

Läs mer om avregistrerade läkemedel

**Produktresumé (SPC):** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

## 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 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Lila, runda, filmdragerade tabletter, 5,6 mm, med "RTG 50"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 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 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 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  $\geq 7$ , 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.

#### **Administreringsätt**

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 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 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 konfidensintervallgränsen 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-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).

### **Utsättningsymtom**

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 retigabindoser på upp till 750 mg/dag sågs ingen kliniskt signifikant effekt av retigabin på farmakokinetiken för östrogen (etinylöstradiol) 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 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 multicenter-studier var biverkningarna i allmänhet milda till måttliga i intensitet och rapporterades vanligen

under de 8 första veckorna av behandlingen. Det fanns ett tydligt dossamband för yrsel, somnolens, förvirring, afasi, koordinationssvårigheter, tremor, balansrubbnig, minnesstörning, gånggrubbning, 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:	≥1/10
Vanliga:	≥1/100, <1/10
Mindre vanliga:	≥1/1 000, <1/100
Sällsynta:	≥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
<b>Metabolism och nutrition</b>		Viktökning Ökad aptit	
<b>Psykiska störningar</b>		Förvirringstillstånd Psykotiska sjukdomar Hallucinationer Desorientering Ångest	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Yrsel Somnolens	Amnesi Afasi Koordinationssvårigheter Vertigo Parestesier Tremor Balansrubbnigar Minnesstörning Dysfasi Dysartri Nedsatt uppmärksamhet Gånggrubbningar Myoklonus	Hypokinesi
<b>Ögon</b>	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	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
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 tömningsrubbingar 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 till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## 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 spänning känsliga 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 anestesi-läkemedel (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  $\geq 2$  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  $\geq 4$  partiella anfall per 28 dagar. Patienterna fick inte vara anfallsfria i  $\geq 21$  dagar. Längden på underhållsfasen var 8 eller 12 veckor.

De primära effektmått 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  $\geq 50$  % 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
<b>Studie 205</b> (n=396; n=303)				
	-13%	-23%	-29%*	-35%*

Procentuell förändring (median) av den totala frekvensen partiella anfall				
Svarsfrekvens (sekundärt effektmått)	26%	28%	41%	41%*
<b>Study 301 (n=305; n=256)</b>				
Procentuell förändring (median) av den totala frekvensen partiella anfall	-18%	~	~	-44%*
Svarsfrekvens	23%	~	~	56%*
<b>Study 302 (n=538; n=471)</b>				
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 senarelagt 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 totala 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 hämmar 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 moderssubstansen samt av N-acetyl-metaboliten (24 %) eller den aktiva moderssubstansen (36 %). Endast 14 % av retigabin utsöndras i faeces. 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 kroppsytta. 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.

Gångse 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**

*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**

Första godkännandet: 28 mars 2011

Förnyat godkännande: 14 januari 2016

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2016-04-20

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