigheter, tremor, balansrubbning, minnesstörning, gångrubbning, dimsyn och förstoppning.

De vanligaste rapporterade biverkningarna som ledde till avbrytande av behandlingen var yrsel, somnolens, trötthet och förvirringstillstånd.

Biverkningar i tabellform

Följande indelning har använts för klassificering av biverkningarna:

Mycket vanliga:	$\geq 1/10$
Vanliga:	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanliga:	$\geq 1/1\,000, < 1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$
Mycket sällsynta:	$< 1/10\,000$

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Metabolism och nutriti		Viktökning Ökad aptit	
Psykiska störningar		Förvirringstillstånd Psykotiska sjukdomar Hallucinationer Desorientering Ångest	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Somnolens	Amnesi Afasi Koordinationssvårigheter Vertigo Parestesier Tremor Balansrubbningar	Hypokinesi

		Minnesstörning Dysfasi Dysartri Nedsatt uppmärksamhet Gångrubbningar Myoklonus	
Ögon	Pigmentförändringar (missfärgning) i okulära vävnader, inklusive näthinnan, har observerats efter flera års behandling. Vissa av dessa rapporter har förknippats med synpåverkan.	Dubbelseende Dimsyn Förvärvad vitelliform makulopati	
Magtarmkanalen		Illamående Förstoppning Dyspepsi Muntorrhet	Dysfagi
Lever och gallvägar		Förhöjda leverfunktionsvärden	
Hud och subkutan vävnad	Blågrå missfärgning av naglar, läppar och/eller hud har observerats, vanligen vid höga doser och efter flera års behandling.		Hudutslag Hyperhidros
Njurar och urinvägar		Dysuri Svårigheter att påbörja urinering (urinhesitation) Hematuri Kromaturi	Urinretention Nefrolitiasis
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Trötthet	Asteni Sjukdomskänsla Perifera ödem	

Beskrivning av vissa biverkningar

Biverkningar relaterade till tömningsrubbningar av urinblåsan, inklusive urinretention, rapporterades hos 5 % av de retigabinbehandlade patienterna i en summerande säkerhetsanalys (se avsnitt 4.4). Majoriteten av dessa biverkningar inträffade under de första 8 veckorna av behandlingen, och det fanns inget tydligt dossamband.

I en summerande säkerhetsanalys fanns förvirringstillstånd rapporterat hos 9 % av patienterna, hallucinationer hos 2 % och psykotiska tillstånd hos 1 % av patienterna (se avsnitt 4.4). De flesta biverkningarna inträffade under de första 8 veckorna av behandlingen, och endast för förvirringstillstånd fanns det ett tydligt dossamband.

Biverkningsdata från personer i kliniska prövningar visade förekomst av missfärgning av naglarna, läpparna, hud och/eller slemhinnor per patientår av exponering på 3,6 %. Kumulativ incidens av en händelse vid 1 års, 2 års, 3 års, 4 års och 5 års exponering är cirka 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % respektive 16,7 %.

Cirka 30-40 % av personerna i kliniska prövningar som behandlades med retigabin och genomgick en undersökning av huden och/eller oftalmologisk undersökning hade missfärgning av naglar, läppar, hud och/eller slemhinnor eller icke-retinal okulär pigmentering, och cirka 15-30 % av personerna som deltog i kliniska prövningar och behandlades med retigabin och genomgick en oftalmologisk undersökning hade retinala pigmentfynd. Dessutom har fall av förvärvat vitelliform makulopati identifierats, både i kliniska studier och spontanrapporterade.

Data från äldre patienter tyder på att de kan vara mer benägna att drabbas av vissa biverkningar från centrala nervsystemet, däribland somnolens, amnesi, koordinationssvårigheter, vertigo, tremor, balansrubbningar, minnesstörning och gångrubbningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänns. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med retigabin.

Doser av retigabin på över 2500 mg/dag rapporterades under kliniska studier. Förutom de biverkningar som observerats vid terapeutiska doser sågs agitation, aggressivitet och irritabilitet som symtom på överdosering av retigabin. Alla patienter återhämtade sig utan men.

I en studie på frivilliga, inträffade hjärtarritmi (hjärtstillestånd/asystoli eller ventrikeltakykardi) hos två personer inom 3 timmar efter en engångsdos på 900 mg retigabin. Arytmierna återgick spontant, och båda personerna tillfrisknade utan men.

Behandling

I händelse av överdos rekommenderas att patienten ges lämplig understödande behandling beroende på det kliniska behovet, inklusive EKG-övervakning. Fortsatt behandling bör ske i enlighet med rekommendationer från den nationella Giftinformationscentralen, där sådan finns tillgänglig.

Hemodialys har visats minska plasmakoncentrationerna av retigabin och NAMR med cirka 50 %.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX21

Verkningsmekanism

Kaliumkanaler är en av de spänningskänsliga jonkanaler som återfinns i nervceller och är viktiga faktorer för nervaktiviteten. *In vitro*-studier tyder på att retigabin främst verkar genom att öppna kaliumkanaler i nervceller (KCNQ2 [Kv7.2] och KCNQ3 [Kv7.3]). Detta stabiliserar vilomembranpotentialen och kontrollerar sub-tröskelvärde för neuronens elektriska retbarhet, vilket

förhindrar initieringen av en epileptisk aktionspotential. Mutationer i KCNQ-kanalerna ligger bakom flera ärftliga sjukdomar hos människa, inklusive epilepsi (KCNQ2 och 3). Verkningsmekanismen av retigabin på kaliumkanaler är väl dokumenterad, dock har andra mekanismer genom vilka retigabin kan visa en antiepileptisk effekt ännu inte helt klargjorts.

I en rad krampmodeller, ökade retigabin tröskeln för anfallsinduktion framkallad av maximala elchocker, pentylenetetrazol, picrotoxin och N-metyl-D-aspartat (NMDA). Retigabin visade också inhibitoriska egenskaper i flera kindling-modeller, t.ex. vid fullt kindlat tillstånd och i vissa fall under själva kindling-processen. Dessutom var retigabin effektivt för att förebygga status epilepticus-anfall hos gnagare med koboltinducerade epileptogena skador, och hämmade toniska anfall hos genetiskt känsliga möss. Relevansen av dessa modeller för epilepsi hos människa är dock inte känd.

Farmakodynamiska effekter

Retigabin ökade tiden för tiopentalinducerad sömn hos råttor från cirka 4 min till 53 min och propofolinducerad sömntid från cirka 8 min till 12 min. Det fanns ingen effekt på sömn som inducerats av halotan eller methohexitalnatrium. Retigabin kan öka varaktigheten av anestesi för vissa anestesiläkemedel (t ex tiopental).

Klinisk effekt av retigabin som tilläggsbehandling vid partiella anfall

Tre multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier med totalt 1239 vuxna patienter har gjorts för att utreda effekten av retigabin som tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Alla inskrivna patienter hade krampanfall som inte var tillräckligt kontrollerade med 1-3 antiepileptika givna samtidigt och fler än 75 % av patienterna tog ≥ 2 samverkande antiepileptika. I studierna hade patienterna i genomsnitt haft diagnosen epilepsi i 22 år och den genomsnittliga (median) anfallsfrekvensen var mellan 8 och 12 per 28 dagar. Patienterna randomiserades till placebo eller retigabin på 600, 900 eller 1200 mg/dag (se tabell 1). Under en 8 veckor lång baslinjeperiod måste patienterna ha ≥ 1 partiella anfall per 28 dagar. Patienterna fick inte vara anfallsfria i ≥ 21 dagar. Längden på underhållsfasen var 8 eller 12 veckor.

De primära effektmåten var:

- procentuell förändring av den totala frekvensen partiella anfall under den dubbelblinda fasen (kombination av titrering och underhållsfas) jämfört med under baslinjeperioden per 28 dagar i alla tre studierna
- svarsfrekvens (definierad som andelen patienter med en ≥ 50 % minskning av den totala frekvensen partiella anfall per 28 dagar) under underhållsfasen (endast studierna 301 och 302) jämfört med under baslinjeperioden.

Retigabin var effektivt som tilläggsbehandling av vuxna med partiella anfall i tre kliniska studier (tabell 1). Retigabin var statistiskt signifikant bättre än placebo vid 600 mg/dag (en studie), 900 mg/dag (två studier) och 1200 mg/dag (två studier).

Studierna var inte utformade för att utvärdera specifika kombinationer av antiepileptiska läkemedel. Således har effekt och säkerhet av retigabin vid samtidig användning med antiepileptika som sällan användes som bakgrundsbehandling i de kliniska studierna, inklusive levetiracetam, inte definitivt visats.

Tabell 1. Summering av procentuella ändringar i frekvensen av partiella anfall och svarsfrekvensen under 28 dagar

Studie (n=population i dubbel-blindfas; n=population i underhållsfas)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1200 mg/dag
Studie 205 (n=396; n=303)				
Procentuell förändring (median) av den totala frekvensen partiella anfall	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Svarsfrekvens (sekundärt effektmått)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Study 301 (n=305; n=256)				
Procentuell förändring (median) av den totala frekvensen partiella anfall	-18 %	~	~	-44 %*
Svarsfrekvens	23 %	~	~	56 %*
Study 302 (n=538; n=471)				
Procentuell förändring (median) av den totala frekvensen partiella anfall	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Svarsfrekvens	19 %	39 %	47 %*	~

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

~ Dosen har inte studerats

I öppna förlängningsstudier av de tre placebokontrollerade studierna, kvarstod effekten under en utvärderingsperiod på minst 12 månader (365 patienter).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Trobalt för barn mellan 0 och 2 år med Lennox Gastaut Syndrom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senare lagt kravet att skicka in studieresultat för Trobalt för barn och ungdomar från 2 till under 18 år med Lennox Gastaut Syndrom, och för barn och ungdomar från 0 till under 18 år med partiella anfall (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter både enstaka och multipla orala doser absorberas retigabin snabbt, medianvärdet för t_{max} var i allmänhet mellan 0,5 och 2 timmar. Absolut oral biotillgänglighet av retigabin jämfört med en intravenös dos är cirka 60 %.

Administrering av retigabin tillsammans med en fettrik måltid resulterade inte i någon förändring i den orala absorptionen av retigabin, mat minskade dock variabiliteten av C_{max} (23 %) mellan försökspersonerna jämfört med vid fastande tillstånd (41 %) och ledde till en ökning av C_{max} (38 %). Påverkan av föda på C_{max} under normala kliniska förhållanden förväntas inte vara kliniskt signifikant. Trobalt kan därför tas med eller utan mat.

Distribution

Proteinbindningsgraden för retigabin är cirka 80 % i koncentrationer från 0,1 till 2 µg/ml. Distributionsvolymen för retigabin vid steady-state är 2 till 3 l/kg efter intravenös tillförsel.

Metabolism

Retigabin genomgår en omfattande metabolism hos människa. En betydande del av retigabin-dosen omvandlas till inaktiva N-glukuronider. Retigabin metaboliseras också till en N-acetyl-metabolit (NAMR) som därefter även glukuronideras. NAMR har antiepileptisk effekt, men är mindre potent än retigabin i djurmodeller.

Det finns inga belägg för oxidativ levermetabolism av retigabin eller NAMR med cytokrom P450-enzym. Det är därför osannolikt att samtidig administrering med hämmare eller inducerare av cytokrom P450-enzym påverkar farmakokinetiken för retigabin eller NAMR.

In vitro-studier med humana levermikrosomer visade låg eller ingen potential för att retigabin hämma de viktigaste cytokrom P450-isoenzymerna (inklusive CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A4/5). Dessutom inducerade inte retigabin och NAMR CYP1A2 eller CYP3A4/5 i primära humanhepatocyter. Det är därför osannolikt att retigabin påverkar farmakokinetiken hos substrat av de viktigaste cytokrom P450-isoenzymerna genom hämning eller induktion.

Eliminering

Elimineringen av retigabin sker via en kombination av levermetabolism och utsöndring via njurarna. Totalt återfinns cirka 84 % av dosen i urinen, vilket inkluderar N-acetyl-metaboliten (18 %), N-glukuronider av aktiva den modersubstansen samt av N-acetyl-metaboliten (24 %) eller den aktiva modersubstansen (36 %). Endast 14 % av retigabin utsöndras i feces. Retigabins halveringstid i plasma är cirka 6 till 10 timmar. Total clearance från plasma efter intravenös administrering av retigabin är normalt 0,4 till 0,6 l/h/kg.

Linjäritet

Farmakokinetiken för retigabin är i huvudsak linjär vid en enstaka dos i dosintervallet 25 till 600 mg hos friska frivilliga och upp till 1200 mg dagligen hos patienter med epilepsi, utan någon oväntad ackumulering efter upprepad administrering.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

I en singeldosstudie ökade AUC för retigabin med cirka 30 % hos frivilliga med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50 till 80 ml/min) och med cirka 100 % hos frivilliga med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min), jämfört med friska frivilliga. Justering av Trobalt-dosen rekommenderas till patienter med måttlig till kraftigt nedsatt njurfunktion men ingen justering av Trobalt-dosen rekommenderas till patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

I en singeldosstudie på friska frivilliga och försökspersoner med njursjukdom i slutstadiet ökade AUC för retigabin med cirka 100 % hos försökspersonerna med njursjukdom i slutstadiet jämfört med friska frivilliga.

I en andra singeldosstudie på patienter med njursjukdom i slutstadiet och som får kronisk hemodialys (n = 8), initiering av dialys vid cirka 4 timmar efter en engångsdos av retigabin (100 mg), resulterade i en medianminskning av retigabin plasmakoncentrationer på 52 % från början till slutet av dialysen. Den procentuella minskningen i plasmakoncentration under dialys varierade från 34 % till 60 % med undantag för en patient som hade en minskning på 17 %.

Nedsatt leverfunktion

I en singeldosstudie sågs inga kliniskt signifikanta effekter på AUC för retigabin hos frivilliga med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-skala 5 till 6).

AUC för retigabin ökade med cirka 50 % hos frivilliga med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-skala 7 till 9) och med cirka 100 % hos frivilliga med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-

skala > 9), jämfört med friska frivilliga. Justering av Trobalt-dosen rekommenderas till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Kroppsvikt

I en populationsfarmakokinetisk analys, ökade clearance för retigabin med ökande kroppsyta. Dock anses inte denna ökning vara kliniskt betydelsefull, och eftersom retigabin titreras i enlighet med den enskilda patientens svar och tolerans, krävs ingen dosjustering på grund av kroppsvikt.

Äldre (65 år och äldre)

I en singeldosstudie eliminerades retigabin långsammare av friska äldre frivilliga (66 till 82 år gamla) jämfört med friska unga vuxna frivilliga, vilket resulterar i en högre AUC (cirka 40 till 50 %) och längre halveringstid (30 %) (se avsnitt 4.2).

Kön

Resultaten av en singeldosstudie visade att hos unga vuxna frivilliga, var C_{max} för retigabin cirka 65 % högre hos kvinnor än hos män och hos äldre frivilliga (66 till 82 års ålder), var C_{max} för retigabin cirka 75 % högre hos kvinnor jämfört med män. När C_{max} normaliserats med hänsyn till vikt var värdena cirka 30 % högre bland unga kvinnor än hos män och 40 % högre hos äldre kvinnor jämfört med män. Det fanns dock ingen tydlig könsskillnad i viktnormaliserad clearance, och eftersom retigabin titreras i enlighet med den enskilda patientens svar och tolerans, krävs ingen dosjustering på grund av kön.

Ras

En post hoc-analys över flera studier på friska frivilliga visade en minskning av clearance för retigabin med 20 % hos friska frivilliga svarta jämfört med friska frivilliga kaukasiska frivilliga. Denna effekt var dock inte kliniskt signifikant, därför rekommenderas ingen justering av Trobalt-dosen.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för retigabin hos barn under 12 år har inte undersökts.

En öppen, multipeldos-, farmakokinetik-, säkerhets- och tolerabilitetsstudie hos fem personer i åldrarna 12 till yngre än 18 år med fokala anfall visade att farmakokinetiken för retigabin hos ungdomar var samstämmig med farmakokinetiken för retigabin hos vuxna. Däremot har inte effekt och säkerhet hos retigabin fastställts hos ungdomar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Maximala doser i toxicitetsstudier med upprepad dosering begränsades av överdrivna farmakologiska effekter av retigabin (inklusive ataxi, hypokinesi och tremor). Inte vid någon effektnivå i dessa studier var djurens exponering generellt mindre än den som uppnås hos människa vid rekommenderade kliniska doser.

Utvidgning av gallblåsan sågs i studier med hundar, men det fanns inga tecken på kolestas eller andra tecken på funktionsrubbnings i gallblåsan, galltömningsvolymen var oförändrad. Utvidgningen av gallblåsan hos hund resulterade iokal kompression av levern. Kliniskt sågs inga tecken på gallblåsedysfunktion.

Långse studier avseende gentoxicitet och karcinogenicitet visar inte på några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologi

Retigabin hade ingen effekt på fertiliteten eller allmän reproduktion.

Retigabin och/eller dess metaboliter passerade över i placentan hos råttor, vilket resulterade i vävnadskoncentrationer som var jämförbara hos moderdjur och foster.

Det fanns inga tecken på teratogenicitet efter administrering av retigabin under organogenesen till dräktiga djur. I en studie av peri-och postnatal utveckling hos råtta, var retigabin förknippad med ökad perinatal dödlighet efter administrering under graviditet. Dessutom sågs en fördröjning i reaktionen vid plötsliga ljud. Dessa fynd sågs vid exponeringsnivåer lägre än de som uppnås med kliniskt rekommenderade doser och åtföljdes av maternell toxicitet (inklusive ataxi, hypokinesi, tremor och minskad viktökning). Den maternella toxiciteten hindrade högre doseringar till moderdjuren och därmed slutledningen av säkerhetsmarginaler när det gäller behandling av människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium
Hypromellos
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa

Filmdragering

50 mg tabletter
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Indigokarmin (E132)
Karmin (E120)
Lecitin (soja)
Xantangummi

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 mg tabletter:

Ogenomskinlig PVC-PVDC-aluminium blister. Förpackningarna innehåller 21 eller 84 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 mars 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 14 januari 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trobalt 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg retigabin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Gröna, runda, filmdragerade tabletter, 7,1 mm, med "RTG 100"präglat på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trobalt är indicerat som tilläggsbehandling vid läkemedelsresistenta fokala anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter 18 år eller äldre med epilepsi, där andra lämpliga läkemedelskombinationer har visats sig otillräckliga eller inte tolererats.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Trobalt-dosen måste gradvis ökas i enlighet med det individuella svaret för att optimera balansen mellan effekt och tolerabilitet.

Den maximala totala dagliga startdosen är 300 mg (100 mg 3 gånger dagligen). Därefter ökas den totala dagliga dosen med högst 150 mg varje vecka, beroende på den enskilda patientens svar och tolerabilitet. En effektiv underhållsdos förväntas vara mellan 600 mg/dag och 1200 mg/dag.

Den maximala totala underhållsdosen är 1200 mg/dag. Säkerhet och effekt av doser högre än 1200 mg/dag har inte fastställts.

Om en patient missar en eller flera doser rekommenderas det att han/hon tar en enstaka dos så snart han/hon kommer ihåg det.

Efter intag av en missad dos ska det gå minst 3 timmar tills nästa dos. Därefter ska man återgå till normalt dosschema.

När Trobalt sätts ut måste dosen gradvis minskas under en period på minst 3 veckor (se avsnitt 4.4).

Äldre (65 år och äldre)

Det finns endast begränsade data avseende säkerhet och effekt av retigabin till patienter 65 år och äldre. En sänkning av start- och underhållsdosen av Trobalt rekommenderas till äldre patienter. Den totala dagliga startdosen är 150 mg/dag och under upptrappingsperioden ska den totala dagliga dosen ökas med högst 150 mg varje vecka beroende på den enskilda patientens svar och tolerabilitet. Doser på över 900 mg/dag rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Retigabin och dess metaboliter elimineras huvudsakligen via renal utsöndring.

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50 till 80 ml/min, se avsnitt 5.2).

En halvering av den initiala dosen samt underhållsdosen av Trobalt rekommenderas hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min, se avsnitt 5.2). Den totala dagliga startdosen är 150 mg och det rekommenderas att den totala dagliga dosen under upptrappingsperioden ökas med 50 mg varje vecka, till en maximal total dos på 600 mg/dag.

För patienter med njursjukdom i slutstadium som får hemodialys ska de tre dagliga doserna tas som vanligt på dialysdagen. I tillägg rekommenderas en enskild extra dos direkt efter hemodialysen. Om genombrottskramp förekommer i slutet av dialysen ska ytterligare en extra dos övervägas vid start av påföljande dialysbehandlingar.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 5 till 6, se avsnitt 5.2).

En halvering av den initiala dosen samt underhållsdosen av Trobalt rekommenderas hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score ≥ 7 , se avsnitt 5.2). Den totala dagliga startdosen är 150 mg och det rekommenderas att den totala dagliga dosen under upptrappingsperioden ökas med 50 mg varje vecka, till en maximal total dos på 600 mg/dag.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för retigabin för barn under 18 år har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.2). Tillgänglig farmakokinetisk data finns i avsnitt 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Trobalt är avsedd för oral användning. Tabletterna ska tas uppdelat på tre doser dagligen. Tabletterna ska sväljas hela och ska inte tuggas, krossas eller delas.

Trobalt kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Ögon

Pigmentförändringar (missfärgning) i okulära vävnader inklusive näthinnan har rapporterats i långtidsstudier med retigabin, ibland men inte alltid i samband med pigmentförändringar i hud, läppar eller naglar (se punkt nedan och avsnitt 4.8). Reversibilitet av näthinnepigmentering efter utsättning av retigabin har rapporterats hos vissa patienter. Den långsiktiga prognosen för dessa fynd är för närvarande okänd, men vissa av rapporterna har förknippats med synpåverkan.

Dessutom har även en särskild form av makulapåverkan med drag av vitelliform makulopati (se avsnitt 4.8) identifierats, i de flesta fall diagnostiserad med optisk koherenstomografi (OCT). Hur snabbt vitelliform makulopati progredierar och hur den påverkar retina- och makulafunktionen och

synen är inte klarlagt. Synpåverkan (begränsat synfält, förlust av central känslighet och nedsatt synskärpa) har rapporterats.

Alla patienter bör genomgå omfattande ögonundersökningar vid behandlingsstart och minst var sjätte månad, vilka bör inkludera test av synskärpan, undersökning med spaltlampemikroskop, ögonbottenfotografering efter dilatation av pupillen och OCT-undersökning av makula. Om pigmentförändringar i näthinnan, vitelliform makulopati eller förändringar av synen upptäcks bör behandlingen med Trobalt endast fortsätta efter noggrann förnyad bedömning av balansen mellan fördelar och risker. Om behandlingen fortsätter ska patienten kontrolleras mer noggrant.

Hud

Pigmentförändringar (missfärgning) i hud, läppar eller naglar har rapporterats i långtidsstudier med retigabin, ibland men inte alltid i samband med pigmentförändringar i okulära vävnader (se punkt 4.8). Hos patienter som utvecklar dessa förändringar bör behandlingen med Trobalt endast fortsätta efter noggrann förnyad bedömning av balansen mellan fördelar och risker.

Urinretention

Urinretention, dysuri och svårigheter att påbörja urinering rapporterades i kontrollerade kliniska studier med retigabin, vanligtvis inom de första 8 veckorna av behandlingen (se avsnitt 4.8). Trobalt måste användas med försiktighet till patienter med risk för urinretention och det rekommenderas att patienterna informeras om risken för dessa eventuella effekter.

QT-intervall

En studie av den elektriska överledningen i hjärtat hos friska försökspersoner visade att retigabin, upptitrerat till 1200 mg/dag, gav en QT-förlängande effekt. En genomsnittlig ökning av QTcI (den på individnivå korrigerade QT-tiden) på upp till 6,7 ms (övre 95 %-iga konfidensintervallgräns 12,6 ms) observerades inom 3 timmar efter dosering. Försiktighet skall iakttas när Trobalt förskrivs tillsammans med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervall och till patienter med känt långt QT-intervall, kronisk hjärtsvikt, kammарhypertrofi, hypokalemi/hypomagnesemi och när behandlingen påbörjas till patienter som är 65 år eller äldre.

Hos dessa patienter rekommenderas det att ett elektrokardiogram (EKG) registreras innan behandlingen med Trobalt inleds, och hos de patienter som har ett QT-korrigerat intervall > 440 ms vid baslinjen, bör ett EKG registreras vid uppnådd underhållsdos.

Psykiska störningar

Förvirringstillstånd, psykotiska sjukdomar och hallucinationer rapporterades i kontrollerade kliniska studier med retigabin (se avsnitt 4.8). Dessa effekter uppträdde vanligtvis inom de första 8 veckorna av behandlingen, och ledde ofta till att behandlingen avbröts. Det rekommenderas att patienter informeras om risken för dessa eventuella effekter.

Suicidrisk

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter behandlade med antiepileptika för flera indikationer. En meta-analys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat på en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för detta är inte känd och tillgängliga data utesluter inte möjligheten av en ökad risk för retigabin.

Patienterna bör därför övervakas med avseende på tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling ska övervägas. Patienter (och vårdgivare) bör informeras om att söka läkare om tecken på självmordstankar eller självmordsbeteende skulle uppstå.

Äldre (65 år och äldre)

Äldre patienter kan löpa ökad risk för biverkningar från centrala nervsystemet, urinretention och förmaksflimmer. Trobalt måste användas med försiktighet i denna population och reducerad start- och underhållsdos rekommenderas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Utsättningssymtom

Behandlingen med Trobalt ska gradvis trappas ut för att minimera risken för rebound-anfall. Det rekommenderas att Trobalt-dosen minskas under en period på minst 3 veckor, såvida inte säkerhetsaspekter kräver en snabb utsättning (se avsnitt 4.2).

Laboratorietester

Retigabin har visats störa kliniska laboratorietester av både serum- och urinbilirubin, vilket kan resultera i falskt förhöjda värden.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Andra antiepileptiska läkemedel

In vitro-data visade på en låg potential för interaktion med andra antiepileptika (se avsnitt 5.2). Interaktionspotentialen utvärderades därför utifrån en poolad analys av kliniska studier och även om det inte anses lika robust som fristående kliniska interaktionsstudier, stödjer dessa resultat de data man fått *in vitro*.

Baserat på dessa poolade data, orsakade inte retigabin kliniskt signifikanta effekter på dalkoncentrationerna i plasma för följande antiepileptika:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, pregabalin, topiramat, valproat, zonisamid.

Vidare, baserat på poolade data, förekom inga kliniskt signifikanta effekter av följande antiepileptiska läkemedel på farmakokinetiken för retigabin.

- lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, topiramat, valproat.

Denna analys visade inte heller på några kliniskt signifikanta effekter av inducerare (fenytoin, karbamazepin och fenobarbital) på clearance för retigabin.

Dock visade steady-state data från ett begränsat antal patienter i mindre fas II-studier att:

- fenytoin kan minska retigabins systemiska exponering med 35 %
- karbamazepin kan minska retigabins systemiska exponering med 33 %.

Interaktion med digoxin

Data från en *in vitro*-studie visade att N-acetylmetaboliten av retigabin (NAMR) hämmade, P-glykoprotein-medierad transport av digoxin på ett koncentrationsberoende sätt.

Baserat på en studie på friska frivilliga, ledde terapeutiska doser av retigabin (600-1200 mg/dag) till en mindre (8-18 %) ökning av AUC för digoxin efter en peroral engångsdos av digoxin. Ökningen verkade inte vara beroende av retigabindosen och anses inte vara kliniskt relevant. Det fanns ingen betydelsefull förändring av C_{max} för digoxin. Ingen dosjustering av digoxin behövs.

Interaktion med anestesiläkemedel

Trobalt kan öka varaktigheten av anestesi för vissa anestesiläkemedel (t ex tiopental, se avsnitt 5.1).

Interaktion med alkohol

Samtidigt intag av etanol (1,0 g/kg) och retigabin (200 mg) resulterade i en ökning av dimsyn hos friska frivilliga. Det rekommenderas att patienter informeras om risken för eventuella effekter på synen om de tar Trobalt tillsammans med alkohol.

Orala preventivmedel

Vid retigabin doser upp till 750 mg/dag sågs ingen kliniskt signifikant effekt av retigabin på farmakokinetiken för östrogen (etinylostradiol) eller gestagen (noretisteron), komponenter i p-piller. Dessutom sågs ingen kliniskt signifikant effekt av den låga dosen kombinations-p-piller på farmakokinetiken för retigabin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risker relaterade till antiepileptiska läkemedel i allmänhet

Råd från specialist bör ges till kvinnor i fertil ålder. Behovet av antiepileptisk behandling bör ses över när en kvinna planerar att bli gravid. Hos kvinnor som behandlas för epilepsi bör plötslig utsättning av antiepileptisk behandling undvikas, eftersom detta kan leda till anfall som kan få allvarliga konsekvenser för kvinnan och det ofödda barnet.

Risken för medfödda missbildningar ökar 2-3-faldigt hos barn vars mödrar behandlats med antiepileptiska läkemedel jämfört med den förväntade incidensen på ungefär 3 % hos normalbefolkningen. De vanligast rapporterade missbildningarna är läppspalt, kardiovaskulära missbildningar och neuralrörsdefekter. Samtidig behandling med flera antiepileptika är förenat med högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi och monoterapi ska därför användas i möjligaste mån.

Risker relaterade till Trobalt

Det finns inga adekvata data från användning av retigabin hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxicitet eftersom de uppnådda plasmakoncentrationerna i dessa studier var lägre än de man når i människa vid rekommenderade doser (se avsnitt 5.3). I en utvecklingsstudie på råtta vars mödrar behandlats med retigabin under graviditeten, sågs hos avkomman en fördröjning i reaktionen vid plötsliga ljud (se avsnitt 5.3). Den kliniska betydelsen av detta fynd är inte känd.

Trobalt rekommenderas inte under graviditet eller till kvinnor i fertil ålder, som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om retigabin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Djurstudier har visat på utsöndring av retigabin och/eller dess metaboliter i bröstmjolk. Ett beslut om att fortsätta/avbryta amningen eller att fortsätta/avbryta behandlingen med Trobalt ska göras med hänsyn till nyttan av amning för barnet och nyttan av Trobalt-behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga behandlingsrelaterade effekter av retigabin på fertiliteten har framkommit i djurstudier. Dock var plasmanivåerna i dessa studier lägre än de man når vid rekommenderade doser till människa (se avsnitt 5.3).

Effekten av retigabin på fertiliteten hos människa har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar som yrsel, somnolens, dubbelseende och dimsyn har rapporterats i kontrollerade kliniska studier, framförallt under upptrappingsfasen (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter informeras om riskerna med dessa biverkningar vid inledningen av behandlingen samt vid varje upptrappingssteg, och att de rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills de vet hur Trobalt-behandlingen påverkar dem.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Enligt poolade säkerhetsdata från tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier var biverkningarna i allmänhet milda till måttliga i intensitet och rapporterades vanligen under de 8 första veckorna av behandlingen. Det fanns ett tydligt samband för yrsel, somnolens, förvirring, afasi, koordinationssvårigheter, tremor, balansrubbnin, minnesstörning, gångrubbning, dimsyn och förstoppning.

De vanligaste rapporterade biverkningarna som ledde till avbrytande av behandlingen var yrsel, somnolens, trötthet och förvirringstillstånd.

Biverkningar i tabellform

Följande indelning har använts för klassificering av biverkningarna:

Mycket vanliga:	$\geq 1/10$
Vanliga:	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanliga:	$\geq 1/1\,000, < 1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$
Mycket sällsynta:	$< 1/10\,000$

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Metabolism och nutritium		Viktökning Ökad aptit	
Psykiska störningar		Förvirringstillstånd Psykotiska sjukdomar Hallucinationer Desorientering Ångest	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Somnolens	Amnesi Afasi Koordinationssvårigheter Vertigo Parestesier Tremor Balansrubbnin	Hypokinesi

		Minnesstörning Dysfasi Dysartri Nedsatt uppmärksamhet Gångrubbningar Myoklonus	
Ögon	Pigmentförändringar (missfärgning) i okulära vävnader, inklusive näthinnan, har observerats efter flera års behandling. Vissa av dessa rapporter har förknippats med synpåverkan.	Dubbelseende Dimsyn Förvärvad vitelliform makulopati	
Magtarmkanalen		Illamående Förstopning Dyspepsi Muntorrhet	Dysfagi
Lever och gallvägar		Förhöjda leverfunktionsvärden	
Hud och subkutan vävnad	Blågrå missfärgning av naglar, läppar och/eller hud har observerats, vanligen vid högre doser och efter flera års behandling		Hudutslag Hyperhidros
Njurar och urinvägar		Dysuri Svårigheter att påbörja uriner (urinhesitation) Hematuri Kromaturi	Urinretention Nefrolitiasis
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrationsstället	Trötthet	Asteni Sjukdomskänsla Perifera ödem	

Beskrivning av vissa biverkningar

Biverkningar relaterade till tömningsrubbningar av urinblåsan, inklusive urinretention, rapporterades hos 5 % av de retigabinbehandlade patienterna i en summerande säkerhetsanalys (se avsnitt 4.4). Majoriteten av dessa biverkningar inträffade under de första 8 veckorna av behandlingen, och det fanns inget tydligt dossamband.

I en summerande säkerhetsanalys fanns förvirringstillstånd rapporterat hos 9 % av patienterna, hallucinationer hos 2 % och psykotiska tillstånd hos 1 % av patienterna (se avsnitt 4.4). De flesta biverkningarna inträffade under de första 8 veckorna av behandlingen, och endast för förvirringstillstånd fanns det ett tydligt dossamband.

Biverkningsdata från personer i kliniska prövningar visade förekomst av missfärgning av naglarna, läpparna, hud och/eller slemhinnor per patientår av exponering på 3,6 %. Kumulativ incidens av en

händelse vid 1 års, 2 års, 3 års, 4 års och 5 års exponering är cirka 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % respektive 16,7 %.

Cirka 30-40 % av personerna i kliniska prövningar som behandlades med retigabin och genomgick en undersökning av huden och/eller oftalmologisk undersökning hade missfärgning av naglar, läppar, hud och/eller slemhinnor eller icke-retinal okulär pigmentering, och cirka 15-30 % av personerna som deltog i kliniska prövningar och behandlades med retigabin och genomgick en oftalmologisk undersökning hade retinala pigmentfynd. Dessutom har fall av förvärvad vitelliform makulopati identifierats, både i kliniska studier och spontanrapporterade.

Data från äldre patienter tyder på att de kan vara mer benägna att drabbas av vissa biverkningar från centrala nervsystemet, däribland somnolens, amnesi, koordinationssvårigheter, vertigo, tremor, balansrubbnings, minnesstörning och gångrubbnings.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med retigabin.

Doser av retigabin på över 2500 mg/dag rapporterades under kliniska studier. Förutom de biverkningar som observerats vid terapeutiska doser sågs agitation, aggressivitet och irritabilitet som symtom på överdosering av retigabin. Alla patienter återhämtade sig utan men.

I en studie på frivilliga, inträffade hjärtarytmi (hjärtstillestånd/ asystoli eller ventrikeltakykardi) hos två personer inom 3 timmar efter en engångsdos på 900 mg retigabin. Arytmierna återgick spontant, och båda personerna tillfrisknade utan men.

Behandling

I händelse av överdos rekommenderas att patienten ges lämplig understödjande behandling beroende på det kliniska behovet, inklusive EKG-övervakning. Fortsatt behandling bör ske i enlighet med rekommendationer från den nationella Giftinformationscentralen, där sådan finns tillgänglig.

Hemodialys har visats minska plasmakoncentrationerna av retigabin och NAMR med cirka 50 %.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX21

Verkningsmekanism

Kaliumkanaler är en av de spänningskänsliga jonkanaler som återfinns i nervceller och är viktiga faktorer för nervaktiviteten. *In vitro*-studier tyder på att retigabin främst verkar genom att öppna kaliumkanaler i nervceller (KCNQ2 [Kv7.2] och KCNQ3 [Kv7.3]). Detta stabiliserar vilomembranpotentialen och kontrollerar sub-tröskelvärdet för neuronens elektriska retbarhet, vilket förhindrar initieringen av en epileptisk aktionspotential. Mutationer i KCNQ-kanalerna ligger bakom flera ärftliga sjukdomar hos människa, inklusive epilepsi (KCNQ2 och 3). Verkningsmekanismen av

retigabin på kaliumkanaler är väl dokumenterad, dock har andra mekanismer genom vilka retigabin kan visa en antiepileptisk effekt ännu inte helt klargjorts.

I en rad krampmodeller, ökade retigabin tröskeln för anfallsinduktion framkallad av maximala elchocker, pentylenetetrazol, picrotoxin och N-metyl-D-aspartat (NMDA). Retigabin visade också inhibitoriska egenskaper i flera kindling-modeller, t.ex. vid fullt kindlat tillstånd och i vissa fall under själva kindling-processen. Dessutom var retigabin effektivt för att förebygga status epilepticus-anfall hos gnagare med koboltinducerade epileptogena skador, och hämmade toniska anfall hos genetiskt känsliga möss. Relevansen av dessa modeller för epilepsi hos människa är dock inte känd.

Farmakodynamiska effekter

Retigabin ökade tiden för tiopentalinducerad sömn hos råttor från cirka 4 min till 53 min och propofolinducerad sömntid från cirka 8 min till 12 min. Det fanns ingen effekt på sömn som inducerats av halotan eller methohexitalnatrium. Retigabin kan öka varaktigheten av anestesi för vissa anestesiläkemedel (t ex tiopental).

Klinisk effekt av retigabin som tilläggsbehandling vid partiella anfall

Tre multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier med totalt 1239 vuxna patienter har gjorts för att utreda effekten av retigabin som tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Alla inskrivna patienter hade krampanfall som inte var tillräckligt kontrollerade med 1-3 antiepileptika givna samtidigt och fler än 75 % av patienterna tog ≥ 2 samverkande antiepileptika. I studierna hade patienten i genomsnitt haft diagnosen epilepsi i 22 år och den genomsnittliga (median) anfallsfrekvensen var mellan 8 och 12 per 28 dagar. Patienterna randomiserades till placebo eller retigabin på 600, 900 eller 1200 mg/ dag (se tabell 1). Under en 8 veckor lång baslinjeperiod måste patienterna ha ≥ 4 partiella anfall per 28 dagar. Patienterna fick inte vara anfallsfria i ≥ 21 dagar. Längden på underhållsfasen var 8 eller 12 veckor.

De primära effektmåten var:

- procentuell förändring av den totala frekvensen partiella anfall under den dubbelblinda fasen (kombination av titrering och underhållsfas) jämfört med under baslinjeperioden per 28 dagar i alla tre studierna
- svarsfrekvens (definierad som andelen patienter med en ≥ 50 % minskning av den totala frekvensen partiella anfall per 28 dagar) under underhållsfasen (endast studierna 301 och 302) jämfört med under baslinjeperioden.

Retigabin var effektivt som tilläggsbehandling av vuxna med partiella anfall i tre kliniska studier (tabell 1). Retigabin var statistiskt signifikant bättre än placebo vid 600 mg/dag (en studie), 900 mg/dag (två studier) och 1200 mg/dag (två studier).

Studierna var inte utformade för att utvärdera specifika kombinationer av antiepileptiska läkemedel. Sålunda har effekt och säkerhet av retigabin vid samtidig användning med antiepileptika som sällan användes som bakgrundsbehandling i de kliniska studierna, inklusive levetiracetam, inte definitivt visats.

Tabell 1. Summering av procentuella ändringar i frekvensen av partiella anfall och svarsfrekvensen under 28 dagar

Studie (n=population i dubbel-blindfas; n=population i underhållsfas)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1200 mg/dag
Studie 205 (n=396; n=303)				
Procentuell förändring (median) av den totala frekvensen partiella anfall	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Svarsfrekvens (sekundärt effektmått)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Study 301 (n=305; n=256)				
Procentuell förändring (median) av den totala frekvensen partiella anfall	-18 %	~	~	-44 %*
Svarsfrekvens	23 %	~	~	56 %*
Study 302 (n=538; n=471)				
Procentuell förändring (median) av den totala frekvensen partiella anfall	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Svarsfrekvens	19 %	39 %	47 %*	~

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

~ Dosen har inte studerats

I öppna förlängningsstudier av de tre placebokontrollerade studierna, kvarstod effekten under en utvärderingsperiod på minst 12 månader (365 patienter).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Trobalt för barn mellan 0 och 2 år med Lennox-Gastaut Syndrom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senare lagt kravet att skicka in studieresultat för Trobalt för barn och ungdomar från 2 till under 18 år med Lennox-Gastaut Syndrom, och för barn och ungdomar från 0 till under 18 år med partiella anfall (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter både enstaka och multipla orala doser absorberas retigabin snabbt, medianvärdet för t_{max} var i allmänhet mellan 0,5 och 2 timmar. Absolut oral biotillgänglighet av retigabin jämfört med en intravenös dos är cirka 60 %.

Administrering av retigabin tillsammans med en fettrik måltid resulterade inte i någon förändring i den orala absorptionen av retigabin, mat minskade dock variabiliteten av C_{max} (23 %) mellan försökspersonerna jämfört med vid fastande tillstånd (41 %) och ledde till en ökning av C_{max} (38 %). Påverkan av föda på C_{max} under normala kliniska förhållanden förväntas inte vara kliniskt signifikant. Trobalt kan därför tas med eller utan mat.

Distribution

Proteinbindningsgraden för retigabin är cirka 80 % i koncentrationer från 0,1 till 2 µg/ml. Distributionsvolymen för retigabin vid steady-state är 2 till 3 l/kg efter intravenös tillförsel.

Metabolism

Retigabin genomgår en omfattande metabolism hos människa. En betydande del av retigabin-dosen omvandlas till inaktiva N-glukuronider. Retigabin metaboliseras också till en N-acetyl-metabolit (NAMR) som därefter även glukuronideras. NAMR har antiepileptisk effekt, men är mindre potent än retigabin i djurmodeller.

Det finns inga belägg för oxidativ levermetabolism av retigabin eller NAMR med cytokrom P450-enzym. Det är därför osannolikt att samtidig administrering med hämmare eller inducerare av cytokrom P450-enzym påverkar farmakokinetiken för retigabin eller NAMR.

In vitro studier med humana levermikrosomer visade låg eller ingen potential för att retigabin hämma de viktigaste cytokrom P450-isoenzymerna (inklusive CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A4/5). Dessutom inducerade inte retigabin och NAMR CYP1A2 eller CYP3A4/5 i primära humanhepatocyter. Det är därför osannolikt att retigabin påverkar farmakokinetiken hos substrat av de viktigaste cytokrom P450-isoenzymerna genom hämning eller induktion.

Eliminering

Elimineringen av retigabin sker via en kombination av levermetabolism och utsöndring via njurarna. Totalt återfinns cirka 84 % av dosen i urinen, vilket inkluderar N-acetyl-metaboliten (18 %), N-glukuronider av aktiva den modersubstansen samt av N-acetyl-metaboliten (24 %) eller den aktiva modersubstansen (36 %). Endast 14 % av retigabin utsöndras i feces. Retigabins halveringstid i plasma är cirka 6 till 10 timmar. Total clearance från plasma efter intravenös administrering av retigabin är normalt 0,4 till 0,6 l/h/kg.

Linjäritet

Farmakokinetiken för retigabin är i huvudsak linjär vid en enstaka dos i dosintervallet 25 till 600 mg hos friska frivilliga och upp till 1200 mg dagligen hos patienter med epilepsi, utan någon oväntad ackumulering efter upprepad administrering.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

I en singeldosstudie ökade AUC för retigabin med cirka 30 % hos frivilliga med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50 till 80 ml/min) och med cirka 100 % hos frivilliga med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min), jämfört med friska frivilliga. Justering av Trobalt-dosen rekommenderas till patienter med måttlig till kraftigt nedsatt njurfunktion men ingen justering av Trobalt-dosen rekommenderas till patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

I en singeldosstudie på friska frivilliga och försökspersoner med njursjukdom i slutstadiet ökade AUC för retigabin med cirka 100 % hos försökspersonerna med njursjukdom i slutstadiet jämfört med friska frivilliga.

I en andra singeldosstudie på patienter med njursjukdom i slutstadiet och som får kronisk hemodialys (n = 8), initiering av dialys vid cirka 4 timmar efter en engångsdos av retigabin (100 mg), resulterade i en medianminskning av retigabin plasmakoncentrationer på 52 % från början till slutet av dialysen. Den procentuella minskningen i plasmakoncentration under dialys varierade från 34 % till 60 % med undantag för en patient som hade en minskning på 17 %.

Nedsatt leverfunktion

I en singeldosstudie sågs inga kliniskt signifikanta effekter på AUC för retigabin hos frivilliga med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 5 till 6).

AUC för retigabin ökade med cirka 50 % hos frivilliga med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 7 till 9) och med cirka 100 % hos frivilliga med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh

skala > 9), jämfört med friska frivilliga. Justering av Trobalt-dosen rekommenderas till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Kroppsvikt

I en populationsfarmakokinetisk analys, ökade clearance för retigabin med ökande kroppsyta. Dock anses inte denna ökning vara kliniskt betydelsefull, och eftersom retigabin titreras i enlighet med den enskilda patientens svar och tolerans, krävs ingen dosjustering på grund av kroppsvikt.

Äldre (65 år och äldre)

I en singeldosstudie eliminerades retigabin långsammare av friska äldre frivilliga (66 till 82 år gamla) jämfört med friska unga vuxna frivilliga, vilket resulterar i en högre AUC (cirka 40 till 50 %) och längre halveringstid (30 %) (se avsnitt 4.2).

Kön

Resultaten av en singeldosstudie visade att hos unga vuxna frivilliga, var C_{max} för retigabin cirka 65 % högre hos kvinnor än hos män och hos äldre frivilliga (66 till 82 års ålder), var C_{max} för retigabin cirka 75 % högre hos kvinnor jämfört med män. När C_{max} normaliserats med hänsyn till vikt var värdena cirka 30 % högre bland unga kvinnor än hos män och 40 % högre hos äldre kvinnor jämfört med män. Det fanns dock ingen tydlig könsskillnad i viktnormaliserad clearance, och eftersom retigabin titreras i enlighet med den enskilda patientens svar och tolerans, krävs ingen dosjustering på grund av kön.

Ras

En post hoc-analys över flera studier på friska frivilliga visade en minskning av clearance för retigabin med 20 % hos friska frivilliga svarta jämfört med friska frivilliga kaukasiska frivilliga. Denna effekt var dock inte kliniskt signifikant, därför rekommenderas ingen justering av Trobalt-dosen.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för retigabin hos barn under 12 år har inte undersökts.

En öppen, multipeldos-, farmakokinetik-, säkerhets- och tolerabilitetsstudie hos fem personer i åldrarna 12 till yngre än 18 år med fokala anfall visade att farmakokinetiken för retigabin hos ungdomar var samstämmig med farmakokinetiken för retigabin hos vuxna. Däremot har inte effekt och säkerhet hos retigabin fastställts hos ungdomar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Maximala doser i toxicitetsstudier med upprepad dosering begränsades av överdrivna farmakologiska effekter av retigabin (inklusive ataxi, hypokinesi och tremor). Inte vid någon effektnivå i dessa studier var djurens exponering generellt mindre än den som uppnås hos människa vid rekommenderade kliniska doser.

Utvidgning av gallblåsan sågs i studier med hundar, men det fanns inga tecken på kolestas eller andra tecken på funktionsrubbnings i gallblåsan, galltömningsvolymen var oförändrad. Utvidgningen av gallblåsan hos hund resulterade iokal kompression av levern. Kliniskt sågs inga tecken på gallblåsedysfunktion.

Långse studier avseende gentoxicitet och kardinogenicitet visar inte på några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologi

Retigabin hade ingen effekt på fertiliteten eller allmän reproduktion.

Retigabin och/eller dess metaboliter passerade över i placentan hos råttor, vilket resulterade i vävnadskoncentrationer som var jämförbara hos moderdjur och foster.

Det fanns inga tecken på teratogenicitet efter administrering av retigabin under organogenesen till dräktiga djur. I en studie av peri-och postnatal utveckling hos råtta, var retigabin förknippad med ökad perinatal dödlighet efter administrering under graviditet. Dessutom sågs en fördröjning i reaktionen vid plötsliga ljud. Dessa fynd sågs vid exponeringsnivåer lägre än de som uppnås med kliniskt rekommenderade doser och åtföljdes av maternell toxicitet (inklusive ataxi, hypokinesi, tremor och minskad viktökning). Den maternella toxiciteten hindrade högre doseringar till moderdjuren och därmed slutledningen av säkerhetsmarginaler när det gäller behandling av människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium
Hypromellos
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa

Filmdragering

100 mg tabletter
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Indigokarmin (E132)
Gul järnoxid (E172)
Lecitin (soja)
Xantangummi

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 mg tabletter:

Ogenomskinlig PVC-PVDC-aluminium blister. Förpackningarna innehåller 21 eller 84 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 28 mars 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 14 januari 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trobalt 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg retigabin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Gula, avlånga, filmdragerade tabletter, 7,1 x 14 mm, med "RTG-200"präglat på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trobalt är indicerat som tilläggsbehandling vid läkemedelsresistent fokala anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter 18 år eller äldre med epilepsi, där andra lämpliga läkemedelskombinationer har visats sig otillräckliga eller inte tolererats.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Trobalt-dosen måste gradvis ökas i enlighet med det individuella svaret för att optimera balansen mellan effekt och tolerabilitet.

Den maximala totala dagliga startdosen är 300 mg (100 mg 3 gånger dagligen). Därefter ökas den totala dagliga dosen med högst 150 mg varje vecka, beroende på den enskilda patientens svar och tolerabilitet. En effektiv underhållsdos förväntas vara mellan 600 mg/dag och 1200 mg/dag.

Den maximala totala underhållsdosen är 1200 mg/dag. Säkerhet och effekt av doser högre än 1200 mg/dag har inte testats.

Om en patient missar en eller flera doser rekommenderas det att han/hon tar en enstaka dos så snart han/hon kommer ihåg det.

Efter intag av en missad dos ska det gå minst 3 timmar tills nästa dos. Därefter ska man återgå till normalt dosschema.

När Trobalt sätts ut måste dosen gradvis minskas under en period på minst 3 veckor (se avsnitt 4.4).

Äldre (65 år och äldre)

Det finns endast begränsade data avseende säkerhet och effekt av retigabin till patienter 65 år och äldre. En sänkning av start- och underhållsdosen av Trobalt rekommenderas till äldre patienter. Den totala dagliga startdosen är 150 mg/dag och under upptrappingsperioden ska den totala dagliga dosen ökas med högst 150 mg varje vecka beroende på den enskilda patientens svar och tolerabilitet. Doser på över 900 mg/dag rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Retigabin och dess metaboliter elimineras huvudsakligen via renal utsöndring.

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50 till 80 ml/min, se avsnitt 5.2).

En halvering av den initiala dosen samt underhållsdosen av Trobalt rekommenderas hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min, se avsnitt 5.2). Den totala dagliga startdosen är 150 mg och det rekommenderas att den totala dagliga dosen under upptrappingsperioden ökas med 50 mg varje vecka, till en maximal total dos på 600 mg/dag.

För patienter med njursjukdom i slutstadium som får hemodialys ska de tre dagliga doserna tas som vanligt på dialysdagen. I tillägg rekommenderas en enskild extra dos direkt efter hemodialysen. Om genombrottskramper förekommer i slutet av dialysen ska ytterligare en extra dos övervägas vid start av påföljande dialysbehandlingar.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 5 till 6, se avsnitt 5.2).

En halvering av den initiala dosen samt underhållsdosen av Trobalt rekommenderas hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score ≥ 7 , se avsnitt 5.2). Den totala dagliga startdosen är 150 mg och det rekommenderas att den totala dagliga dosen under upptrappingsperioden ökas med 50 mg varje vecka, till en maximal total dos på 600 mg/dag.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för retigabin för barn under 18 år har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.2). Tillgänglig farmakokinetisk data finns i avsnitt 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Trobalt är avsedd för oral användning. Tabletterna ska tas uppdelat på tre doser dagligen. Tabletterna ska sväljas hela och ska inte tuggas, krossas eller delas.

Trobalt kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Ögon

Pigmentförändringar (missfärgning) i okulära vävnader inklusive näthinnan har rapporterats i långtidsstudier med retigabin, ibland men inte alltid i samband med pigmentförändringar i hud, läppar eller naglar (se punkt nedan och avsnitt 4.8). Reversibilitet av näthinnepigmentering efter utsättning av retigabin har rapporterats hos vissa patienter. Den långsiktiga prognosen för dessa fynd är för närvarande okänd, men vissa av rapporterna har förknippats med synpåverkan.

Dessutom har även en särskild form av makulapåverkan med drag av vitelliform makulopati (se avsnitt 4.8) identifierats, i de flesta fall diagnostiserad med optisk koherenstomografi (OCT). Hur snabbt vitelliform makulopati progredierar och hur den påverkar retina- och makulafunktionen och

synen är inte klarlagt. Synpåverkan (begränsat synfält, förlust av central känslighet och nedsatt synskärpa) har rapporterats.

Alla patienter bör genomgå omfattande ögonundersökningar vid behandlingsstart och minst var sjätte månad, vilka bör inkludera test av synskärpan, undersökning med spaltlampemikroskop, ögonbottenfotografering efter dilatation av pupillen och OCT-undersökning av makula. Om pigmentförändringar i näthinnan, vitelliform makulopati eller förändringar av synen upptäcks bör behandlingen med Trobalt endast fortsätta efter noggrann förnyad bedömning av balansen mellan fördelar och risker. Om behandlingen fortsätter ska patienten kontrolleras mer noggrant.

Hud

Pigmentförändringar (missfärgning) i hud, läppar eller naglar har rapporterats i långtidsstudier med retigabin, ibland men inte alltid i samband med pigmentförändringar i okulära vävnader (se punkt 4.8). Hos patienter som utvecklar dessa förändringar bör behandlingen med Trobalt endast fortsätta efter noggrann förnyad bedömning av balansen mellan fördelar och risker.

Urinretention

Urinretention, dysuri och svårigheter att påbörja urinering rapporterades i kontrollerade kliniska studier med retigabin, vanligtvis inom de första 8 veckorna av behandlingen (se avsnitt 4.8). Trobalt måste användas med försiktighet till patienter med risk för urinretention och det rekommenderas att patienterna informeras om risken för dessa eventuella effekter.

QT-intervall

En studie av den elektriska överledningen i hjärtat hos friska försökspersoner visade att retigabin, upptitrerat till 1200 mg/dag, gav en QT-förlängande effekt. En genomsnittlig ökning av QTcI (den på individnivå korrigerade QT-tiden) på upp till 6,7 ms före 95 %-iga konfidensintervallgränsen 12,6 ms) observerades inom 3 timmar efter dosering. Försiktighet skall iaktas när Trobalt förskrivs tillsammans med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och till patienter med känt långt QT-intervall, kronisk hjärtsvikt, kammarhypertrofi, hypokalemi/hypomagnesemi och när behandlingen påbörjas till patienter som är 65 år eller äldre.

Hos dessa patienter rekommenderas det att ett elektrokardiogram (EKG) registreras innan behandlingen med Trobalt inleds, och hos de patienter som har ett QT-korrigerat intervall > 440 ms vid baslinjen, bör ett EKG registreras vid uppnådd underhållsdos.

Psykiska störningar

Förvirringstillstånd, psykotiska sjukdomar och hallucinationer rapporterades i kontrollerade kliniska studier med retigabin (se avsnitt 4.8). Dessa effekter uppträdde vanligtvis inom de första 8 veckorna av behandlingen, och ledde ofta till att behandlingen avbröts. Det rekommenderas att patienter informeras om risken för dessa eventuella effekter.

Suicidrisk

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter behandlade med antiepileptika för flera indikationer. En meta-analys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat på en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för detta är inte känd och tillgängliga data utesluter inte möjligheten av en ökad risk för retigabin.

Patienterna bör därför övervakas med avseende på tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling ska övervägas. Patienter (och vårdgivare) bör informeras om att söka läkare om tecken på självmordstankar eller självmordsbeteende skulle uppstå.

Äldre (65 år och äldre)

Äldre patienter kan löpa ökad risk för biverkningar från centrala nervsystemet, urinretention och förmaksflimmer. Trobalt måste användas med försiktighet i denna population och reducerad start- och underhållsdos rekommenderas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Utsättningssymtom

Behandlingen med Trobalt ska gradvis trappas ut för att minimera risken för rebound-anfall. Det rekommenderas att Trobalt-dosen minskas under en period på minst 3 veckor, såvida inte säkerhetsaspekter kräver en snabb utsättning (se avsnitt 4.2).

Laboratorietester

Retigabin har visats störa kliniska laboratorietester av både serum- och urinbilirubin, vilket kan resultera i falskt förhöjda värden.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Andra antiepileptiska läkemedel

In vitro-data visade på en låg potential för interaktion med andra antiepileptika (se avsnitt 5.2). Interaktionspotentialen utvärderades därför utifrån en poolad analys av kliniska studier och även om det inte anses lika robust som fristående kliniska interaktionsstudier, stödjer dessa resultat de data man fått *in vitro*.

Baserat på dessa poolade data, orsakade inte retigabin kliniskt signifikanta effekter på dalkoncentrationerna i plasma för följande antiepileptika:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, pregabalin, topiramat, valproat, zonisamid.

Vidare, baserat på poolade data, förekom inga kliniskt signifikanta effekter av följande antiepileptiska läkemedel på farmakokinetiken för retigabin.

- lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, topiramat, valproat.

Denna analys visade inte heller på några kliniskt signifikanta effekter av inducerare (fenytoin, karbamazepin och fenobarbital) på clearance för retigabin.

Dock visade steady state data från ett begränsat antal patienter i mindre fas II-studier att:

- fenytoin kan minska retigabins systemiska exponering med 35 %
- karbamazepin kan minska retigabins systemiska exponering med 33 %.

Interaktion med digoxin

Data från en *in vitro*-studie visade att N-acetylmetylmetaboliten av retigabin (NAMR) hämmade P-glykoprotein-medierad transport av digoxin på ett koncentrationsberoende sätt.

Baserat på en studie på friska frivilliga, ledde terapeutiska doser av retigabin (600-1200 mg/dag) till en mindre (8-18 %) ökning av AUC för digoxin efter en peroral engångsdos av digoxin. Ökningen verkade inte vara beroende av retigabindosen och anses inte vara kliniskt relevant. Det fanns ingen betydelsefull förändring av C_{max} för digoxin. Ingen dosjustering av digoxin behövs.

Interaktion med anestesiläkemedel

Trobalt kan öka varaktigheten av anestesi för vissa anestesiläkemedel (t ex tiopental, se avsnitt 5.1).

Interaktion med alkohol

Samtidigt intag av etanol (1,0 g/kg) och retigabin (200 mg) resulterade i en ökning av dimsyn hos friska frivilliga. Det rekommenderas att patienter informeras om risken för eventuella effekter på synen om de tar Trobalt tillsammans med alkohol.

Orala preventivmedel

Vid retigabin doser upp till 750 mg/dag sågs ingen kliniskt signifikant effekt av retigabin på farmakokinetiken för östrogen (etinylostradiol) eller gestagen (noretisteron), komponenter i p-piller. Dessutom sågs ingen kliniskt signifikant effekt av den låga dosen kombinations-p-piller på farmakokinetiken för retigabin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risker relaterade till antiepileptiska läkemedel i allmänhet

Råd från specialist bör ges till kvinnor i fertil ålder. Behovet av antiepileptisk behandling bör ses över när en kvinna planerar att bli gravid. Hos kvinnor som behandlas för epilepsi bör plötslig utsättning av antiepileptisk behandling undvikas, eftersom detta kan leda till anfall som kan få allvarliga konsekvenser för kvinnan och det ofödda barnet.

Risken för medfödda missbildningar ökar 2-3-faldigt hos barn vars mödrar behandlats med antiepileptiska läkemedel jämfört med den förväntade incidensen på ungefär 3 % hos normalbefolkningen. De vanligast rapporterade missbildningarna är läppspalt, kardiovaskulära missbildningar och neuralrörsdefekter. Samtidig behandling med flera antiepileptika är förenat med högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi och monoterapi ska därför användas i möjligaste mån.

Risker relaterade till Trobalt

Det finns inga adekvata data från användning av retigabin hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxicitet eftersom de uppnådda plasmakoncentrationerna i dessa studier var lägre än de man når i människa vid rekommenderade doser (se avsnitt 5.3). I en utvecklingsstudie på råtta vars mödrar behandlats med retigabin under graviditeten, sågs hos avkomman en fördröjning i reaktionen vid plötsliga ljud (se avsnitt 5.3). Den kliniska betydelsen av detta fynd är inte känt.

Trobalt rekommenderas inte under graviditet eller till kvinnor i fertil ålder, som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om retigabin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Djurstudier har visat på utsöndring av retigabin och/eller dess metaboliter i bröstmjolk. Ett beslut om att fortsätta/avbryta amningen eller att fortsätta/avbryta behandlingen med Trobalt ska göras med hänsyn till nyttan av amning för barnet och nyttan av Trobalt-behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga behandlingsrelaterade effekter av retigabin på fertiliteten har framkommit i djurstudier. Dock var plasmanivåerna i dessa studier lägre än de man når vid rekommenderade doser till människa (se avsnitt 5.3).

Effekten av retigabin på fertiliteten hos människa har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar som yrsel, somnolens, dubbelseende och dimsyn har rapporterats i kontrollerade kliniska studier, framförallt under upptrappingsfasen (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter informeras om riskerna med dessa biverkningar vid inledningen av behandlingen samt vid varje upptrappingssteg, och att de rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills de vet hur Trobalt-behandlingen påverkar dem.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Enligt poolade säkerhetsdata från tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier var biverkningarna i allmänhet milda till måttliga i intensitet och rapporterades vanligen under de 8 första veckorna av behandlingen. Det fanns ett tydligt samband för yrsel, somnolens, förvirring, afasi, koordinationssvårigheter, tremor, balansrubbning, minnesstörning, gångrubbning, dimsyn och förstoppning.

De vanligaste rapporterade biverkningarna som ledde till avbrytande av behandlingen var yrsel, somnolens, trötthet och förvirringstillstånd.

Biverkningar i tabellform

Följande indelning har använts för klassificering av biverkningarna:

Mycket vanliga:	$\geq 1/10$
Vanliga:	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanliga:	$\geq 1/1\,000, < 1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$
Mycket sällsynta:	$\leq 1/10\,000$

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Metabolism och nutritium		Viktökning Ökad aptit	
Psykiska störningar		Förvirringstillstånd Psykotiska sjukdomar Hallucinationer Desorientering Ångest	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Somnolens	Amnesi Afasi Koordinationssvårigheter Vertigo Parestesier Tremor	Hypokinesi

		Balansrubbningar Minnesstörning Dysfasi Dysartri Nedsatt uppmärksamhet Gångrubbningar Myoklonus	
Ögon	Pigmentförändringar (missfärgning) i okulära vävnader, inklusive näthinnan, har observerats efter flera års behandling. Vissa av dessa rapporter har förknippats med synpåverkan.	Dubbelseende Dimsyn Förvärvad vitelliform makulopati	
Magtarmkanalen		Illamående Förstoppning Dyspepsi Muntorrhet	Dysfagi
Lever och gallvägar		Förhöjda leverfunktionsvärden	
Hud och subkutan vävnad	Blågrå missfärgning av naglar, läppar och/eller hud har observerats, vanligen vid högre doser och efter flera års behandling.		Hudutslag Hyperhidros
Njurar och urinvägar		Dysuri Svårigheter att påbörja urinering (urinhesitation) Hematuri Kromaturi	Urinretention Nefrolitiasis
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Trötthet	Asteni Sjukdomskänsla Perifera ödem	

Beskrivning av vissa biverkningar

Biverkningar relaterade till tömningsrubbningar av urinblåsan, inklusive urinretention, rapporterades hos 5 % av de retigabinbehandlade patienterna i en summerande säkerhetsanalys (se avsnitt 4.4). Majoriteten av dessa biverkningar inträffade under de första 8 veckorna av behandlingen, och det fanns inget tydligt dossamband.

I en summerande säkerhetsanalys fanns förvirringstillstånd rapporterat hos 9 % av patienterna, hallucinationer hos 2 % och psykotiska tillstånd hos 1 % av patienterna (se avsnitt 4.4). De flesta biverkningarna inträffade under de första 8 veckorna av behandlingen, och endast för förvirringstillstånd fanns det ett tydligt dossamband.

Biverkningsdata från personer i kliniska prövningar visade förekomst av missfärgning av naglarna, läpparna, hud och/eller slemhinnor per patientår av exponering på 3,6 %. Kumulativ incidens av en händelse vid 1 års, 2 års, 3 års, 4 års och 5 års exponering är cirka 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % respektive 16,7 %.

Cirka 30-40 % av personerna i kliniska prövningar som behandlades med retigabin och genomgick en undersökning av huden och/eller oftalmologisk undersökning hade missfärgning av naglar, läppar, hud och/eller slemhinnor eller icke-retinal okulär pigmentering, och cirka 15-30 % av personerna som deltog i kliniska prövningar och behandlades med retigabin och genomgick en oftalmologisk undersökning hade retinala pigmentfynd. Dessutom har fall av förvärvad vitelliform makulopati identifierats, både i kliniska studier och spontanrapporterade.

Data från äldre patienter tyder på att de kan vara mer benägna att drabbas av vissa biverkningar från centrala nervsystemet, däribland somnolens, amnesi, koordinationssvårigheter, vertigo, tremor, balansrubbingar, minnesstörning och gångrubbingar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med retigabin.

Doser av retigabin på över 2500 mg/dag rapporterades under kliniska studier. Förutom de biverkningar som observerats vid terapeutiska doser sågs agitation, aggressivitet och irritabilitet som symtom på överdosering av retigabin. Alla patienter återhämtade sig utan men.

I en studie på frivilliga, inträffade hjärtarytmi (hjärtstillestånd/asystoli eller ventrikeltakykardi) hos två personer inom 3 timmar efter en engångsdos på 900 mg retigabin. Arytmierna återgick spontant, och båda personerna tillfrisknade utan men.

Behandling

I händelse av överdos rekommenderas att patienten ges lämplig understödjande behandling beroende på det kliniska behovet, inklusive EKG-övervakning. Fortsatt behandling bör ske i enlighet med rekommendationer från den nationella Giftinformationscentralen, där sådan finns tillgänglig.

Hemodialys har visats minska plasmakoncentrationerna av retigabin och NAMR med cirka 50 %.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX21

Verkningsmekanism

Kaliumkanaler är en av de spänningskänsliga jonkanaler som återfinns i nervceller och är viktiga faktorer för nervaktiviteten. *In vitro*-studier tyder på att retigabin främst verkar genom att öppna kaliumkanaler i nervceller (KCNQ2 [Kv7.2] och KCNQ3 [Kv7.3]). Detta stabiliserar

vilomembranpotentialen och kontrollerar sub-tröskelvärde för neuronens elektriska retbarhet, vilket förhindrar initieringen av en epileptisk aktionspotential. Mutationer i KCNQ-kanalerna ligger bakom flera ärftliga sjukdomar hos människa, inklusive epilepsi (KCNQ2 och 3). Verkningsmekanismen av retigabin på kaliumkanaler är väl dokumenterad, dock har andra mekanismer genom vilka retigabin kan visa en antiepileptisk effekt ännu inte helt klargjorts.

I en rad krampmodeller, ökade retigabin tröskeln för anfallsinduktion framkallad av maximala elchocker, pentylenetetrazol, picrotoxin och N-metyl-D-aspartat (NMDA). Retigabin visade också inhibitoriska egenskaper i flera kindling-modeller, t.ex. vid fullt kindlat tillstånd och i vissa fall under själva kindling-processen. Dessutom var retigabin effektivt för att förebygga status epilepticus-anfall hos gnagare med koboltinducerade epileptogena skador, och hämmade toniska anfall hos genetiskt känsliga möss. Relevansen av dessa modeller för epilepsi hos människa är dock inte känd.

Farmakodynamiska effekter

Retigabin ökade tiden för tiopentalinducerad sömn hos råttor från cirka 4 min till 53 min och propofolinducerad sömntid från cirka 8 min till 12 min. Det fanns ingen effekt på sömn som inducerats av halotan eller methohexitalnatrium. Retigabin kan öka varaktigheten av anestesi för vissa anestesiläkemedel (t ex tiopental).

Klinisk effekt av retigabin som tilläggsbehandling vid partiella anfall

Tre multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier med totalt 1239 vuxna patienter har gjorts för att utreda effekten av retigabin som tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Alla inskrivna patienter hade krampanfall som inte var tillräckligt kontrollerade med 1-3 antiepileptika givna samtidigt och fler än 75 % av patienterna tog ≥ 2 samverkande antiepileptika. I studierna hade patienterna i genomsnitt haft diagnosen epilepsi i 22 år och den genomsnittliga (median) anfallsfrekvensen var mellan 8 och 12 per 28 dagar. Patienterna randomiserades till placebo eller retigabin på 600, 900 eller 1200 mg/ dag (se tabell 1). Under en 8 veckor lång baslinjeperiod måste patienterna ha ≥ 4 partiella anfall per 28 dagar. Patienterna fick inte vara anfallsfria i ≥ 21 dagar. Längden på underhållsfasen var 8 eller 12 veckor.

De primära effektmåten var:

- procentuell förändring av den totala frekvensen partiella anfall under den dubbelblinda fasen (kombination av titrering och underhållsfas) jämfört med under baslinjeperioden per 28 dagar i alla tre studierna.
- svarsfrekvens (definierad som andelen patienter med en ≥ 50 % minskning av den totala frekvensen partiella anfall per 28 dagar) under underhållsfasen (endast studierna 301 och 302) jämfört med under baslinjeperioden.

Retigabin var effektivt som tilläggsbehandling av vuxna med partiella anfall i tre kliniska studier (tabell 1). Retigabin var statistiskt signifikant bättre än placebo vid 600 mg/dag (en studie), 900 mg/dag (två studier) och 1200 mg/dag (två studier).

Studierna var inte utformade för att utvärdera specifika kombinationer av antiepileptiska läkemedel. Säkerhet och säkerhet av retigabin vid samtidig användning med antiepileptika som sällan användes som bakgrundsbehandling i de kliniska studierna, inklusive levetiracetam, inte definitivt visats.

Tabell 1. Summering av procentuella ändringar i frekvensen av partiella anfall och svarsfrekvensen under 28 dagar

Studie (n=population i dubbel-blindfas; n=population i underhållsfas)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1200 mg/dag
Studie 205 (n=396; n=303)				
Procentuell förändring (median) av den totala frekvensen partiella anfall	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Svarsfrekvens (sekundärt effektmått)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Study 301 (n=305; n=256)				
Procentuell förändring (median) av den totala frekvensen partiella anfall	-18 %	~	~	-44 %*
Svarsfrekvens	23 %	~	~	56 %*
Study 302 (n=538; n=471)				
Procentuell förändring (median) av den totala frekvensen partiella anfall	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Svarsfrekvens	19 %	39 %	47 %*	~

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

~ Dosen har inte studerats

I öppna förlängningsstudier av de tre placebokontrollerade studierna, kvarstod effekten under en utvärderingsperiod på minst 12 månader (365 patienter).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Trobalt för barn mellan 0 och 2 år med Lennox-Gastaut Syndrom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senare lagt kravet att skicka in studieresultat för Trobalt för barn och ungdomar från 2 till under 18 år med Lennox-Gastaut Syndrom, och för barn och ungdomar från 0 till under 18 år med partiella anfall (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter både enskilda och multipla orala doser absorberas retigabin snabbt, medianvärdet för t_{max} var i allmänhet mellan 0,5 och 2 timmar. Absolut oral biotillgänglighet av retigabin jämfört med en intravenös dos är cirka 60 %.

Administrering av retigabin tillsammans med en fettrik måltid resulterade inte i någon förändring i den orala absorptionen av retigabin, mat minskade dock variabiliteten av C_{max} (23 %) mellan försökspersonerna jämfört med vid fastande tillstånd (41 %) och ledde till en ökning av C_{max} (38 %). Påverkan av föda på C_{max} under normala kliniska förhållanden förväntas inte vara kliniskt signifikant. Trobalt kan därför tas med eller utan mat.

Distribution

Proteinbindningsgraden för retigabin är cirka 80 % i koncentrationer från 0,1 till 2 µg/ml. Distributionsvolymen för retigabin vid steady-state är 2 till 3 l/kg efter intravenös tillförsel.

Metabolism

Retigabin genomgår en omfattande metabolism hos människa. En betydande del av retigabin-dosen omvandlas till inaktiva N-glukuronider. Retigabin metaboliseras också till en N-acetyl-metabolit (NAMR) som därefter även glukuronideras. NAMR har antiepileptisk effekt, men är mindre potent än retigabin i djurmodeller.

Det finns inga belägg för oxidativ levermetabolism av retigabin eller NAMR med cytokrom P450-enzym. Det är därför osannolikt att samtidig administrering med hämmare eller inducerare av cytokrom P450-enzym påverkar farmakokinetiken för retigabin eller NAMR.

In vitro-studier med humana levermikrosomer visade låg eller ingen potential för att retigabin hämma de viktigaste cytokrom P450-isoenzymerna (inklusive CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A4/5). Dessutom inducerade inte retigabin och NAMR CYP1A2 eller CYP3A4/5 i primära humanhepatocyter. Det är därför osannolikt att retigabin påverkar farmakokinetiken hos substrat av de viktigaste cytokrom P450-isoenzymerna genom hämning eller induktion.

Eliminering

Elimineringen av retigabin sker via en kombination av levermetabolism och utsöndring via njurarna. Totalt återfinns cirka 84 % av dosen i urinen, vilket inkluderar N-acetyl-metaboliten (18 %), N-glukuronider av aktiva den modersubstansen samt av N-acetyl-metaboliten (24 %) eller den aktiva modersubstansen (36 %). Endast 14 % av retigabin utsöndras i feces. Retigabins halveringstid i plasma är cirka 6 till 10 timmar. Total clearance från plasma efter intravenös administrering av retigabin är normalt 0,4 till 0,6 l/h/kg.

Linjäritet

Farmakokinetiken för retigabin är i huvudsak linjär vid en enstaka dos i dosintervallet 25 till 600 mg hos friska frivilliga och upp till 1200 mg dagligen hos patienter med epilepsi, utan någon oväntad ackumulering efter upprepad administrering.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

I en singeldosstudie ökade AUC för retigabin med cirka 30 % hos frivilliga med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50 till 80 ml/min) och med cirka 100 % hos frivilliga med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min), jämfört med friska frivilliga. Justering av Trobalt-dosen rekommenderas till patienter med måttlig till kraftigt nedsatt njurfunktion men ingen justering av Trobalt-dosen rekommenderas till patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

I en singeldosstudie på friska frivilliga och försökspersoner med njursjukdom i slutstadiet ökade AUC för retigabin med cirka 100 % hos försökspersonerna med njursjukdom i slutstadiet jämfört med friska frivilliga.

I en andra singeldosstudie på patienter med njursjukdom i slutstadiet och som får kronisk hemodialys (n=8), initiering av dialys vid cirka 4 timmar efter en engångsdos av retigabin (100 mg), resulterade i en medianminskning av retigabin plasmakoncentrationer på 52 % från början till slutet av dialysen. Den procentuella minskningen i plasmakoncentration under dialys varierade från 34 % till 60 % med undantag för en patient som hade en minskning på 17 %.

Nedsatt leverfunktion

I en singeldosstudie sågs inga kliniskt signifikanta effekter på AUC för retigabin hos frivilliga med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 5 till 6).

AUC för retigabin ökade med cirka 50 % hos frivilliga med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 7 till 9) och med cirka 100 % hos frivilliga med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala > 9), jämfört med friska frivilliga. Justering av Trobalt-dosen rekommenderas till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Kroppsvikt

I en populationsfarmakokinetisk analys, ökade clearance för retigabin med ökande kroppsyta. Dock anses inte denna ökning vara kliniskt betydelsefull, och eftersom retigabin titreras i enlighet med den enskilda patientens svar och tolerans, krävs ingen dosjustering på grund av kroppsvikt.

Äldre (65 år och äldre)

I en singeldosstudie eliminerades retigabin långsammare av friska äldre frivilliga (66 till 82 år gamla) jämfört med friska unga vuxna frivilliga, vilket resulterar i en högre AUC (cirka 40 till 50 %) och längre halveringstid (30 %) (se avsnitt 4.2).

Kön

Resultaten av en singeldosstudie visade att hos unga vuxna frivilliga, var C_{max} för retigabin cirka 65 % högre hos kvinnor än hos män och hos äldre frivilliga (66 till 82 års ålder), var C_{max} för retigabin cirka 75 % högre hos kvinnor jämfört med män. När C_{max} normaliserats med hänsyn till vikt var värdena cirka 30 % högre bland unga kvinnor än hos män och 40 % högre hos äldre kvinnor jämfört med män. Det fanns dock ingen tydlig könsskillnad i viktnormaliserad clearance, och eftersom retigabin titreras i enlighet med den enskilda patientens svar och tolerans, krävs ingen dosjustering på grund av kön.

Ras

En post hoc-analys över flera studier på friska frivilliga visade en minskning av clearance för retigabin med 20 % hos friska frivilliga svarta jämfört med friska frivilliga kaukasiska frivilliga. Denna effekt var dock inte kliniskt signifikant, därför rekommenderas ingen justering av Trobalt-dosen.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för retigabin hos barn under 12 år har inte undersökts.

En öppen, multipeldos-, farmakokinetik-, säkerhets- och tolerabilitetsstudie hos fem personer i åldrarna 12 till yngre än 18 år med fokala anfall visade att farmakokinetiken för retigabin hos ungdomar var samstämmig med farmakokinetiken för retigabin hos vuxna. Däremot har inte effekt och säkerhet hos retigabin fastställts hos ungdomar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Maximala doser i toxicitetsstudier med upprepad dosering begränsades av överdrivna farmakologiska effekter av retigabin (inklusive ataxi, hypokinesi och tremor). Inte vid någon effektnivå i dessa studier var djurens exponering generellt mindre än den som uppnås hos människa vid rekommenderade kliniska doser.

Utvidgning av gallblåsan sågs i studier med hundar, men det fanns inga tecken på kolestas eller andra tecken på funktionsrubbnig i gallblåsan, galltömningsvolymen var oförändrad. Utvidgningen av gallblåsan hos hund resulterade i fokal kompression av levern. Kliniskt sågs inga tecken på gallblåsedysfunktion.

Gängse studier avseende gentoxicitet och karcinogenicitet visar inte på några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologi

Retigabin hade ingen effekt på fertiliteten eller allmän reproduktion.

Retigabin och/eller dess metaboliter passerade över i placentan hos råttor, vilket resulterade i vävnadskoncentrationer som var jämförbara hos moderdjur och foster.

Det fanns inga tecken på teratogenicitet efter administrering av retigabin under organogenesen till dräktiga djur. I en studie av peri- och postnatal utveckling hos råttor, var retigabin förknippad med ökad perinatal dödlighet efter administrering under graviditet. Dessutom sågs en fördröjning i reaktionen vid plötsliga ljud. Dessa fynd sågs vid exponeringsnivåer lägre än de som uppnås med kliniskt rekommenderade doser och åtföljdes av maternell toxicitet (inklusive ataxi, hypokinesi, tremor och minskad viktökning). Den maternella toxiciteten hindrade högre doseringar till moderdjuren och därmed slutledningen av säkerhetsmarginaler när det gäller behandling av människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium
Hypromellos
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa

Filmdragering

200 mg tabletter
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)
Lecitin (soja)
Xantangummi

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

200 mg tabletter:
Ogenomskinlig PVC-PCDC-aluminium blister. Förpackningen innehåller 84 filmdragerade tabletter, multiförpackning bestående av 168 (2x84) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 mars 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 14 januari 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trobalt 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg retigabin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Gröna, avlånga, filmdragerade tabletter, 7,1 mm x 16 mm, med "RTG-300" präglad på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trobalt är indicerat som tilläggsbehandling vid läkemedelsresistent fokala anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter 18 år eller äldre med epilepsi, där andra lämpliga läkemedelskombinationer har visats sig otillräckliga eller inte tolererats.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Trobalt-dosen måste gradvis ökas i enlighet med det individuella svaret för att optimera balansen mellan effekt och tolerabilitet.

Den maximala totala dagliga startdosen är 300 mg (100 mg 3 gånger dagligen). Därefter ökas den totala dagliga dosen med högst 150 mg varje vecka, beroende på den enskilda patientens svar och tolerabilitet. En effektiv underhållsdos förväntas vara mellan 600 mg/dag och 1200 mg/dag.

Den maximala totala underhållsdosen är 1200 mg/dag. Säkerhet och effekt av doser högre än 1200 mg/dag har inte testats.

Om en patient missar en eller flera doser rekommenderas det att han/hon tar en enstaka dos så snart han/hon kommer ihåg det.

Efter intag av en missad dos ska det gå minst 3 timmar tills nästa dos. Därefter ska man återgå till normalt dosschema.

När Trobalt sätts ut måste dosen gradvis minskas under en period på minst 3 veckor (se avsnitt 4.4).

Äldre (65 år och äldre)

Det finns endast begränsade data avseende säkerhet och effekt av retigabin till patienter 65 år och äldre. En sänkning av start- och underhållsdosen av Trobalt rekommenderas till äldre patienter. Den totala dagliga startdosen är 150 mg/dag och under upptrappingsperioden ska den totala dagliga dosen ökas med högst 150 mg varje vecka beroende på den enskilda patientens svar och tolerabilitet. Doser på över 900 mg/dag rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Retigabin och dess metaboliter elimineras huvudsakligen via renal utsöndring.

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50 till 80 ml/min, se avsnitt 5.2).

En halvering av den initiala dosen samt underhållsdosen av Trobalt rekommenderas hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min, se avsnitt 5.2). Den totala dagliga startdosen är 150 mg och det rekommenderas att den totala dagliga dosen under upptrappingsperioden ökas med 50 mg varje vecka, till en maximal total dos på 600 mg/dag.

För patienter med njursjukdom i slutstadium som får hemodialys ska de tre dagliga doserna tas som vanligt på dialysdagen. I tillägg rekommenderas en enskild extra dos direkt efter hemodialysen. Om genombrottskramper förekommer i slutet av dialysen ska ytterligare en extra dos övervägas vid start av påföljande dialysbehandlingar.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 5 till 6, se avsnitt 5.2).

En halvering av den initiala dosen samt underhållsdosen av Trobalt rekommenderas hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score ≥ 7 , se avsnitt 5.2). Den totala dagliga startdosen är 150 mg och det rekommenderas att den totala dagliga dosen under upptrappingsperioden ökas med 50 mg varje vecka, till en maximal total dos på 600 mg/dag.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för retigabin för barn under 18 år har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.2). Tillgänglig farmakokinetisk data finns i avsnitt 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Trobalt är avsedd för oral användning. Tabletterna ska tas uppdelat på tre doser dagligen. Tabletterna ska sväljas hela och ska inte tuggas, krossas eller delas.

Trobalt kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Ögon

Pigmentförändringar (missfärgning) i okulära vävnader inklusive näthinna har rapporterats i långtidsstudier med retigabin, ibland men inte alltid i samband med pigmentförändringar i hud, läppar eller naglar (se punkt nedan och avsnitt 4.8). Reversibilitet av näthinnepigmentering efter utsättning av retigabin har rapporterats hos vissa patienter. Den långsiktiga prognosen för dessa fynd är för närvarande okänd, men vissa av rapporterna har förknippats med synpåverkan.

Dessutom har även en särskild form av makulapåverkan med drag av vitelliform makulopati (se avsnitt 4.8) identifierats, i de flesta fall diagnostiserad med optisk koherenstomografi (OCT). Hur snabbt vitelliform makulopati progredierar och hur den påverkar retina- och makulafunktionen och

synen är inte klarlagt. Synpåverkan (begränsat synfält, förlust av central känslighet och nedsatt synskärpa) har rapporterats.

Alla patienter bör genomgå omfattande ögonundersökningar vid behandlingsstart och minst var sjätte månad, vilka bör inkludera test av synskärpan, undersökning med spaltlampemikroskop, ögonbottenfotografering efter dilatation av pupillen och OCT-undersökning av makula. Om pigmentförändringar i näthinnan, vitelliform makulopati eller förändringar av synen upptäcks bör behandlingen med Trobalt endast fortsätta efter noggrann förnyad bedömning av balansen mellan fördelar och risker. Om behandlingen fortsätter ska patienten kontrolleras mer noggrant.

Hud

Pigmentförändringar (missfärgning) i hud, läppar eller naglar har rapporterats i långtidsstudier med retigabin, ibland men inte alltid i samband med pigmentförändringar i okulära vävnader (se punkt 4.8). Hos patienter som utvecklar dessa förändringar bör behandlingen med Trobalt endast fortsätta efter noggrann förnyad bedömning av balansen mellan fördelar och risker.

Urinretention

Urinretention, dysuri och svårigheter att påbörja urinering rapporterades i kontrollerade kliniska studier med retigabin, vanligtvis inom de första 8 veckorna av behandlingen (se avsnitt 4.8). Trobalt måste användas med försiktighet till patienter med risk för urinretention och det rekommenderas att patienterna informeras om risken för dessa eventuella effekter.

QT-intervall

En studie av den elektriska överledningen i hjärtat hos friska försökspersoner visade att retigabin, upptitrerat till 1200 mg/dag, gav en QT-förlängande effekt. En genomsnittlig ökning av QTcI (den på individnivå korrigerade QT-tiden) på upp till 6,7 ms före 95 %-iga konfidensintervallgränsen 12,6 ms) observerades inom 3 timmar efter dosering. Försiktighet skall iaktas när Trobalt förskrivs tillsammans med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och till patienter med känt långt QT-intervall, kronisk hjärtsvikt, kammerhypertrofi, hypokalemi/hypomagnesemi och när behandlingen påbörjas till patienter som är 65 år eller äldre.

Hos dessa patienter rekommenderas det att ett elektrokardiogram (EKG) registreras innan behandlingen med Trobalt inleds, och hos de patienter som har ett QT-korrigerat intervall >440 ms vid baslinjen, bör ett EKG registreras vid uppnådd underhållsdos.

Psykiska störningar

Förvirringstillstånd, psykotiska sjukdomar och hallucinationer rapporterades i kontrollerade kliniska studier med retigabin (se avsnitt 4.8). Dessa effekter uppträdde vanligtvis inom de första 8 veckorna av behandlingen, och ledde ofta till att behandlingen avbröts. Det rekommenderas att patienter informeras om risken för dessa eventuella effekter.

Suicidrisk

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter behandlade med antiepileptika för flera indikationer. En meta-analys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat på en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för detta är inte känd och tillgängliga data utesluter inte möjligheten av en ökad risk för retigabin.

Patienterna bör därför övervakas med avseende på tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling ska övervägas. Patienter (och vårdgivare) bör informeras om att söka läkare om tecken på självmordstankar eller självmordsbeteende skulle uppstå.

Äldre (65 år och äldre)

Äldre patienter kan löpa ökad risk för biverkningar från centrala nervsystemet, urinretention och förmaksflimmer. Trobalt måste användas med försiktighet i denna population och reducerad start- och underhållsdos rekommenderas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Utsättningssymtom

Behandlingen med Trobalt ska gradvis trappas ut för att minimera risken för rebound-anfall. Det rekommenderas att Trobalt-dosen minskas under en period på minst 3 veckor, såvida inte säkerhetsaspekter kräver en snabb utsättning (se avsnitt 4.2).

Laboratorietester

Retigabin har visats störa kliniska laboratorietester av både serum- och urinbilirubin, vilket kan resultera i falskt förhöjda värden.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Andra antiepileptiska läkemedel

In vitro-data visade på en låg potential för interaktion med andra antiepileptika (se avsnitt 5.2). Interaktionspotentialen utvärderades därför utifrån en poolad analys av kliniska studier och även om det inte anses lika robust som fristående kliniska interaktionsstudier, stödjer dessa resultat de data man fått *in vitro*.

Baserat på dessa poolade data, orsakade inte retigabin kliniskt signifikanta effekter på dalkoncentrationerna i plasma för följande antiepileptika:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, pregabalin, topiramater, valproat, zonisamid.

Vidare, baserat på poolade data, förekom inga kliniskt signifikanta effekter av följande antiepileptiska läkemedel på farmakokinetiken för retigabin.

- lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, topiramater, valproat.

Denna analys visade inte heller på några kliniskt signifikanta effekter av inducerare (fenytoin, karbamazepin och fenobarbital) på clearance för retigabin.

Dock visade steady state data från ett begränsat antal patienter i mindre fas II-studier att:

- fenytoin kan minska retigabins systemiska exponering med 35 %
- karbamazepin kan minska retigabins systemiska exponering med 33 %.

Interaktion med digoxin

Data från en *in vitro*-studie visade att N-acetylmetaboliten av retigabin (NAMR) hämmade P-glykoprotein-medierad transport av digoxin på ett koncentrationsberoende sätt.

Baserat på en studie på friska frivilliga, ledde terapeutiska doser av retigabin (600-1200 mg/dag) till en mindre (8-18 %) ökning av AUC för digoxin efter en peroral engångsdos av digoxin. Ökningen verkade inte vara beroende av retigabindosen och anses inte vara kliniskt relevant. Det fanns ingen betydelsefull förändring av C_{max} för digoxin. Ingen dosjustering av digoxin behövs.

Interaktion med anestesiläkemedel

Trobalt kan öka varaktigheten av anestesi för vissa anestesiläkemedel (t ex tiopental, se avsnitt 5.1).

Interaktion med alkohol

Samtidigt intag av etanol (1,0 g/kg) och retigabin (200 mg) resulterade i en ökning av dimsyn hos friska frivilliga. Det rekommenderas att patienter informeras om risken för eventuella effekter på synen om de tar Trobalt tillsammans med alkohol.

Orala preventivmedel

Vid retigabin doser upp till 750 mg/dag sågs ingen kliniskt signifikant effekt av retigabin på farmakokinetiken för östrogen (etinylostradiol) eller gestagen (noretisteron), komponenter i p-piller. Dessutom sågs ingen kliniskt signifikant effekt av den låga dosen kombinations-p-piller på farmakokinetiken för retigabin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risker relaterade till antiepileptiska läkemedel i allmänhet

Råd från specialist bör ges till kvinnor i fertil ålder. Behovet av antiepileptisk behandling bör ses över när en kvinna planerar att bli gravid. Hos kvinnor som behandlas för epilepsi bör plötslig utsättning av antiepileptisk behandling undvikas, eftersom detta kan leda till anfall som kan få allvarliga konsekvenser för kvinnan och det ofödda barnet.

Risken för medfödda missbildningar ökar 2-3-faldigt hos barn vars mödrar behandlats med antiepileptiska läkemedel jämfört med den förväntade incidensen på ungefär 3 % hos normalbefolkningen. De vanligast rapporterade missbildningarna är läppspalt, kardiovaskulära missbildningar och neuralrörsdefekter. Samtidig behandling med flera antiepileptika är förenat med högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi och monoterapi ska därför användas i möjligaste mån.

Risker relaterade till Trobalt

Det finns inga adekvata data från användning av retigabin hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxicitet eftersom de uppnådda plasmakoncentrationerna i dessa studier var lägre än de man når i människa vid rekommenderade doser (se avsnitt 5.3). I en utvecklingsstudie på råtta vars mödrar behandlats med retigabin under graviditeten, sågs hos avkomman en fördröjning i reaktionen vid plötsliga ljud (se avsnitt 5.3). Den kliniska betydelsen av detta fynd är inte känt.

Trobalt rekommenderas inte under graviditet eller till kvinnor i fertil ålder, som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om retigabin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Djurstudier har visat på utsöndring av retigabin och/eller dess metaboliter i bröstmjolk. Ett beslut om att fortsätta/avbryta amningen eller att fortsätta/avbryta behandlingen med Trobalt ska göras med hänsyn till nyttan av amning för barnet och nyttan av Trobalt-behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga behandlingsrelaterade effekter av retigabin på fertiliteten har framkommit i djurstudier. Dock var plasmanivåerna i dessa studier lägre än de man når vid rekommenderade doser till människa (se avsnitt 5.3).

Effekten av retigabin på fertiliteten hos människa har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar som yrsel, somnolens, dubbelseende och dimsyn har rapporterats i kontrollerade kliniska studier, framförallt under upptrappningsfasen (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter informeras om riskerna med dessa biverkningar vid inledningen av behandlingen samt vid varje upptrappningssteg, och att de rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills de vet hur Trobalt-behandlingen påverkar dem.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Enligt poolade säkerhetsdata från tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier var biverkningarna i allmänhet milda till måttliga i intensitet och rapporterades vanligen under de 8 första veckorna av behandlingen. Det fanns ett tydligt dos samband för yrsel, somnolens, förvirring, afasi, koordinationssvårigheter, tremor, balansrubbnig, minnesstörning, gångrubbning, dimsyn och förstoppning.

De vanligaste rapporterade biverkningarna som ledde till avbrytande av behandlingen var yrsel, somnolens, trötthet och förvirringstillstånd.

Biverkningar i tabellform

Följande indelning har använts för klassificering av biverkningarna:

Mycket vanliga:	$\geq 1/10$
Vanliga:	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanliga:	$\geq 1/1\,000, < 1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$
Mycket sällsynta:	$< 1/10\,000$

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition		Viktökning Ökad aptit	
Psykiska störningar		Förvirringstillstånd Psykotiska sjukdomar Hallucinationer Desorientering Ångest	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Somnolens	Amnesi Afasi Koordinationssvårigheter Vertigo Parestesier	Hypokinesi

		Tremor Balansrubbningar Minnesstörning Dysfasi Dysartri Nedsatt uppmärksamhet Gångrubbningar Myoklonus	
Ögon	Pigmentförändringar (missfärgning) i okulära vävnader, inklusive näthinnan, har observerats efter flera års behandling. Vissa av dessa rapporter har förknippats med synpåverkan.	Dubbelseende Dimsyn Förvärvad vitelliform makulopati	
Magtarmkanalen		Illamående Förstoppning Dyspepsi Muntorrhet	Dysfagi
Lever och gallvägar		Förhöjda leverfunktionsvärden	
Hud och subkutan vävnad	Blågrå missfärgning av naglar, läppar och/eller hud har observerats, vanligen vid högre doser och efter flera års behandling.		Hudutslag Hyperhidros
Njurar och urinvägar		Dysuri Svårigheter att påbörja urinering (urinhesitation) Hematuri Kromaturi	Urinretention Nefrolitiasis
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	Asteni Sjukdomskänsla Perifera ödem	

Beskrivning av vissa biverkningar

Biverkningar relaterade till tömningsrubbningar av urinblåsan, inklusive urinretention, rapporterades hos 5 % av de retigabinbehandlade patienterna i en summerande säkerhetsanalys (se avsnitt 4.4). Majoriteten av dessa biverkningar inträffade under de första 8 veckorna av behandlingen, och det fanns inget tydligt dossamband.

I en summerande säkerhetsanalys fanns förvirringstillstånd rapporterat hos 9 % av patienterna, hallucinationer hos 2 % och psykotiska tillstånd hos 1 % av patienterna (se avsnitt 4.4). De flesta biverkningarna inträffade under de första 8 veckorna av behandlingen, och endast för förvirringstillstånd fanns det ett tydligt dossamband.

Biverkningsdata från personer i kliniska prövningar visade förekomst av missfärgning av naglarna, läpparna, hud och/eller slemhinnor per patientår av exponering på 3,6 %. Kumulativ incidens av en händelse vid 1 års, 2 års, 3 års, 4 års och 5 års exponering är cirka 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % respektive 16,7 %.

Cirka 30-40 % av personerna i kliniska prövningar som behandlades med retigabin och genomgick en undersökning av huden och/eller oftalmologisk undersökning hade missfärgning av naglar, läppar, hud och/eller slemhinnor eller icke-retinal okulär pigmentering, och cirka 15-30 % av personerna som deltog i kliniska prövningar och behandlades med retigabin och genomgick en oftalmologisk undersökning hade retinala pigmentfynd. Dessutom har fall av förvärvad vitelliform makulopati identifierats, både i kliniska studier och spontanrapporterade.

Data från äldre patienter tyder på att de kan vara mer benägna att drabbas av vissa biverkningar från centrala nervsystemet, däribland somnolens, amnesi, koordinationssvårigheter, vertigo, tremor, balansrubbingar, minnesstörning och gångrubbingar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med retigabin.

Doser av retigabin på över 2500 mg/dag rapporterades under kliniska studier. Förutom de biverkningar som observerats vid terapeutiska doser sågs agitation, aggressivitet och irritabilitet som symtom på överdosering av retigabin. Alla patienter återhämtade sig utan men.

I en studie på frivilliga, inträffade hjärtarytmi (hjärtstillestånd/asystoli eller ventrikeltakykardi) hos två personer inom 3 timmar efter en engångsdos på 900 mg retigabin. Arytmierna återgick spontant, och båda personerna tillfrisknade utan men.

Behandling

I händelse av överdos rekommenderas att patienten ges lämplig understödande behandling beroende på det kliniska behovet, inklusive EKG-övervakning. Fortsatt behandling bör ske i enlighet med rekommendationer från den nationella Giftinformationscentralen, där sådan finns tillgänglig.

Hemodialys har visats minska plasmakoncentrationerna av retigabin och NAMR med cirka 50 %.

FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX21

Verkningsmekanism

Kaliumkanaler är en av de spänningskänsliga jonkanaler som återfinns i nervceller och är viktiga faktorer för nervaktiviteten. *In vitro*-studier tyder på att retigabin främst verkar genom att öppna kaliumkanaler i nervceller (KCNQ2 [Kv7.2] och KCNQ3 [Kv7.3]). Detta stabiliserar

vilomembranpotentialen och kontrollerar sub-tröskelvärde för neuronens elektriska retbarhet, vilket förhindrar initieringen av en epileptisk aktionspotential. Mutationer i KCNQ-kanalerna ligger bakom flera ärftliga sjukdomar hos människa, inklusive epilepsi (KCNQ2 och 3). Verkningsmekanismen av retigabin på kaliumkanaler är väl dokumenterad, dock har andra mekanismer genom vilka retigabin kan visa en antiepileptisk effekt ännu inte helt klargjorts.

I en rad krampmodeller, ökade retigabin tröskeln för anfallsinduktion framkallad av maximala elchocker, pentylenetetrazol, picrotoxin och N-metyl-D-aspartat (NMDA). Retigabin visade också inhibitoriska egenskaper i flera kindling-modeller, t.ex. vid fullt kindlat tillstånd och i vissa fall under själva kindling-processen. Dessutom var retigabin effektivt för att förebygga status epilepticus-anfall hos gnagare med koboltinducerade epileptogena skador, och hämmade toniska anfall hos genetiskt känsliga möss. Relevansen av dessa modeller för epilepsi hos människa är dock inte känd.

Farmakodynamiska effekter

Retigabin ökade tiden för tiopentalinducerad sömn hos råttor från cirka 4 min till 53 min och propofolinducerad sömntid från cirka 8 min till 12 min. Det fanns ingen effekt på sömn som inducerats av halotan eller methohexitalnatrium. Retigabin kan öka varaktigheten av anestesi för vissa anestesiläkemedel (t ex tiopental).

Klinisk effekt av retigabin som tilläggsbehandling vid partiella anfall

Tre multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier med totalt 1239 vuxna patienter har gjorts för att utreda effekten av retigabin som tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Alla inskrivna patienter hade krampfall som inte var tillräckligt kontrollerade med 1-3 antiepileptika givna samtidigt och fler än 75 % av patienterna tog ≥ 2 samverkande antiepileptika. I studierna hade patienterna i genomsnitt haft diagnosen epilepsi i 22 år och den genomsnittliga (median) anfallsfrekvensen var mellan 8 och 12 per 28 dagar. Patienterna randomiserades till placebo eller retigabin på 600, 900 eller 1200 mg/dag (se tabell 1). Under en 8 veckor lång baslinjeperiod måste patienterna ha ≥ 4 partiella anfall per 28 dagar. Patienterna fick inte vara anfallsfria i ≥ 21 dagar. Längden på underhållsfasen var 8 eller 12 veckor.

De primära effektmåten var:

- procentuell förändring av den totala frekvensen partiella anfall under den dubbelblinda fasen (kombination av titrering och underhållsfas) jämfört med under baslinjeperioden per 28 dagar i alla tre studierna.
- svarsfrekvens (definierad som andelen patienter med en ≥ 50 % minskning av den totala frekvensen partiella anfall per 28 dagar) under underhållsfasen (endast studierna 301 och 302) jämfört med under baslinjeperioden.

Retigabin var effektivt som tilläggsbehandling av vuxna med partiella anfall i tre kliniska studier (tabell 1). Retigabin var statistiskt signifikant bättre än placebo vid 600 mg/dag (en studie), 900 mg/dag (två studier) och 1200 mg/dag (två studier).

Studierna var inte utformade för att utvärdera specifika kombinationer av antiepileptiska läkemedel. Säkerhet och säkerhet av retigabin vid samtidig användning med antiepileptika som sällan användes som bakgrundsbehandling i de kliniska studierna, inklusive levetiracetam, inte definitivt visats.

Tabell 1. Summering av procentuella ändringar i frekvensen av partiella anfall och svarsfrekvensen under 28 dagar

Studie (n=population i dubbel-blindfas; n=population i underhållsfas)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1200 mg/dag
Studie 205 (n=396; n=303)				
Procentuell förändring (median) av den totala frekvensen partiella anfall	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Svarsfrekvens (sekundärt effektmått)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Study 301 (n=305; n=256)				
Procentuell förändring (median) av den totala frekvensen partiella anfall	-18 %	~	~	-44 %*
Svarsfrekvens	23 %	~	~	56 %*
Study 302 (n=538; n=471)				
Procentuell förändring (median) av den totala frekvensen partiella anfall	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Svarsfrekvens	19 %	39 %	47 %*	~

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

~ Dosen har inte studerats

I öppna förlängningsstudier av de tre placebokontrollerade studierna, kvarstod effekten under en utvärderingsperiod på minst 12 månader (365 patienter).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Trobalt för barn mellan 0 och 2 år med Lennox-Gastaut Syndrom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senare lagt kravet att skicka in studieresultat för Trobalt för barn och ungdomar från 2 till under 18 år med Lennox-Gastaut Syndrom, och för barn och ungdomar från 0 till under 18 år med partiella anfall (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter både enskilda och multipla orala doser absorberas retigabin snabbt, medianvärdet för t_{max} var i allmänhet mellan 0,5 och 2 timmar. Absolut oral biotillgänglighet av retigabin jämfört med en intravenös dos är cirka 60 %.

Administrering av retigabin tillsammans med en fettrik måltid resulterade inte i någon förändring i den orala absorptionen av retigabin, mat minskade dock variabiliteten av C_{max} (23 %) mellan försökspersonerna jämfört med vid fastande tillstånd (41 %) och ledde till en ökning av C_{max} (38 %). Påverkan av föda på C_{max} under normala kliniska förhållanden förväntas inte vara kliniskt signifikant. Trobalt kan därför tas med eller utan mat.

Distribution

Proteinbindningsgraden för retigabin är cirka 80 % i koncentrationer från 0,1 till 2 µg/ml. Distributionsvolymen för retigabin vid steady-state är 2 till 3 l/kg efter intravenös tillförsel.

Metabolism

Retigabin genomgår en omfattande metabolism hos människa. En betydande del av retigabin-dosen omvandlas till inaktiva N-glukuronider. Retigabin metaboliseras också till en N-acetyl-metabolit (NAMR) som därefter även glukuronideras. NAMR har antiepileptisk effekt, men är mindre potent än retigabin i djurmodeller.

Det finns inga belägg för oxidativ levermetabolism av retigabin eller NAMR med cytokrom P450-enzym. Det är därför osannolikt att samtidig administrering med hämmare eller inducerare av cytokrom P450-enzym påverkar farmakokinetiken för retigabin eller NAMR.

In vitro-studier med humana levermikrosomer visade låg eller ingen potential för att retigabin hämma de viktigaste cytokrom P450-isoenzymerna (inklusive CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A4/5). Dessutom inducerade inte retigabin och NAMR CYP1A2 eller CYP3A4/5 i primära humanhepatocyter. Det är därför osannolikt att retigabin påverkar farmakokinetiken hos substrat av de viktigaste cytokrom P450-isoenzymerna genom hämning eller induktion.

Eliminering

Elimineringen av retigabin sker via en kombination av levermetabolism och utsöndring via njurarna. Totalt återfinns cirka 84 % av dosen i urinen, vilket inkluderar N-acetyl-metaboliten (18 %), N-glukuronider av aktiva den modersubstansen samt av N-acetyl-metaboliten (24 %) eller den aktiva modersubstansen (36 %). Endast 14 % av retigabin utsöndras i feces. Retigabins halveringstid i plasma är cirka 6 till 10 timmar. Total clearance från plasma efter intravenös administrering av retigabin är normalt 0,4 till 0,6 l/h/kg.

Linjäritet

Farmakokinetiken för retigabin är i huvudsak linjär vid en enstaka dos i dosintervallet 25 till 600 mg hos friska frivilliga och upp till 1200 mg dagligen hos patienter med epilepsi, utan någon oväntad ackumulering efter upprepad administrering.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

I en singeldosstudie ökade AUC för retigabin med cirka 30 % hos frivilliga med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50 till 80 ml/min) och med cirka 100 % hos frivilliga med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min), jämfört med friska frivilliga. Justering av Trobalt-dosen rekommenderas till patienter med måttlig till kraftigt nedsatt njurfunktion men ingen justering av Trobalt-dosen rekommenderas till patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

I en singeldosstudie på friska frivilliga och försökspersoner med njursjukdom i slutstadiet ökade AUC för retigabin med cirka 100 % hos försökspersonerna med njursjukdom i slutstadiet jämfört med friska frivilliga.

I en andra singeldosstudie på patienter med njursjukdom i slutstadiet och som får kronisk hemodialys (n=8), initiering av dialys vid cirka 4 timmar efter en engångsdos av retigabin (100 mg), resulterade i en median-minskning av retigabin plasmakoncentrationer på 52 % från början till slutet av dialysen. Den procentuella minskningen i plasmakoncentration under dialys varierade från 34 % till 60 % med undantag för en patient som hade en minskning på 17 %.

Nedsatt leverfunktion

I en singeldosstudie sågs inga kliniskt signifikanta effekter på AUC för retigabin hos frivilliga med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 5 till 6).

AUC för retigabin ökade med cirka 50 % hos frivilliga med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 7 till 9) och med cirka 100 % hos frivilliga med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala > 9), jämfört med friska frivilliga. Justering av Trobalt-dosen rekommenderas till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Kroppsvikt

I en populationsfarmakokinetisk analys, ökade clearance för retigabin med ökande kroppsyta. Dock anses inte denna ökning vara kliniskt betydelsefull, och eftersom retigabin titreras i enlighet med den enskilda patientens svar och tolerans, krävs ingen dosjustering på grund av kroppsvikt.

Äldre (65 år och äldre)

I en singeldosstudie eliminerades retigabin långsammare av friska äldre frivilliga (66 till 82 år gamla) jämfört med friska unga vuxna frivilliga, vilket resulterar i en högre AUC (cirka 40 till 50 %) och längre halveringstid (30 %) (se avsnitt 4.2).

Kön

Resultaten av en singeldosstudie visade att hos unga vuxna frivilliga, var C_{max} för retigabin cirka 65 % högre hos kvinnor än hos män och hos äldre frivilliga (66 till 82 års ålder), var C_{max} för retigabin cirka 75 % högre hos kvinnor jämfört med män. När C_{max} normaliserats med hänsyn till vikt var värdena cirka 30 % högre bland unga kvinnor än hos män och 40 % högre hos äldre kvinnor jämfört med män. Det fanns dock ingen tydlig könsskillnad i viktnormaliserad clearance, och eftersom retigabin titreras i enlighet med den enskilda patientens svar och tolerans, krävs ingen dosjustering på grund av kön.

Ras

En post hoc-analys över flera studier på friska frivilliga visade en minskning av clearance för retigabin med 20 % hos friska frivilliga svarta jämfört med friska frivilliga kaukasiska frivilliga. Denna effekt var dock inte kliniskt signifikant, därför rekommenderas ingen justering av Trobalt-dosen.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för retigabin hos barn under 12 år har inte undersökts.

En öppen, multipeldos-, farmakokinetik-, säkerhets- och tolerabilitetsstudie hos fem personer i åldrarna 12 till yngre än 18 år med fokala anfall visade att farmakokinetiken för retigabin hos ungdomar var samstämmig med farmakokinetiken för retigabin hos vuxna. Däremot har inte effekt och säkerhet hos retigabin fastställts hos ungdomar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Maximala doser i toxicitetsstudier med upprepad dosering begränsades av överdrivna farmakologiska effekter av retigabin (inklusive ataxi, hypokinesi och tremor). Inte vid någon effektnivå i dessa studier var djurens exponering generellt mindre än den som uppnås hos människa vid rekommenderade kliniska doser.

Utvidgning av gallblåsan sågs i studier med hundar, men det fanns inga tecken på kolestas eller andra tecken på funktionsrubbnig i gallblåsan, galltömningsvolymen var oförändrad. Utvidgningen av gallblåsan hos hund resulterade i fokal kompression av levern. Kliniskt sågs inga tecken på gallblåsedysfunktion.

Gängse studier avseende gentoxicitet och karcinogenicitet visar inte på några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologi

Retigabin hade ingen effekt på fertiliteten eller allmän reproduktion.

Retigabin och/ eller dess metaboliter passerade över i placentan hos råttor, vilket resulterade i vävnadskoncentrationer som var jämförbara hos moderdjur och foster.

Det fanns inga tecken på teratogenicitet efter administrering av retigabin under organogenesen till dräktiga djur. I en studie av peri-och postnatal utveckling hos råttor, var retigabin förknippad med ökad perinatal dödlighet efter administrering under graviditet. Dessutom sågs en fördröjning i reaktionen vid plötsliga ljud. Dessa fynd sågs vid exponeringsnivåer lägre än de som uppnås med kliniskt rekommenderade doser och åtföljdes av maternell toxicitet (inklusive ataxi, hypokinesi, tremor och minskad viktökning). Den maternella toxiciteten hindrade högre doseringar till moderdjuren och därmed slutledningen av säkerhetsmarginaler när det gäller behandling av människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium
Hypromellos
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa

Filmdragering

300 mg tabletter
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Indigokarmin (E132)
Gul järnoxid (E172)
Lecitin (soja)
Xantangummi

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

300 mg tabletter:
Ogenomskinlig PVC-PVDC-aluminium blister. Förpackningen innehåller 84 filmdragerade tabletter, multiförpackning bestående av 168 (2x84) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 mars 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 14 januari 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trobalt 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg retigabin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Lila, avlånga, filmdragerade tabletter, 8,1 mm x 18 mm, med "RTG-400"präglat på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trobalt är indicerat som tilläggsbehandling vid läkemedelsresistent fokala anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter 18 år eller äldre med epilepsi, där andra lämpliga läkemedelskombinationer har visats sig otillräckliga eller inte tolererats.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Trobalt-dosen måste gradvis ökas i enlighet med det individuella svaret för att optimera balansen mellan effekt och tolerabilitet.

Den maximala totala dagliga startdosen är 300 mg (100 mg 3 gånger dagligen). Därefter ökas den totala dagliga dosen med högst 150 mg varje vecka, beroende på den enskilda patientens svar och tolerabilitet. En effektiv underhållsdos förväntas vara mellan 600 mg/dag och 1200 mg/dag.

Den maximala totala underhållsdosen är 1200 mg/dag. Säkerhet och effekt av doser högre än 1200 mg/dag har inte testats.

Om en patient missar en eller flera doser rekommenderas det att han/hon tar en enstaka dos så snart han/hon kommer ihåg det.

Efter intag av en missad dos ska det gå minst 3 timmar tills nästa dos. Därefter ska man återgå till normalt dosschema.

När Trobalt sätts ut måste dosen gradvis minskas under en period på minst 3 veckor (se avsnitt 4.4).

Äldre (65 år och äldre)

Det finns endast begränsade data avseende säkerhet och effekt av retigabin till patienter 65 år och äldre. En sänkning av start- och underhållsdosen av Trobalt rekommenderas till äldre patienter. Den totala dagliga startdosen är 150 mg/dag och under upptrappingsperioden ska den totala dagliga dosen ökas med högst 150 mg varje vecka beroende på den enskilda patientens svar och tolerabilitet. Doser på över 900 mg/dag rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Retigabin och dess metaboliter elimineras huvudsakligen via renal utsöndring.

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50 till 80 ml/min, se avsnitt 5.2).

En halvering av den initiala dosen samt underhållsdosen av Trobalt rekommenderas hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min, se avsnitt 5.2). Den totala dagliga startdosen är 150 mg och det rekommenderas att den totala dagliga dosen under upptrappingsperioden ökas med 50 mg varje vecka, till en maximal total dos på 600 mg/dag.

För patienter med njursjukdom i slutstadium som får hemodialys ska de tre dagliga doserna tas som vanligt på dialysdagen. I tillägg rekommenderas en enskild extra dos direkt efter hemodialysen. Om genombrottskramp förekommer i slutet av dialysen ska ytterligare en extra dos övervägas vid start av påföljande dialysbehandlingar.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 5 till 6, se avsnitt 5.2).

En halvering av den initiala dosen samt underhållsdosen av Trobalt rekommenderas hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score ≥ 7 , se avsnitt 5.2). Den totala dagliga startdosen är 150 mg och det rekommenderas att den totala dagliga dosen under upptrappingsperioden ökas med 50 mg varje vecka, till en maximal total dos på 600 mg/dag.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för retigabin för barn under 18 år har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.2). Tillgänglig farmakokinetisk data finns i avsnitt 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Trobalt är avsedd för oral användning. Tabletterna ska tas uppdelat på tre doser dagligen. Tabletterna ska sväljas hela och ska inte tuggas, krossas eller delas.

Trobalt kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Ögon

Pigmentförändringar (missfärgning) i okulära vävnader inklusive näthinnan har rapporterats i långtidsstudier med retigabin, ibland men inte alltid i samband med pigmentförändringar i hud, läppar eller naglar (se punkt nedan och avsnitt 4.8). Reversibilitet av näthinnepigmentering efter utsättning av retigabin har rapporterats hos vissa patienter. Den långsiktiga prognosen för dessa fynd är för närvarande okänd, men vissa av rapporterna har förknippats med synpåverkan.

Dessutom har även en särskild form av makulapåverkan med drag av vitelliform makulopati (se avsnitt 4.8) identifierats, i de flesta fall diagnostiserad med optisk koherenstomografi (OCT). Hur snabbt vitelliform makulopati progredierar och hur den påverkar retina- och makulafunktionen och

synen är inte klarlagt. Synpåverkan (begränsat synfält, förlust av central känslighet och nedsatt synskärpa) har rapporterats.

Alla patienter bör genomgå omfattande ögonundersökningar före behandlingsstart och minst var sjätte månad, vilka bör inkludera test av synskärpan, undersökning med spaltlampemikroskop, ögonbottenfotografering efter dilatation av pupillen och OCT-undersökning av makula. Om pigmentförändringar i näthinnan, vitelliform makulopati eller förändringar av synen upptäcks bör behandlingen med Trobalt endast fortsätta efter noggrann förnyad bedömning av balansen mellan fördelar och risker. Om behandlingen fortsätter ska patienten kontrolleras mer noggrant.

Hud

Pigmentförändringar (missfärgning) i hud, läppar eller naglar har rapporterats i långtidsstudier med retigabin, ibland men inte alltid, i samband med pigmentförändringar i okulära vävnader (se punkt ovan samt avsnitt 4.8). Hos patienter som utvecklar dessa förändringar bör behandlingen med Trobalt endast fortsätta efter noggrann förnyad bedömning av balansen mellan fördelar och risker.

Urinretention

Urinretention, dysuri och svårigheter att påbörja urinerings rapporterades i kontrollerade kliniska studier med retigabin, vanligtvis inom de första 8 veckorna av behandlingen (se avsnitt 4.8). Trobalt måste användas med försiktighet till patienter med risk för urinretention och det rekommenderas att patienterna informeras om risken för dessa eventuella effekter.

QT-intervall

En studie av den elektriska överledningen i hjärtat hos friska försökspersoner visade att retigabin, upptitrerat till 1200 mg/dag, gav en QT-förlängande effekt. En genomsnittlig ökning av QTcI (den på individnivå korrigerade QT-tiden) på upp till 6,7 ms före 95 %-iga konfidensintervallgränsen 12,6 ms) observerades inom 3 timmar efter dosering. Försiktighet skall iaktas när Trobalt förskrivs tillsammans med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och till patienter med känt långt QT-intervall, kronisk hjärtsvikt, kammerhypertrofi, hypokalemi/hypomagnesemi och när behandlingen påbörjas till patienter som är 65 år eller äldre.

Hos dessa patienter rekommenderas det att ett elektrokardiogram (EKG) registreras innan behandlingen med Trobalt inleds, och hos de patienter som har ett QT-korrigerat intervall >440 ms vid baslinjen, bör ett EKG registreras vid uppnådd underhållsdos.

Psykiska störningar

Förvirringstillstånd, psykotiska sjukdomar och hallucinationer rapporterades i kontrollerade kliniska studier med retigabin (se avsnitt 4.8). Dessa effekter uppträdde vanligtvis inom de första 8 veckorna av behandlingen, och ledde ofta till att behandlingen avbröts. Det rekommenderas att patienter informeras om risken för dessa eventuella effekter.

Suicidrisk

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter behandlade med antiepileptika för flera indikationer. En meta-analys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat på en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för detta är inte känd och tillgängliga data utesluter inte möjligheten av en ökad risk för retigabin.

Patienterna bör därför övervakas med avseende på tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling ska övervägas. Patienter (och vårdgivare) bör informeras om att söka läkare om tecken på självmordstankar eller självmordsbeteende skulle uppstå.

Äldre (65 år och äldre)

Äldre patienter kan löpa ökad risk för biverkningar från centrala nervsystemet, urinretention och förmaksflimmer. Trobalt måste användas med försiktighet i denna population och reducerad start- och underhållsdos rekommenderas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Utsättningssymtom

Behandlingen med Trobalt ska gradvis trappas ut för att minimera risken för rebound-anfall. Det rekommenderas att Trobalt-dosen minskas under en period på minst 3 veckor, såvida inte säkerhetsaspekter kräver en snabb utsättning (se avsnitt 4.2).

Laboratorietester

Retigabin har visats störa kliniska laboratorietester av både serum- och urinbilirubin, vilket kan resultera i falskt förhöjda värden.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Andra antiepileptiska läkemedel

In vitro-data visade på en låg potential för interaktion med andra antiepileptika (se avsnitt 5.2). Interaktionspotentialen utvärderades därför utifrån en poolad analys av kliniska studier och även om det inte anses lika robust som fristående kliniska interaktionsstudier, stödjer dessa resultat de data man fått *in vitro*.

Baserat på dessa poolade data, orsakade inte retigabin kliniskt signifikanta effekter på dalkoncentrationerna i plasma för följande antiepileptika:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, pregabalin, topiramat, valproat, zonisamid.

Vidare, baserat på poolade data, förekom inga kliniskt signifikanta effekter av följande antiepileptiska läkemedel på farmakokinetiken för retigabin.

- lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, topiramat, valproat.

Denna analys visade inte heller på några kliniskt signifikanta effekter av inducerare (fenytoin, karbamazepin och fenobarbital) på clearance för retigabin.

Dock visade steady state data från ett begränsat antal patienter i mindre fas II-studier att:

- fenytoin kan minska retigabins systemiska exponering med 35 %
- karbamazepin kan minska retigabins systemiska exponering med 33 %.

Interaktion med digoxin

Data från en *in vitro*-studie visade att N-acetylmetaboliten av retigabin (NAMR) hämmade P-glykoprotein-medierad transport av digoxin på ett koncentrationsberoende sätt.

Baserat på en studie på friska frivilliga, ledde terapeutiska doser av retigabin (600-1200 mg/dag) till en mindre (8-18 %) ökning av AUC för digoxin efter en peroral engångsdos av digoxin. Ökningen verkade inte vara beroende av retigabindosen och anses inte vara kliniskt relevant. Det fanns ingen betydelsefull förändring av C_{max} för digoxin. Ingen dosjustering av digoxin behövs.

Interaktion med anestesiläkemedel

Trobalt kan öka varaktigheten av anestesi för vissa anestesiläkemedel (t ex tiopental, se avsnitt 5.1).

Interaktion med alkohol

Samtidigt intag av etanol (1,0 g/kg) och retigabin (200 mg) resulterade i en ökning av dimsyn hos friska frivilliga. Det rekommenderas att patienter informeras om risken för eventuella effekter på synen om de tar Trobalt tillsammans med alkohol.

Orala preventivmedel

Vid retigabin doser upp till 750 mg/dag sågs ingen kliniskt signifikant effekt av retigabin på farmakokinetiken för östrogen (etinylostradiol) eller gestagen (noretisteron), komponenter i p-piller. Dessutom sågs ingen kliniskt signifikant effekt av den låga dosen kombinations-p-piller på farmakokinetiken för retigabin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risker relaterade till antiepileptiska läkemedel i allmänhet

Råd från specialist bör ges till kvinnor i fertil ålder. Behovet av antiepileptisk behandling bör ses över när en kvinna planerar att bli gravid. Hos kvinnor som behandlas för epilepsi bör plötslig utsättning av antiepileptisk behandling undvikas, eftersom detta kan leda till anfall som kan få allvarliga konsekvenser för kvinnan och det ofödda barnet.

Risken för medfödda missbildningar ökar 2-3-faldigt hos barn vars mödrar behandlats med antiepileptiska läkemedel jämfört med den förväntade incidensen på ungefär 3 % hos normalbefolkningen. De vanligast rapporterade missbildningarna är läppspalt, kardiovaskulära missbildningar och neuralrörsdefekter. Samtidig behandling med flera antiepileptika är förenat med högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi och monoterapi ska därför användas i möjligaste mån.

Risker relaterade till Trobalt

Det finns inga adekvata data från användning av retigabin hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxicitet eftersom de uppnådda plasmakoncentrationerna i dessa studier var lägre än de man når i människa vid rekommenderade doser (se avsnitt 5.3). I en utvecklingsstudie på råttor vars mödrar behandlats med retigabin under graviditeten, sågs hos avkomman en fördröjning i reaktionen vid plötsliga ljud (se avsnitt 5.3). Den kliniska betydelsen av detta fynd är inte känt.

Trobalt rekommenderas inte under graviditet eller till kvinnor i fertil ålder, som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om retigabin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Djurstudier har visat på utsöndring av retigabin och/eller dess metaboliter i bröstmjolk. Ett beslut om att fortsätta/avbryta amningen eller att fortsätta/avbryta behandlingen med Trobalt ska göras med hänsyn till nyttan av amning för barnet och nyttan av Trobalt-behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga behandlingsrelaterade effekter av retigabin på fertiliteten har framkommit i djurstudier. Dock var plasmanivåerna i dessa studier lägre än de man når vid rekommenderade doser till människa (se avsnitt 5.3).

Effekten av retigabin på fertiliteten hos människa har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar som yrsel, somnolens, dubbelseende och dimsyn har rapporterats i kontrollerade kliniska studier, framförallt under upptrappingsfasen (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter informeras om riskerna med dessa biverkningar vid inledningen av behandlingen samt vid varje upptrappingssteg, och att de rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills de vet hur Trobalt-behandlingen påverkar dem.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Enligt poolade säkerhetsdata från tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier var biverkningarna i allmänhet milda till måttliga i intensitet och rapporterades vanligen under de 8 första veckorna av behandlingen. Det fanns ett tydligt dos samband för yrsel, somnolens, förvirring, afasi, koordinationssvårigheter, tremor, balansrubbing, minnesstörning, gångrubbing, dimsyn och förstopning.

De vanligaste rapporterade biverkningarna som ledde till avbrytande av behandlingen var yrsel, somnolens, trötthet och förvirringstillstånd.

Biverkningar i tabellform

Följande indelning har använts för klassificering av biverkningarna.

Mycket vanliga:	$\geq 1/10$
Vanliga:	$\geq 1/100$, $< 1/10$
Mindre vanliga:	$\geq 1/1\,000$, $< 1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$
Mycket sällsynta:	$< 1/10\,000$.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition		Viktökning Ökad aptit	
Psykiska störningar		Förvirringstillstånd Psykotiska sjukdomar Hallucinationer Desorientering Ångest	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Somnia	Amnesi Afasi Koordinationssvårigheter Vertigo Parestesier Tremor Balansrubbingar Minnesstörning Dysfasi Dysartri Nedsatt uppmärksamhet Gångrubbingar Myoklonus	Hypokinesi

Ögon	Pigmentförändringar (missfärgning) i okulära vävnader, inklusive näthinnan, har observerats efter flera års behandling. Vissa av dessa rapporter har förknippats med synpåverkan.	Dubbelseende Dimsyn Förvärvad vitelliform makulopati	
Magtarmkanalen		Illamående Förstopning Dyspepsi Muntorrhet	Dysfagi
Lever och gallvägar		Förhöjda leverfunktionsvärden	
Hud och subkutan vävnad	Blågrå missfärgning av naglar, läppar och/eller hud har observerats, vanligen vid högre doser och efter flera års behandling.		Hudutslag Hyperhidros
Njurar och urinvägar		Dysuri Svårigheter att påbörja urinering (urinhesitation) Hematuri Kromaturi	Urinretention Nefrolitiasis
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	Asteni Sjukdomskänsla Perifera ödem	

Beskrivning av vissa biverkningar

Biverkningar relaterade till tömningsrubbningar av urinblåsan, inklusive urinretention, rapporterades hos 5 % av de retigabinbehandlade patienterna i en summerande säkerhetsanalys (se avsnitt 4.4). Majoriteten av dessa biverkningar inträffade under de första 8 veckorna av behandlingen, och det fanns inget tydligt dossamband.

I en summerande säkerhetsanalys fanns förvirringstillstånd rapporterat hos 9 % av patienterna, hallucinationer hos 2 % och psykotiska tillstånd hos 1 % av patienterna (se avsnitt 4.4). De flesta biverkningarna inträffade under de första 8 veckorna av behandlingen, och endast för förvirringstillstånd fanns det ett tydligt dossamband.

Biverkningsdata från personer i kliniska prövningar visade förekomst av missfärgning av naglarna, läpparna, hud och/eller slemhinnor per patientår av exponering på 3,6 %. Kumulativ incidens av en händelse vid 1 års, 2 års, 3 års, 4 års och 5 års exponering är cirka 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % respektive 16,7 %.

Cirka 30-40 % av personerna i kliniska prövningar som behandlades med retigabin och genomgick en undersökning av huden och/eller oftalmologisk undersökning hade missfärgning av naglar, läppar, hud

och/eller slemhinnor eller icke-retinal okulär pigmentering, och cirka 15-30 % av personerna som deltog i kliniska prövningar och behandlades med retigabin och genomgick en oftalmologisk undersökning hade retinala pigmentfynd. Dessutom har fall av förvärvad vitelliform makulopati identifierats, både i kliniska studier och spontanrapporterade.

Data från äldre patienter tyder på att de kan vara mer benägna att drabbas av vissa biverkningar från centrala nervsystemet, däribland somnolens, amnesi, koordinationssvårigheter, vertigo, tremor, balansrubbingar, minnesstörning och gångrubbingar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med retigabin.

Doser av retigabin på över 2500 mg/dag rapporterades under kliniska studier. Förutom de biverkningar som observerats vid terapeutiska doser sågs agitation, aggressivitet och irritabilitet som symtom på överdosering av retigabin. Alla patienter återhämtade sig utan men.

I en studie på frivilliga, inträffade hjärtarytmi (hjärtstillestånd/asystoli eller ventrikeltakykardi) hos två personer inom 3 timmar efter en engångsdos på 900 mg retigabin. Arytmierna återgick spontant, och båda personerna tillfrisknade utan men.

Behandling

I händelse av överdos rekommenderas att patienten ges lämplig understödande behandling beroende på det kliniska behovet, inklusive EKG-övervakning. Fortsatt behandling bör ske i enlighet med rekommendationer från den nationella Giftinformationscentralen, där sådan finns tillgänglig.

Hemodialys har visats minska plasmakoncentrationerna av retigabin och NAMR med cirka 50 %.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX21

Verkningsmekanism

Kaliumkanaler är en av de spänningskänsliga jonkanaler som återfinns i nervceller och är viktiga faktorer för nervaktiviteten. *In vitro*-studier tyder på att retigabin främst verkar genom att öppna kaliumkanaler i nervceller (KCNQ2 [Kv7.2] och KCNQ3 [Kv7.3]). Detta stabiliserar vilomembranpotentialen och kontrollerar sub-tröskelvärde för neuronens elektriska retbarhet, vilket förhindrar initieringen av en epileptisk aktionspotential. Mutationer i KCNQ-kanalerna ligger bakom flera ärftliga sjukdomar hos människa, inklusive epilepsi (KCNQ2 och 3). Verkningsmekanismen av retigabin på kaliumkanaler är väl dokumenterad, dock har andra mekanismer genom vilka retigabin kan visa en antiepileptisk effekt ännu inte helt klargjorts.

I en rad krampmodeller, ökade retigabin tröskeln för anfallsinduktion framkallad av maximala elchocker, pentylenetetrazol, picrotoxin och N-metyl-D-aspartat (NMDA). Retigabin visade också

inhibitoriska egenskaper i flera kindling-modeller, t.ex. vid fullt kindlat tillstånd och i vissa fall under själva kindling-processen. Dessutom var retigabin effektivt för att förebygga status epilepticus anfall hos gnagare med koboltinducerade epileptogena skador, och hämmade toniska anfall hos genetiskt känsliga möss. Relevansen av dessa modeller för epilepsi hos människa är dock inte känd.

Farmakodynamiska effekter

Retigabin ökade tiden för tiopentalinducerad sömn hos råttor från cirka 4 min till 53 min och propofolinducerad sömntid från cirka 8 min till 12 min. Det fanns ingen effekt på sömn som inducerats av halotan eller methohexitalnatrium. Retigabin kan öka varaktigheten av anestesi för vissa anestesiläkemedel (t ex tiopental).

Klinisk effekt av retigabin som tilläggsbehandling vid partiella anfall

Tre multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier med totalt 1239 vuxna patienter har gjorts för att utreda effekten av retigabin som tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Alla inskrivna patienter hade krampanfall som inte var tillräckligt kontrollerade med 1-3 antiepileptika givna samtidigt och fler än 75 % av patienterna tog ≥ 2 samverkande antiepileptika. I studierna hade patienten i genomsnitt haft diagnosen epilepsi i 22 år och den genomsnittliga (median) anfallsfrekvensen var mellan 8 och 12 per 28 dagar. Patienterna randomiserades till placebo eller retigabin på 600, 900 eller 1200 mg/dag (se tabell 1). Under en 8 veckor lång baslinjeperiod måste patienterna ha ≥ 4 partiella anfall per 28 dagar. Patienterna fick inte vara anfallsfria i ≥ 21 dagar. Längden på underhållsfasen var 8 eller 12 veckor.

De primära effektmåten var:

- procentuell förändring av den totala frekvensen partiella anfall under den dubbelblinda fasen (kombination av titring och underhållsfas) jämfört med under baslinjeperioden per 28 dagar i alla tre studierna
- svarsfrekvens (definierad som andelen patienter med en ≥ 50 % minskning av den totala frekvensen partiella anfall per 28 dagar) under underhållsfasen (endast studierna 301 och 302) jämfört med under baslinjeperioden

Retigabin var effektivt som tilläggsbehandling av vuxna med partiella anfall i tre kliniska studier (tabell 1). Retigabin var statistiskt signifikant bättre än placebo vid 600 mg/dag (en studie), 900 mg/dag (två studier) och 1200 mg/dag (två studier).

Studierna var inte utformade för att utvärdera specifika kombinationer av antiepileptiska läkemedel. Sålunda har effekt och säkerhet av retigabin vid samtidig användning med antiepileptika som sällan användes som bakgrundsbehandling i de kliniska studierna, inklusive levetiracetam, inte definitivt visats.

Tabell 1. Summering av procentuella ändringar i frekvensen av partiella anfall och svarsfrekvensen under 28 dagar

Studie (n=population i dubbel-blindfas; n=population i underhållsfas)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dag	900 mg/dag	1200 mg/dag
Studie 205 (n=396; n=303)				
Procentuell förändring (median) av den totala frekvensen partiella anfall	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Svarsfrekvens (sekundärt effektmått)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Study 301 (n=305; n=256)				
Procentuell förändring (median) av den totala frekvensen partiella anfall	-18 %	~	~	-44 %*
Svarsfrekvens	23 %	~	~	56 %*
Study 302 (n=538; n=471)				
Procentuell förändring (median) av den totala frekvensen partiella anfall	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Svarsfrekvens	19 %	39 %	47 %*	~

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

~ Dosen har inte studerats

I öppna förlängningsstudier av de tre placebokontrollerade studierna, kvarstod effekten under en utvärderingsperiod på minst 12 månader (365 patienter).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Trobalt för barn mellan 0 och 2 år med Lennox Gastaut Syndrom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senare lagt kravet att skicka in studieresultat för Trobalt för barn och ungdomar från 2 till under 18 år med Lennox Gastaut Syndrom, och för barn och ungdomar från 0 till under 18 år med partiella anfall (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter både enstaka och multipla orala doser absorberas retigabin snabbt, medianvärdet för t_{max} var i allmänhet mellan 0,5 och 2 timmar. Absolut oral biotillgänglighet av retigabin jämfört med en intravenös dos är cirka 60 %.

Administrering av retigabin tillsammans med en fettrik måltid resulterade inte i någon förändring i den orala absorptionen av retigabin, mat minskade dock variabiliteten av C_{max} (23 %) mellan försökspersonerna jämfört med vid fastande tillstånd (41 %) och ledde till en ökning av C_{max} (38 %). Påverkan av föda på C_{max} under normala kliniska förhållanden förväntas inte vara kliniskt signifikant. Trobalt kan därför tas med eller utan mat.

Distribution

Proteinbindningsgraden för retigabin är cirka 80 % i koncentrationer från 0,1 till 2 µg/ml. Distributionsvolymen för retigabin vid steady-state är 2 till 3 l/kg efter intravenös tillförsel.

Metabolism

Retigabin genomgår en omfattande metabolism hos människa. En betydande del av retigabin-dosen omvandlas till inaktiva N-glukuronider. Retigabin metaboliseras också till en N-acetylmetsabolit (NAMR) som därefter även glukuronideras. NAMR har antiepileptisk effekt, men är mindre potent än retigabin i djurmodeller.

Det finns inga belägg för oxidativ levermetabolism av retigabin eller NAMR med cytokrom P450-enzymen. Det är därför osannolikt att samtidig administrering med hämmare eller inducerare av cytokrom P450-enzymen påverkar farmakokinetiken för retigabin eller NAMR.

In vitro-studier med humana levermikrosomer visade låg eller ingen potential för att retigabin hämma de viktigaste cytokrom P450-isoenzymerna (inklusive CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A4/5). Dessutom inducerade inte retigabin och NAMR CYP1A2 eller CYP3A4/5 i primära humanhepatocyter. Det är därför osannolikt att retigabin påverkar farmakokinetiken hos substrat av de viktigaste cytokrom P450-isoenzymerna genom hämning eller induktion.

Eliminering

Elimineringen av retigabin sker via en kombination av levermetabolism och utsöndring via njurarna. Totalt återfinns cirka 84 % av dosen i urinen, vilket inkluderar N-acetyl-metaboliten (18 %), N-glukuronider av aktiva den modersubstansen samt av N-acetyl-metaboliten (24 %) eller den aktiva modersubstansen (36 %). Endast 14 % av retigabin utsöndras i feces. Retigabins halveringstid i plasma är cirka 6 till 10 timmar. Total clearance från plasma efter intravenös administrering av retigabin är normalt 0,4 till 0,6 l/h/kg.

Linjäritet

Farmakokinetiken för retigabin är i huvudsak linjär vid en enstaka dos i dosintervallet 25 till 600 mg hos friska frivilliga och upp till 1200 mg dagligen hos patienter med epilepsi, utan någon oväntad ackumulering efter upprepad administrering.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

I en singeldosstudie ökade AUC för retigabin med cirka 30 % hos frivilliga med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50 till 80 ml/min) och med cirka 100 % hos frivilliga med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min), jämfört med friska frivilliga. Justering av Trobalt-dosen rekommenderas till patienter med måttlig till kraftigt nedsatt njurfunktion men ingen justering av Trobalt-dosen rekommenderas till patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

I en singeldosstudie på friska frivilliga och försökspersoner med njursjukdom i slutstadiet ökade AUC för retigabin med cirka 100 % hos försökspersonerna med njursjukdom i slutstadiet jämfört med friska frivilliga.

I en andra singeldosstudie på patienter med njursjukdom i slutstadiet och som får kronisk hemodialys (n=8), initiering av dialys vid cirka 4 timmar efter en engångsdos av retigabin (100 mg), resulterade i en medianminskning av retigabin plasmakoncentrationer på 52 % från början till slutet av dialysen. Den procentuella minskningen i plasmakoncentration under dialys varierade från 34 % till 60 % med undantag för en patient som hade en minskning på 17 %.

Nedsatt leverfunktion

I en singeldosstudie sågs inga kliniskt signifikanta effekter på AUC för retigabin hos frivilliga med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 5 till 6).

AUC för retigabin ökade med cirka 50 % hos frivilliga med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 7 till 9) och med cirka 100 % hos frivilliga med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala >9), jämfört med friska frivilliga. Justering av Trobalt-dosen rekommenderas till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Kroppsvikt

I en populationsfarmakokinetisk analys, ökade clearance för retigabin med ökande kroppsyta. Dock anses inte denna ökning vara kliniskt betydelsefull, och eftersom retigabin titreras i enlighet med den enskilda patientens svar och tolerans, krävs ingen dosjustering på grund av kroppsvikt.

Äldre (65 år och äldre)

I en singeldosstudie eliminerades retigabin långsammare av friska äldre frivilliga (66 till 82 år gamla) jämfört med friska unga vuxna frivilliga, vilket resulterar i en högre AUC (cirka 40 till 50 %) och längre halveringstid (30 %) (se avsnitt 4.2).

Kön

Resultaten av en singeldosstudie visade att hos unga vuxna frivilliga, var C_{max} för retigabin cirka 65 % högre hos kvinnor än hos män och hos äldre frivilliga (66 till 82 års ålder), var C_{max} för retigabin cirka 75 % högre hos kvinnor jämfört med män. När C_{max} normaliserats med hänsyn till vikt var värdena cirka 30 % högre bland unga kvinnor än hos män och 40 % högre hos äldre kvinnor jämfört med män. Det fanns dock ingen tydlig könsskillnad i viktnormaliserad clearance, och eftersom retigabin titreras i enlighet med den enskilda patientens svar och tolerans, krävs ingen dosjustering på grund av kön.

Ras

En post hoc-analys över flera studier på friska frivilliga visade en minskning av clearance för retigabin med 20 % hos friska frivilliga svarta jämfört med friska frivilliga kaukasiska frivilliga. Denna effekt var dock inte kliniskt signifikant, därför rekommenderas ingen justering av Trobalt-dosen.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för retigabin hos barn under 12 år har inte undersökts.

En öppen, multipeldos-, farmakokinetik-, säkerhets- och tolerabilitetsstudie hos fem personer i åldrarna 12 till yngre än 18 år med fokala anfall visade att farmakokinetiken för retigabin hos ungdomar var samstämmig med farmakokinetiken för retigabin hos vuxna. Däremot har inte effekt och säkerhet hos retigabin fastställts hos ungdomar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Maximala doser i toxicitetsstudier med upprepad dosering begränsades av överdrivna farmakologiska effekter av retigabin (inklusive ataxi, hypokinesi och tremor). Inte vid någon effektnivå i dessa studier var djurens exponering generellt mindre än den som uppnås hos människa vid rekommenderade kliniska doser.

Utvidgning av gallblåsan sågs i studier med hundar, men det fanns inga tecken på kolestas eller andra tecken på funktionsrubbnig i gallblåsan, galltömningsvolymen var oförändrad. Utvidgningen av gallblåsan hos hund resulterade i fokal kompression av levern. Kliniskt sågs inga tecken på gallblåsedysfunktion.

Gängse studier avseende gentoxicitet och karcinogenicitet visar inte på några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologi

Retigabin hade ingen effekt på fertiliteten eller allmän reproduktion.

Retigabin och/ eller dess metaboliter passerade över i placentan hos råttor, vilket resulterade i vävnadskoncentrationer som var jämförbara hos moderdjur och foster.

Det fanns inga tecken på teratogenicitet efter administrering av retigabin under organogenesen till dräktiga djur. I en studie av peri- och postnatal utveckling hos råttor, var retigabin förknippad med ökad perinatal dödlighet efter administrering under graviditet. Dessutom sågs en fördröjning i reaktionen vid plötsliga ljud. Dessa fynd sågs vid exponeringsnivåer lägre än de som uppnås med kliniskt rekommenderade doser och åtföljdes av maternell toxicitet (inklusive ataxi, hypokinesi, tremor och minskad viktökning). Den maternella toxiciteten hindrade högre doseringar till moderdjuren och därmed slutledningen av säkerhetsmarginaler när det gäller behandling av människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium
Hypromellos
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa

Filmdragering

400 mg tabletter
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Indigokarmin (E132)
Karmin (E120)
Lecitin (soja)
Xantangummi

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

400 mg tabletter:
Ogenomskinlig PVC-PVDC-aluminium blister. Förpackningen innehåller 84 filmdragerade tabletter, multiförpackning bestående av 168 (2x84) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 mars 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 14 januari 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Före lansering i varje medlemsland, och även efter ändringar av väsentliga delar i utbildningsmaterialet ska MAH överenskomma med den nationella läkemedelsmyndigheten om det slutgiltiga utbildningsmaterialet.

Vid och efter lanseringen, ska MAH säkerställa att neurologer, oftalmologer och annan sjukvårdspersonal (enligt nationella krav) är försedda med ett informationspaket som innehåller följande delar:

- Produktresumén
- En förskrivarguide för läkare. När så är tillämpligt, bör ett foljbrev som belyser de viktigaste förändringarna även ingå som en del i utbildningsmaterialet. Läkarens förskrivarguide bör inkludera följande viktiga meddelande:

- o Behovet av att informera patienterna om att TROBALT kan orsaka eller potentiella symtom på urinretention/ svårigheter att påbörja urinering.
- o Behovet av att informera patienterna om biverkningar relaterade till QT-förlängning.
- o Försiktighet vid användning av TROBALT till patienter med hjärtsjukdom eller till de som samtidigt tar läkemedel kända för att orsaka QT-förlängning.
- o Behovet av att informera patienterna om att TROBALT kan orsaka förvirringstillstånd, hallucinationer och psykotiska sjukdomar och behovet av att följa dosupptrappningen för att minimera riskerna för detta.
- o Behovet av att informera patienterna om att TROBALT kan ge pigmentförändringar i okulära vävnader inklusive näthinnan och även i hud, läppar och/eller naglar, liksom en särskild form av makulapåverkan med drag av vitelliform makulopati.
- o Behovet av omfattande ögonundersökning inkluderande test av synskärpan, undersökning med spaltlampemikroskop, ögonbottenfotografering efter dilatation av pupillen och opisk koherenstomografi (OCT) av makula vid starten av behandlingen och minst var 6:e månad därefter så länge behandlingen pågår. Om pigmenteringar i näthinnan, vitelliform makulopati eller förändringar av synen upptäcks bör behandling med Trobalt endast fortsättas efter noggrann förnyad bedömning av balansen mellan fördelar och risker. Om behandlingen fortsätter ska patienten kontrolleras mer noggrant.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Trobalt 50 mg filmdragerade tabletter
retigabin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 50 mg retigabin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

21 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

trobalt 50 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Trobalt 50 mg filmdragerade tabletter
retigabin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glaxo Group Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Trobalt 100 mg filmdragerade tabletter
retigabin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 100 mg retigabin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

21 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÅR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

trobalt 100 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Trobalt 100 mg filmdragerade tabletter
retigabin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glaxo Group Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Trobalt 200 mg filmdragerade tabletter
retigabin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 200 mg retigabin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

84 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGANGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/681/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

trobalt 200 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Trobalt 200 mg filmdragerade tabletter
retigabin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glaxo Group Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Trobalt 300 mg filmdragerade tabletter
retigabin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 300 mg retigabin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

84 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGANGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/681/009

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

trobalt 300 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Trobalt 300 mg filmdragerade tabletter
retigabin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glaxo Group Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Trobalt 400 mg filmdragerade tabletter
retigabin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 400 mg retigabin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

84 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGANGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/681/011

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

trobalt 400 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Trobalt 400 mg filmdragerade tabletter
retigabin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glaxo Group Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERETIKETT (MED BLUE BOX – ENDAST MULTIFÖRPACKNING)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trobalt 200 mg filmdragerade tabletter
retigabin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 200 mg retigabin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multiförpackning: 168 (2 förpackningar med 84) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,

Middlesex,
TW8 9GS
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/681/008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

14. ALLMÅN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERETIKETT (MED BLUE BOX – ENDAST MULTIFÖRPACKNING)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Trobalt 300 mg filmdragerade tabletter
retigabin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 300 mg retigabin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multiförpackning: 168 (2 förpackningar med 84) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM****9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,

Middlesex,
TW8 9GS
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/681/010

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

14. ALLMÅN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERETIKETT (MED BLUE BOX – ENDAST MULTIFÖRPACKNING)****1. LÄKEMEDELST NAMN**

Trobalt 400 mg filmdragerade tabletter
retigabin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 400 mg retigabin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multiförpackning: 168 (2 förpackningar med 84) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM****9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,

Middlesex,
TW8 9GS
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/681/012

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG (UTAN BLUE BOX – ENDAST MULTIFÖRPACKNING)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Trobalt 200 mg filmdragerade tabletter
retigabin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 200 mg retigabin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

84 filmdragerade tabletter
Komponent av multiförpackning, får ej säljas separat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGANGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/11/681/008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

trobalt 200 mg

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG (UTAN BLUE BOX – ENDAST MULTIFÖRPACKNING)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Trobalt 300 mg filmdragerade tabletter
retigabin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 300 mg retigabin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

84 filmdragerade tabletter
Komponent av multiförpackning, får ej säljas separat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGANGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/11/681/010

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

trobalt 300 mg

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG (UTAN BLUE BOX – ENDAST MULTIFÖRPACKNING)****1. LÄKEMEDELST NAMN**

Trobalt 400 mg filmdragerade tabletter
retigabin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 400 mg retigabin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

84 filmdragerade tabletter
Komponent av multiförpackning, får ej säljas separat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGANGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/11/681/012

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

trobalt 400 mg

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

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

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Trobalt är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Trobalt
3. Hur du tar Trobalt
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Trobalt ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Trobalt är och vad det används för

Trobalt innehåller den aktiva substansen retigabin. Trobalt hör till en läkemedelsgrupp som kallas *antiepileptika*. Det verkar genom att förhindra den överaktivitet i hjärnan som utlöser epileptiska anfall (attacker).

Trobalt används för att behandla epileptiska anfall som påverkar en del av hjärnan (partiella anfall), vilka eventuellt kan sprida sig till större områden i båda hjärnhalvorna (sekundär generalisering). Det används tillsammans med andra läkemedel mot epilepsi för att behandla vuxna som fortsätter att få anfall och där andra kombinationer av antiepileptiska läkemedel inte har fungerat bra.

2. Vad du behöver veta innan du tar Trobalt

Ta inte Trobalt

- om du är allergisk mot retigabin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Trobalt:

- om du är 65 år eller äldre
- om du har njur- eller leverproblem.

Tala med din läkare om något av detta gäller dig. Läkaren kan välja att ge dig en lägre dos.

Var uppmärksam på allvarliga symtom

Trobalt kan ge allvarliga biverkningar, inklusive svårigheter att urinera (*urinretention*) och psykiska problem. Du måste vara uppmärksam på vissa symtom när du tar Trobalt för att minska risken för eventuella problem. Se "Var uppmärksam på allvarliga symtom" i avsnitt 4.

Missfärgning av hud, naglar, läppar och ögon och ögonsjukdom orsakad av förändringar i näthinnans centrum (makulopati)

Missfärgning av delar av ögat, inklusive näthinnan (insidan av bakre delen av ögat) har rapporterats hos personer som har tagit Trobalt under flera år (se avsnitt 4).

Ögonsjukdom orsakad av förändringar i näthinnans centrum (makulopati) har rapporterats hos personer som har tagit Trobalt (se avsnitt 4).

Din läkare bör rekommendera att du gör en ögonundersökning innan behandlingen påbörjas. Ögonundersökningen bör upprepas minst var sjätte månad medan du tar Trobalt. Behandlingen kommer att avbrytas om några problem uppstår och om andra lämpliga behandlingar finns tillgängliga. Din läkare kommer att kontrollera dig mer noggrant om behandlingen med Trobalt fortsätter.

Tala om för din läkare om du upplever några synförändringar medan du behandlas med Trobalt.

En blå-grå missfärgning av hud, läppar eller naglar har också rapporterats hos personer som har tagit Trobalt under flera år (se avsnitt 4). Detta sker ibland tillsammans med missfärgning av delar av ögat. Om du märker sådana förändringar under behandling med detta läkemedel, tala om det för din läkare. Din läkare kommer att diskutera med dig huruvida behandlingen med Trobalt ska fortsätta.

Hjärtsjukdomar

Trobalt kan påverka hjärtrytmen. Du löper större risk att påverkas:

- om du tar andra läkemedel
- om du har hjärtproblem
- om du har låga halter av kalium (*hypokalemi*) eller magnesium (*hypomagnesemi*) i blodet
- om du är 65 år eller äldre.

Tala med din läkare om något av detta gäller dig, eller om du märker några ovanliga förändringar i din hjärtrytm (som t ex att ditt hjärta slår för snabbt eller för långsamt). Du kan behöva extra kontroller (inklusive ett elektrokardiogram (EKG), vilket är ett test som visar den elektriska aktiviteten i ditt hjärta) medan du tar Trobalt.

Tankar på att skada dig själv eller begå självmord

Ett litet antal personer som behandlats med läkemedel mot epilepsi som t ex Trobalt har fått tankar på att skada sig själva eller begå självmord. Om du någon gång får dessa tankar, kontakta omedelbart din läkare.

Om du ska ta ett blod- eller urinprov

Trobalt kan påverka resultatet av vissa prover. Om du ska ta ett blod- eller urinprov:

Tala om för den som ordinerar provet att du tar Trobalt.

Barn och ungdomar

Trobalt rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år. Effekten och säkerheten är inte känd i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Trobalt

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Trobalt kan påverka vissa narkosläkemedel (t.ex. tiopental). Om du ska genomgå en operation under narkos:

Tala om för läkaren att du tar Trobalt i god tid innan.

Trobalt med alkohol

Intag av alkohol tillsammans med Trobalt kan ge dig dimsyn. Var extra försiktig tills du vet hur Trobalt tillsammans med alkohol påverkar dig.

Graviditet och amning

Det finns ingen information gällande säkerheten med Trobalt hos gravida kvinnor. Trobalt rekommenderas därför inte under graviditet. Du måste använda ett tillförlitligt preventivmedel för att förhindra att du blir gravid under tiden du behandlas med Trobalt.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Sluta inte med behandlingen utan att ha diskuterat det med din läkare. Läkaren kommer att väga nyttan för dig mot eventuella risker för ditt barn av att ta Trobalt när du är gravid.

Det är inte känt om den aktiva substansen i Trobalt går över i bröstmjolk. Tala med din läkare angående amning när du tar Trobalt. Läkaren kommer att väga nyttan för dig gentemot eventuella risker för ditt barn av att ta Trobalt när du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Trobalt kan göra dig yr eller dåsig och kan orsaka dubbelseende eller dimsyn. Kör inte bil och använd inte maskiner innan du vet hur Trobalt påverkar dig.

Du måste tala med din läkare om effekterna av din epilepsi på bilkörning och användning av maskiner.

3. Hur du tar Trobalt

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket Trobalt ska du ta

Den maximala startdosen av Trobalt är 100 mg tre gånger dagligen (totalt 300 mg per dag). Din läkare kan gradvis justera dosen under några veckor så att dina anfall kontrolleras bättre och biverkningarna hålls till ett minimum. Maxdosen är 400 mg 3 gånger dagligen (totalt 1200 mg per dag). Om du är över 65 år kommer du vanligtvis att ges en lägre startdos och din läkare kan begränsa den maximala dosen till 900 mg per dag.

Om du har njur- eller leverproblem, kan din läkare ge dig en lägre dos av Trobalt.

Ta inte mer Trobalt än vad din läkare har rekommenderat. Det kan ta några veckor att hitta den rätta dosen av Trobalt för dig.

Hur du tar Trobalt

Trobalt är avsedd för att tas via munnen. Svälj tabletten hel. Tugga inte och bryt inte itu eller krossa tabletten. Du kan ta Trobalt med eller utan mat.

Om du har tagit för stor mängd av Trobalt

Om du tar för många tabletter av Trobalt är det större risk att du får biverkningar eller något av följande symtom:

- upprördhet, aggressivitet eller irritation
- effekter på hjärtats rytm.

Kontakta din läkare eller apotekspersonal för råd, om du tagit mer Trobalt än du blivit ordinerad. Om möjligt visa dem din läkemedelsförpackning.

Om du har glömt att ta Trobalt

Om du har glömt att ta en dos Trobalt, ta den så snart som möjligt. Därefter ska det gå minst 3 timmar innan du tar nästa dos.

Ta inte mer än en dos i taget för att kompensera för glömd dos. Om du är osäker på vad du ska göra, rådgör med din läkare eller apotekspersonal.

Sluta inte ta Trobalt utan att ha rådgjort med läkare

Ta Trobalt så länge din läkare rekommenderar det. Sluta inte utan att läkaren talar om för dig att du ska göra det.

Om du slutar att ta Trobalt

Om du plötsligt slutar att ta Trobalt kan dina anfall komma tillbaka eller förvärras. Minska inte dosen om inte din läkare talar om för dig att göra det. Om behandlingen ska avbrytas är det viktigt att dosen minskas gradvis under minst 3 veckor.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Trobalt orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Var uppmärksam på allvarliga symtom

Missfärgning av delar av ögat, inklusive näthinnan (inuti bakre delen av ögat): detta kan vara mycket vanligt hos personer som har tagit Trobalt under flera år.

Ögonsjukdom orsakad av förändringar i näthinnans centrum (makulopati): detta kan vara vanligt hos personer som tar Trobalt. Du kan märka att din syn blir suddig centralt i synfältet och att du kan få problem med att läsa och känna igen ansikten. Till en början kanske dessa förändringar inte påverkar din syn, men den kan försämrats med tiden.

I vissa fall kan förändringar av ögats pigmentering förbättras efter att behandlingen med Trobalt har avslutats.

Din läkare bör rekommendera att du gör en ögonundersökning innan behandlingen påbörjas. Ögonundersökningen bör upprepas minst var sjätte månad medan du tar Trobalt. Behandlingen kommer att avbrytas om några problem uppstår och om andra lämpliga behandlingar finns tillgängliga. Din läkare kommer att kontrollera dig mer noggrant om behandlingen med Trobalt fortsätter.

En blå-grå missfärgning av hud, läppar eller naglar: detta är mycket vanligt hos personer som har tagit Trobalt under flera år. Detta kan ibland inträffa tillsammans med missfärgning av delar av ögat. Din läkare kommer att diskutera med dig huruvida behandlingen med Trobalt ska fortsätta.

Svårigheter att urinera

Detta är vanligt hos personer som tar Trobalt, och kan leda till oförmåga att urinera. Det är mest sannolikt att detta inträffar under de första månadernas behandling med Trobalt. Symtomen omfattar:

- smärta vid urinering (*dysuri*)
- svårigheter att påbörja urinering (*urinesitation*)
- oförmåga att urinera (*urinretention*).

Kontakta omedelbart din läkare om du får något av dessa symtom.

Psykiska problem

Dessa är vanliga hos personer som tar Trobalt, och det är mest sannolikt att de inträffar under de första månadernas behandling med Trobalt. Symtomen omfattar:

- förvirring
- psykotiska störningar (allvarliga psykiska problem)
- hallucinationer (att "se" eller "höra" saker som egentligen inte finns).

Kontakta din läkare så snart som möjligt om du får något av dessa symtom. Din läkare kan besluta att Trobalt inte är lämpligt för dig.

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan drabba mer än 1 av 10 personer som tar Trobalt:

- yrsel
- dåsighet
- brist på energi.

Vanliga biverkningar

Dessa kan drabba upp till 1 av 10 personer som tar Trobalt:

- blod i urinen, onormalt färgad urin
- förvirring, ångest
- minnesförlust (*amnesi*)
- svårigheter med läsning, skrivning eller att säga vad du menar, eller svårigheter att förstå ord
- koncentrationssvårigheter
- bristande koordinationsförmåga, svindel (*vertigo*), balansrubbingar, gångsvårigheter
- skakningar, plötsliga muskelryckningar (*myoklonus*)
- stickningar eller domningar i händer eller fötter
- dubbelseende eller dimsyn
- förstoppning, illamående, matsmältningsbesvär, muntorrhet
- viktuppgång, ökad aptit
- svullnad av underben och fötter
- svaghetskänsla eller allmän sjukdomskänsla
- förändringar av leverfunktionen, vilket visar sig i blodprover.

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan drabba upp till 1 av 100 personer som tar Trobalt:

- långsamma eller minskade muskelrörelser
- sväljsvårigheter
- hudutslag
- överdriven svettning
- njursten.

Äldre

Om du är 65 år eller äldre, kan du vara mer benägen än yngre vuxna att få följande symtom:

- dåsighet
- minnesförlust
- balansproblem, bristande koordinationsförmåga, svindel (*vertigo*), gångsvårigheter
- skakningar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Trobalt ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är retigabin. Varje tablett innehåller 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg eller 400 mg retigabin.

Övriga innehållsämnen är kroskarmellosnatrium, hypromellos, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, polyvinylalkohol, titanoxid (E171), talk (E553b), Lecitin (soja) och Xantangummi.

50 mg och 400 mg tabletterna innehåller även indigokarmin (E132) och karmin (E120).

100 mg och 300 mg tabletterna innehåller även indigokarmin (E132) och gul järnoxid (E172).

200 mg tabletterna innehåller även gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Trobalt 50 mg filmdragerade tabletter är lila, runda och märkta med "RTG 50" på den ena sidan. Varje förpackning innehåller blister om 21 eller 84 filmdragerade tabletter.

Trobalt 100 mg filmdragerade tabletter är gröna, runda och märkta "RTG-100" på den ena sidan. Varje förpackning innehåller blister om 21 eller 84 filmdragerade tabletter.

Trobalt 200 mg filmdragerade tabletter är gula, avlånga och märkta "RTG-200" på den ena sidan. Varje förpackning innehåller blister om 84 eller 2x84 filmdragerade tabletter.

Trobalt 300 mg filmdragerade tabletter är gröna, avlånga och märkta "RTG-300" på den ena sidan. Varje förpackning innehåller blister om 84 eller 2x84 filmdragerade tabletter.

Trobalt 400 mg filmdragerade tabletter är lila, avlånga och märkta "RTG-400" på den ena sidan. Varje förpackning innehåller blister om 84 eller 2x84 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

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

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 531 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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
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

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

lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel: + 370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA IV
SKÅL TILL YTTERLIGARE EN FÖRNYELSE

SKÅL TILL YTTERLIGARE EN FÖRNYELSE

Baserat på de data som har blivit tillgängliga sedan beviljandet av det ursprungliga godkännande för försäljning anser CHMP att nytta-riskförhållandet för Trobalt är fortsatt positiv, men anser att dess säkerhetsprofil ska övervakas noggrant av följande skäl:

Ögonsjukdomar har observerats vid användning av Trobalt, inklusive pigmentförändringar i näthinnan. Osäkerhet om inverkan av denna risk på patienter kvarstår eftersom det finns en möjlighet för funktionella abnormiteter i samband med retinopati inklusive potentiellt allvarlig synnedsättning.

Därför, baserat på säkerhetsprofilen för Trobalt sammanfattade CHMP att innehavare av godkännande för försäljning ska lämna in ytterligare en ansökan om förnyelse om 5 år.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning