

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trobalt® 50 mg Filmtabletten  
 Trobalt® 100 mg Filmtabletten  
 Trobalt® 200 mg Filmtabletten  
 Trobalt® 300 mg Filmtabletten  
 Trobalt® 400 mg Filmtabletten

### Startpackung

Trobalt® 50 mg Filmtabletten  
 Trobalt® 100 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

50 mg Tabletten:

Jede Filmtablette enthält 50 mg Retigabin.

100 mg Tabletten:

Jede Filmtablette enthält 100 mg Retigabin.

200 mg Tabletten:

Jede Filmtablette enthält 200 mg Retigabin.

300 mg Tabletten:

Jede Filmtablette enthält 300 mg Retigabin.

400 mg Tabletten:

Jede Filmtablette enthält 400 mg Retigabin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

50 mg Tabletten:

Violette runde Filmtabletten mit der Kennzeichnung „RTG 50“ auf einer Seite.

100 mg Tabletten:

Grüne runde Filmtabletten mit der Kennzeichnung „RTG 100“ auf einer Seite.

200 mg Tabletten:

Gelbe längliche Filmtabletten mit der Kennzeichnung „RTG-200“ auf einer Seite.

300 mg Tabletten:

Grüne längliche Filmtabletten mit der Kennzeichnung „RTG-300“ auf einer Seite.

400 mg Tabletten:

Violette längliche Filmtabletten mit der Kennzeichnung „RTG-400“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Trobalt ist angezeigt als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

Trobalt muss entsprechend des individuellen Ansprechens des Patienten aufdosiert werden, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren.

Die maximale Gesamttagesdosis bei Therapiebeginn beträgt 300 mg (100 mg dreimal täglich). Anschließend wird die Gesamttagesdosis abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten und von der Verträglichkeit um maximal 150 mg pro Woche aufdosiert. Es wird erwartet, dass die wirk-

same Erhaltungsdosis zwischen 600 mg/Tag und 1.200 mg/Tag liegt.

Die maximale Gesamt-Erhaltungsdosis beträgt 1.200 mg/Tag. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Dosen oberhalb von 1.200 mg/Tag wurden nicht nachgewiesen.

Ein Patient, der eine oder mehrere Dosen ausgelassen hat, sollte, sobald er daran denkt, seine übliche Einzeldosis einnehmen.

Nach Einnahme einer ausgelassenen Dosis darf die nächste Dosis frühestens 3 Stunden später eingenommen werden. Anschließend sollte das normale Dosierschema wieder aufgenommen werden.

Bei Beendigung der Behandlung mit Trobalt muss die Dosis schrittweise reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Retigabin und seine Metaboliten werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden.

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min; siehe Abschnitt 5.2) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50 ml/min; siehe Abschnitt 5.2) wird eine Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis von Trobalt um 50 % empfohlen. Die Gesamttagesdosis beträgt bei Therapiebeginn 150 mg Trobalt und es wird empfohlen, die Gesamttagesdosis in der Aufdosierungsphase um 50 mg pro Woche zu erhöhen, bis eine Gesamtdosis von maximal 600 mg/Tag erreicht ist.

Der Einfluss einer Hämodialyse auf die Retigabin-Clearance wurde nicht ausreichend untersucht.

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 bis 6; siehe Abschnitt 5.2) ist keine Dosisreduktion erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≥7; siehe Abschnitt 5.2) wird eine Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis von Trobalt um 50 % empfohlen. Die Gesamttagesdosis beträgt bei Therapiebeginn 150 mg und es wird empfohlen, die Gesamttagesdosis in der Aufdosierungsphase um 50 mg pro Woche zu erhöhen, bis eine Gesamtdosis von maximal 600 mg/Tag erreicht ist.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Retigabin bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren sind bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Retigabin bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter vor. Bei älteren Patienten wird eine Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis empfohlen. Die Gesamttagesdosis bei Therapiebeginn beträgt 150 mg/Tag. Die Gesamttagesdosis während der Aufdosierungsphase sollte in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen

des Patienten und der Verträglichkeit um maximal 150 mg pro Woche erhöht werden. Dosierungen von über 900 mg/Tag werden nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Art der Anwendung

Trobalt wird dreimal täglich zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sollten im Ganzen eingenommen und nicht zerkaut, zerstoßen oder zerteilt werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Harnverhalt

In kontrollierten klinischen Studien zu Retigabin wurde über Fälle von Harnverhalt, Dysurie und Harnentleerungsverzögerung berichtet. Diese traten in der Regel innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf (siehe Abschnitt 4.8). Trobalt muss bei Patienten, bei denen das Risiko für einen Harnverhalt besteht, mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten über das Risiko für diese möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

#### QT-Intervall

Eine Studie zur Reizleitung im Herzen an gesunden Probanden zeigte, dass Retigabin bei einer Aufdosierung auf 1.200 mg/Tag einen QT-verlängernden Effekt verursachte. Eine durchschnittliche Erhöhung des individuellen korrigierten QT-Intervalls von bis zu 6,7 ms (obere Grenze des einseitigen 95 % Konfidenzintervalls 12,6 ms) ist innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme beobachtet worden. Bei gemeinsamer Verordnung von Trobalt mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit bekanntermaßen verlängertem QT-Intervall, dekompensierter Herzinsuffizienz, ventrikulärer Hypertrophie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie und bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn 65 Jahre und älter sind, ist Vorsicht geboten.

Bei diesen Patienten wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Trobalt ein Elektrokardiogramm (EKG) aufzuzeichnen. Bei Patienten mit einem korrigierten QT-Intervall > 440 ms als Ausgangswert sollte bei Erreichen der Erhaltungsdosis noch ein EKG aufgezeichnet werden.

#### Psychiatrische Erkrankungen

In kontrollierten klinischen Studien zu Retigabin wurden Verwirrheitszustände, psychotische Störungen und Halluzinationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Effekte traten im Allgemeinen innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf und führten bei den betroffenen Patienten häufig zu einem Absetzen der Behandlung. Die Patienten sollten über das Risiko für diese möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

#### Suizidrisiko

Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurden bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden. Auch eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte ein leicht erhöhtes

Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für dieses Risiko ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos unter Trobalt nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen für Suizidgedanken und suizidales Verhalten überwacht und es sollte eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

#### Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Ältere Patienten können ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von zentralnervösen Nebenwirkungen, Harnverhalt und Vorhofflimmern haben. Trobalt muss bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden und es wird eine reduzierte Anfangs- und Erhaltungsdosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Krampfanfälle bei Absetzen der Behandlung

Wie auch bei anderen Antiepileptika muss die Behandlung mit Trobalt allmählich ausgeschrieben werden, um das Potential für Rebound-Krampfanfälle möglichst gering zu halten. Es wird empfohlen, die Trobalt-Dosis über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen zu reduzieren, es sei denn, Bedenken bezüglich der Sicherheit erfordern ein abruptes Absetzen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### Andere Antiepileptika

*In vitro*-Daten zeigten ein geringes Potential für Wechselwirkungen mit anderen Antiepileptika (siehe Abschnitt 5.2). Das Potential für Arzneimittelwechselwirkungen wurde daher auf Grundlage einer gepoolten Analyse von klinischen Studien bewertet. Obwohl diese Daten nicht als so robust betrachtet werden wie eigenständige Wechselwirkungsstudien, unterstützen die Ergebnisse die *in vitro*-Daten.

Auf der Grundlage dieser gepoolten Daten hatte Retigabin keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Tal-Plasmakonzentrationen der folgenden Antiepileptika:

- Carbamazepin, Clobazam, Clonazepam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramat, Valproat, Zonisamid.

Weiterhin hatten die folgenden Antiepileptika auf der Grundlage gepoolter Daten keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Retigabin:

- Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat, Valproat.

Diese Analyse zeigte ebenfalls keinen klinisch signifikanten Effekt der Induktoren (Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital) auf die Retigabin-Clearance.

Steady-State-Daten einer begrenzten Anzahl von Patienten in kleineren Phase-II-Studien deuteten jedoch darauf hin, dass:

- Phenytoin die systemische Retigabin-Exposition um 35 % reduzieren kann
- Carbamazepin die systemische Retigabin-Exposition um 33 % reduzieren kann

#### Wechselwirkung mit Digoxin

Die Daten einer *in vitro*-Studie zeigten, dass der N-Acetyl-Metabolit von Retigabin den P-Glykoprotein-vermittelten Transport von Digoxin konzentrationsabhängig hemmte, was darauf hinweist, dass der N-Acetyl-Metabolit die renale Clearance von Digoxin hemmen könnte. Die Einnahme von Trobalt in therapeutischen Dosen kann die Digoxin-Serumkonzentrationen erhöhen.

#### Wechselwirkungen mit Anästhetika

Trobalt kann die Dauer einer durch einige Anästhetika induzierten Anästhesie verlängern (so zum Beispiel von Thiopental-Natrium; siehe Abschnitt 5.1).

#### Wechselwirkung mit Alkohol

Die gleichzeitige Einnahme von Ethanol (1,0 g/kg) mit Retigabin (200 mg) führte bei gesunden Probanden zu vermehrtem Verschwommensehen. Die Patienten sollten über die möglichen Auswirkungen auf das Sehvermögen aufgeklärt werden, wenn sie Trobalt mit Alkohol einnehmen.

#### Laboruntersuchungen

Es wurde gezeigt, dass Retigabin klinische Laboruntersuchungen auf Bilirubin in Serum und Urin beeinflusst und fälschlicherweise erhöhte Werte liefern kann.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

#### Risiko im Zusammenhang mit Antiepileptika im Allgemeinen

Frauen, die schwanger werden können, sollten von einem Facharzt beraten werden. Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant, sollte die Notwendigkeit der Behandlung mit Antiepileptika neu überprüft werden. Bei Frauen, die wegen einer Epilepsie behandelt werden, ist ein plötzliches Absetzen der Antiepileptika zu vermeiden, da dies zu Durchbruch-Anfällen führen kann, die ernste Konsequenzen für die Mutter und das ungeborene Kind haben könnten.

Das Risiko für kongenitale Fehlbildungen ist bei Kindern von mit Antiepileptika behandelten Müttern um den Faktor 2 bis 3 gegenüber der in der Allgemeinbevölkerung erwarteten Inzidenz von ca. 3 % erhöht. Die am häufigsten berichteten Fehlbildungen sind Lippenpalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte. Eine Behandlung mit mehreren Antiepileptika ist mit einem höheren Risiko für kongenitale Missbildungen verbunden als eine Monotherapie, weshalb, sofern möglich, eine Monotherapie angewendet werden sollte.

#### Risiko im Zusammenhang mit Trobalt

Bisher liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Retigabin bei Schwangeren vor. Die tierexperimentellen Studien sind hinsichtlich der Reproduktionstoxizität nicht ausreichend, weil die in diesen Studien erreichten Plasmaspiegel niedriger lagen, als die beim Menschen erzielten Spiegel bei den empfohlenen Dosen (siehe Abschnitt 5.3). In einer Entwicklungsstudie an Ratten, deren Muttertiere in der Tragezeit mit

Retigabin behandelt wurden, kam es bei den Nachkommen zu einer verzögerten Entwicklung des akustisch ausgelösten Startle-Reflexes (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

Trobalt wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Retigabin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien gingen Retigabin und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch über. Bei der Entscheidung, ob das Stillen fortzusetzen/zu beenden ist oder die Behandlung mit Trobalt fortzusetzen/zu beenden ist, sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

#### Fertilität

In tierexperimentellen Studien gab es keine behandlungsbedingten Auswirkungen von Retigabin auf die Fertilität. Allerdings waren die in diesen Studien erreichten Plasmaspiegel niedriger als die beim Menschen unter den empfohlenen Dosen erzielten Spiegel (siehe Abschnitt 5.3).

Die Auswirkungen von Retigabin auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht.

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

In kontrollierten klinischen Studien wurden Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, Müdigkeit, Diplopie und Verschwommensehen berichtet, und zwar insbesondere in der Aufdosierungsphase (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass die Patienten über das Risiko für derartige Nebenwirkungen zu Therapiebeginn und nach jedem Aufdosierungsschritt aufgeklärt werden. Darüber hinaus sind sie darüber aufzuklären, dass sie kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen sollen, bis sie wissen, welche Auswirkungen Trobalt auf sie hat.

Da das Ansprechen auf alle Antiepileptika individuell variiert, soll der verordnende Arzt mit dem Patienten explizit über das Thema Epilepsie und Autofahren sprechen.

### 4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus den gepoolten Sicherheitsdaten dreier multizentrischer, randomisierter, doppelblinder, placebokontrollierter Studien waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer ausgeprägt und wurden am häufigsten in den ersten 8 Behandlungswochen berichtet. Es gab eine offensichtliche Dosis-Abhängigkeit für Schwindel, Müdigkeit, Verwirrheitszustände, Aphasie, Koordinationsstörungen, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Gedächtnisstörungen, Gangstörungen, Verschwommensehen und Obstipation.

Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem Absetzen der Behandlung führten, waren Schwindel, Müdigkeit, Erschöpfung und Verwirrheitszustände.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Gewichtszunahme Appetitzunahme	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Verwirrheitszustände Psychotische Störungen Halluzinationen Desorientierung Angst	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schwindel Müdigkeit <sup>1</sup>	Amnesie <sup>1</sup> Aphasie Koordinationsstörungen <sup>1</sup> Drehschwindel <sup>1</sup> Parästhesien Tremor <sup>1</sup> Gleichgewichtsstörungen <sup>1</sup> Gedächtnisstörungen <sup>1</sup> Wortfindungs- und Verständnisstörungen Dysarthrie Aufmerksamkeitsstörungen Gangstörungen <sup>1</sup> Myoklonien	Hypokinesie
<b>Augenerkrankungen</b>		Diplopie Verschwommensehen	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Übelkeit Obstipation Dyspepsie Mundtrockenheit	Schluckstörungen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		Erhöhte Leberwerte	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Hautausschlag Hyperhidrosis
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Dysurie Harnentleerungsverzögerung Hämaturie Chromaturie	Harnverhalt Nierensteine
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Erschöpfung	Asthenie Unwohlsein Periphere Ödeme	

<sup>1</sup> Daten von älteren Patienten weisen darauf hin, dass bei ihnen mit höherer Wahrscheinlichkeit bestimmte zentralnervöse Ereignisse auftreten können.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:  $\geq 1/10$   
Häufig:  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$   
Gelegentlich:  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$   
Selten:  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$   
Sehr selten:  $< 1/10.000$ .

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Im gepoolten Datensatz zur Sicherheit wurden im Zusammenhang mit einer Funktionsstörung der Harnentleerung stehende Nebenwirkungen einschließlich Harnretention bei 5 % der mit Retigabin behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Mehrzahl der Ereignisse trat in den ersten 8 Behandlungswochen auf und es bestand keine offensichtliche Dosisabhängigkeit.

Bei 9 % der mit Retigabin behandelten Patienten des gepoolten Datensatzes wurden Verwirrheitszustände, bei 2 % Halluzinationen und bei 1 % psychotische Störungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die

Mehrzahl der Nebenwirkungen trat in den ersten 8 Behandlungswochen auf und nur bei den Verwirrheitszuständen wurde eine offensichtliche Dosisabhängigkeit festgestellt.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome

Es gibt begrenzte Erfahrungen zu Überdosierungen mit Retigabin.

In klinischen Studien wurden Retigabin-Überdosen von mehr als 2.500 mg/Tag berichtet. Symptome der Retigabin-Überdosis waren neben den unter therapeutischen Dosen beobachteten Nebenwirkungen Agitiertheit, aggressives Verhalten und Reizbarkeit. Es wurden keine bleibenden Schäden berichtet.

In einer Studie mit Probanden kam es bei zwei Personen innerhalb von 3 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis von 900 mg Retigabin zu Herzrhythmusstörungen (Herzstillstand/Asystolie oder ventrikuläre Tachykardie). Die Herzrhythmusstörungen klangen spontan ab und beide Probanden erholten sich ohne bleibende Schäden.

##### Behandlung

Im Falle einer Überdosis soll der Patient klinisch angemessene supportive Therapie

und elektrokardiographische (EKG) Überwachung erhalten. Die weitere Behandlung sollte, sofern verfügbar, gemäß den Empfehlungen der nationalen Giftnotrufzentrale erfolgen.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX21.

##### Wirkmechanismus

Kaliumkanäle gehören zu den spannungsabhängigen Ionenkanälen in Nervenzellen und sind wichtige Determinanten der neuronalen Aktivität. *In vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Retigabin vorwiegend dadurch wirkt, dass es Kaliumkanäle in Neuronen öffnet (KCNQ2 [Kv7.2] und KCNQ3 [Kv7.3]). Dadurch wird das Ruhemembranpotential stabilisiert und es kommt zu einer Kontrolle der elektrischen Erregbarkeit der Neuronen im Sub-Schwellenbereich, wodurch die Auslösung von epileptiformen Aktionspotentialentladungen verhindert wird. Mutationen der KCNQ-Kanäle liegen mehreren Erbkrankheiten des Menschen zugrunde, einschließlich der Epilepsie (KCNQ2 und 3). Der

Wirkmechanismus von Retigabin auf Kaliumkanäle ist gut dokumentiert, allerdings müssen weitere Mechanismen, über die Retigabin eine antiepileptische Wirkung ausüben könnte, erst noch vollständig erforscht werden.

Retigabin erhöhte in einer Reihe von Anfallsmodellen die Schwelle für eine Anfallsinduktion durch maximale Elektroschocks, Pentylenetetrazol, Picrotoxin und N-Methyl-D-Aspartat (NMDA). Darüber hinaus zeigte Retigabin in zahlreichen Kindling-Modellen, wie zum Beispiel dem voll gekindeten Zustand und einigen Fällen während der Kindling-Entwicklung, inhibitorische Eigenschaften. Retigabin erzielte zudem bei Nagern mit Kobalt-induzierten epileptogenen Läsionen eine effektive Prävention eines Status epilepticus und hemmte bei genetisch prädisponierten Mäusen tonische Extensoren-Krampfanfälle. Die Relevanz dieser Modelle für die Epilepsie beim Menschen ist allerdings nicht bekannt.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Ratten verlängerte Retigabin die durch Thiopental-Natrium induzierte Schlafzeit von etwa 4 min auf 53 min und die Propofol-induzierte Schlafzeit von etwa 8 min auf 12 min. Es gab keine Wirkung auf die durch Halothan oder Methohexital-Natrium induzierte Schlafzeit. Trobalt kann die durch bestimmte Anästhetika (zum Beispiel Thiopental-Natrium) induzierte Anästhesie verlängern.

#### Klinische Wirksamkeit von Retigabin als Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen

Es wurden drei multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit insgesamt 1.239 erwachsenen Patienten durchgeführt, in denen die Wirksamkeit von Retigabin als Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung untersucht wurde. Die Studien schlossen Patienten ein, deren Anfälle durch 1 bis 3 begleitend verabreichte Antiepileptika nicht adäquat kontrolliert waren. Mehr als 75 % der Patienten nahmen  $\geq 2$  begleitende Antiepileptika ein. Die Dauer der Epilepsie betrug bei den Patienten über alle Studien im Mittel 22 Jahre und die mediane Anfallsfrequenz war bei Studienbeginn 8 bis 12 pro 28 Tage. Die Patienten wurden einer Zusatzbehandlung mit Placebo oder Retigabin in Dosen von 600, 900 oder 1.200 mg/Tag (siehe Tabelle 1) randomisiert zugeteilt. Sie mussten in einer 8-wöchigen Baseline-Phase  $\geq 4$  partielle Krampfanfälle pro 28 Tage aufweisen und durften nicht länger als 21 Tage anfallsfrei sein. Die Dauer der Erhaltungsphase betrug 8 oder 12 Wochen.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren:

- prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen pro 28 Tage zwischen der Baseline-Phase und der doppelblinden Behandlungsphase (kombinierte Aufdosierungs- und Erhaltungsphase) in allen drei Studien
- Ansprechrate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Krampfanfälle pro 28 Tage um  $\geq 50$  %) von der

**Tabelle 1. Zusammenfassung der prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen pro 28 Tage und Ansprechraten**

Studie (n = Population in der doppelblinden Phase; n = Population in der Erhaltungsphase)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/ Tag	900 mg/ Tag	1.200 mg/ Tag
Studie 205 (n = 396; n = 303)				
Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen (Median) % Änderung	– 13 %	– 23 %	– 29 %*	– 35 %*
Ansprechrate (sekundärer Endpunkt)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n = 305; n = 256)				
Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen (Median) % Änderung	– 18 %	~	~	– 44 %*
Ansprechrate	23 %	~	~	56 %*
Studie 302 (n = 538; n = 471)				
Gesamthäufigkeit von fokalen Krampfanfällen (Median) % Änderung	– 16 %	– 28 %*	– 40 %*	~
Ansprechrate	19 %	39 %*	47 %*	~

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

~ Dosis nicht untersucht

Baseline- bis zur Erhaltungsphase (nur Studien 301 und 302).

Retigabin war in drei klinischen Studien als Zusatztherapie bei Erwachsenen mit fokalen Krampfanfällen wirksam (Tabelle 1). Retigabin war Placebo in den Dosen 600 mg/Tag (eine Studie), 900 mg/Tag (zwei Studien) und 1.200 mg/Tag (zwei Studien) statistisch signifikant überlegen.

Die Studien waren nicht darauf ausgelegt, bestimmte Kombinationen von Antiepileptika zu bewerten. Daher wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Retigabin bei gleichzeitiger Gabe mit Antiepileptika, die in den klinischen Prüfungen weniger häufig als Basistherapie eingesetzt wurden, einschließlich Levetiracetam, nicht eindeutig gezeigt.

In den unverblindeten Verlängerungsstudien der drei placebokontrollierten Studien blieb die Wirksamkeit über eine Beobachtungsphase von mindestens 12 Monaten erhalten (365 Patienten).

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Retigabin von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern im Alter von 0 bis unter 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom freigestellt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Retigabin die Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren mit fokalen Krampfanfällen zurückgestellt.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Retigabin wird nach einmaliger oder mehrmaliger oraler Gabe schnell resorbiert und die medianen  $t_{max}$ -Werte werden im Allgemeinen nach 0,5 bis 2 Stunden erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Retigabin betrug im Vergleich zu einer intravenösen Dosis etwa 60 %.

Die Einnahme von Retigabin mit einer fettreichen Mahlzeit führte zu keiner Änderung im Ausmaß der Retigabin-Resorption insgesamt, aber Nahrung reduzierte die Variabilität von  $C_{max}$  (23 %) zwischen den Probanden im Vergleich zum nüchternen Zustand (41 %) und führte zu einer Erhöhung von  $C_{max}$  (38 %). Die Auswirkung von Nahrung auf  $C_{max}$  unter normalen klinischen Bedingungen wird als klinisch nicht relevant betrachtet. Daher kann Trobalt mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

#### Verteilung

Retigabin wird über den Konzentrationsbereich von 0,1 bis 2  $\mu\text{g/ml}$  zu etwa 80 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen im Steady-State von Retigabin beträgt nach intravenöser Dosierung 2 bis 3 l/kg.

#### Metabolismus

Retigabin wird im Menschen extensiv metabolisiert. Ein nennenswerter Teil der Retigabin-Dosis wird in inaktive N-Glukuronide umgewandelt. Retigabin wird darüber hinaus in einen N-Acetyl-Metaboliten umgewandelt, der anschließend ebenfalls glukuronidiert wird. Der N-Acetyl-Metabolit besitzt eine antiepileptische Wirkung, die aber in Epilepsiemodellen an Tieren weniger ausgeprägt war als die Wirkung von Retigabin.

Es gibt keine Hinweise auf einen oxidativen Metabolismus von Retigabin oder des N-Acetyl-Metaboliten durch Cytochrom-P450-Enzyme in der Leber. Daher hat die gleichzeitige Einnahme mit Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P450-Enzymen wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Retigabin oder des N-Acetyl-Metaboliten.

*In vitro*-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zufolge hatte Retigabin nur ein geringes oder kein Potential für eine Hemmung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4/5). Darüber hinaus induzierten weder Retigabin noch der N-Acetyl-Metabolit in primären Hepatozyten des Menschen CYP-

1A2 oder CYP3A4/5. Daher hat Retigabin wahrscheinlich keinen über hemmende oder induzierende Mechanismen vermittelten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Substraten der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme.

#### Elimination

Die Elimination von Retigabin erfolgt über eine Kombination aus hepatischem Metabolismus und renaler Exkretion. Insgesamt lassen sich etwa 84 % der Dosis im Urin nachweisen, einschließlich dem N-Acetyl-Metaboliten (18 %), der N-Glukuronide der aktiven Muttersubstanz und des N-Acetyl-Metaboliten (24 %) sowie der aktiven Muttersubstanz (36 %). Nur 14 % der Retigabin-Dosis werden im Stuhl ausgeschieden. Retigabin besitzt eine Plasmahalbwertszeit von etwa 6 bis 10 Stunden. Die Gesamtplasmaclearance von Retigabin beträgt nach intravenöser Gabe typischerweise 0,4 bis 0,6 l/h/kg.

#### Linearität

Die Pharmakokinetik von Retigabin ist über die Einzeldosisspanne von 25 bis 600 mg bei gesunden Probanden und bis zu 1.200 mg/Tag bei Patienten mit Epilepsie im Wesentlichen linear. Nach wiederholter Einnahme kommt es zu keiner unerwarteten Akkumulation.

#### Besondere Patientengruppen

##### Nierenfunktionsstörung

In einer Einzeldosisstudie stieg die AUC von Retigabin bei Probanden mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min) gegenüber gesunden Probanden um etwa 30 % und bei solchen mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) um etwa 100 % an. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Anpassung der Trobalt-Dosis empfohlen. Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wird aber keine Anpassung der Trobalt-Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

In einer Einzeldosisstudie mit Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz nahm die AUC von Retigabin gegenüber gesunden Probanden um etwa 100 % zu. Allerdings wurde der Einfluss einer Hämodialyse auf die Retigabin-Clearance nicht ausreichend untersucht.

##### Leberfunktionsstörung

In einer Einzeldosisstudie gab es bei Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 bis 6) keinen klinisch relevanten Einfluss auf die AUC von Retigabin. Bei Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7 bis 9) war die Retigabin-AUC gegenüber gesunden Probanden um etwa 50 % und bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score > 9) um etwa 100 % erhöht. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung von Trobalt empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

##### Körpergewicht

In einer populations-pharmakokinetischen Analyse nahm die Retigabin-Clearance mit zunehmender Körperoberfläche zu. Aller-

dings wird diese Zunahme nicht als klinisch bedeutend betrachtet. Da Retigabin zudem nach dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit aufdosiert wird, sind keine Dosisanpassungen auf Basis des Körpergewichts erforderlich.

##### Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Retigabin wurde in einer Einzeldosisstudie von gesunden älteren Menschen (66 bis 82 Jahre) langsamer eliminiert als von gesunden jungen Erwachsenen. Dies führte zu einer höheren AUC (etwa 40 bis 50 %) und einer längeren terminalen Halbwertszeit (30 %) (siehe Abschnitt 4.2).

##### Geschlecht

Die Ergebnisse einer Einzeldosisstudie zeigten, dass die  $C_{max}$  von Retigabin bezogen auf gesunde junge Erwachsene bei Frauen um etwa 65 % höher war als bei Männern. Bezogen auf ältere Menschen (66 bis 82 Jahre) war die  $C_{max}$  von Retigabin bei Frauen um etwa 75 % höher als bei Männern. Nach Normalisierung der  $C_{max}$  auf das Körpergewicht waren die Werte bei jungen Frauen um etwa 30 % und bei älteren Frauen um etwa 40 % höher als bei Männern. Allerdings gab es keinen offensichtlichen geschlechtsabhängigen Unterschied bei der auf das Gewicht normalisierten Clearance. Da Retigabin nach dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit aufdosiert wird, ist keine Dosisanpassung auf Basis des Geschlechts erforderlich.

##### Rasse

Eine Post-hoc-Analyse über mehrere Studien an gesunden Probanden zeigte eine Reduktion der Retigabin-Clearance bei gesunden schwarzen gegenüber gesunden kaukasischen Probanden um 20 %. Allerdings wird diese Wirkung nicht als klinisch signifikant betrachtet, so dass eine Anpassung der Trobalt-Dosis nicht empfohlen wird.

##### Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Retigabin bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Toxizitätsstudien mit Mehrfachgabe wurden die maximalen Dosen durch übersteigerte pharmakologische Wirkungen von Retigabin begrenzt (einschließlich Ataxie, Hypokinesie und Tremor). In diesen Studien war die Exposition der Tiere auf dem „No-observed-Effekt“-Niveau im Allgemeinen geringer als diejenige beim Menschen unter den empfohlenen klinischen Dosen.

In Studien an Hunden wurde eine Erweiterung der Gallenblase beobachtet, es gab jedoch keine Hinweise auf eine Cholestase oder andere Zeichen einer Funktionsstörung der Gallenblase und das Gallenejektionsvolumen war unverändert. Die bei Hunden beobachtete Erweiterung der Gallenblase führte zu einer fokalen Kompression der Leber. Klinisch wurden keine Hinweise auf eine Funktionsstörung der Gallenblase beobachtet.

Basierend auf den Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die

präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

#### Reproduktionstoxikologie

Retigabin hatte keinen Einfluss auf Fertilität oder allgemeine Reproduktionsleistung.

Bei Ratten passierten Retigabin und/oder seine Metaboliten die Plazenta und führten bei den Muttertieren und Feten zu vergleichbaren Gewebekonzentrationen.

Nach Verabreichung von Retigabin an trächtige Tiere während der Periode der Organogenese gab es keine Hinweise auf eine Teratogenität. In einer Studie zur peri- und postnatalen Entwicklung an Ratten war Retigabin nach Verabreichung in der Schwangerschaft mit einer erhöhten perinatalen Mortalität verbunden. Darüber hinaus kam es zu einer Verzögerung der Entwicklung des akustisch erzeugten Startle-Reflexes. Diese Beobachtungen wurden bei niedrigeren Serumspiegeln sichtbar als denjenigen, die bei klinisch empfohlenen Dosierungen erreicht werden, und wurden von Toxizität bei den Muttertieren begleitet (einschließlich Ataxie, Hypokinesie, Tremor und eine verminderte Gewichtszunahme). Die Toxizität bei den Muttertieren verhinderte eine höhere Dosierung der Muttertiere und somit Schlüsse auf den Sicherheitsbereich im Hinblick auf die Therapie beim Menschen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium  
Hypromellose  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)  
Mikrokristalline Cellulose.

#### Filmüberzug

Tabletten zu 50 mg:  
Poly(vinylalkohol)  
Macrogol 3350  
Titandioxid (E171)  
Talkum (E553b)  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)  
Carmin (E120).

Tabletten zu 100 mg:  
Poly(vinylalkohol)  
Macrogol 3350  
Titandioxid (E171)  
Talkum (E553b)  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E172).

Tabletten zu 200 mg:  
Poly(vinylalkohol)  
Macrogol 3350  
Titandioxid (E171)  
Talkum (E553b)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E172).

Tabletten zu 300 mg:  
Poly(vinylalkohol)  
Macrogol 3350  
Titandioxid (E171)  
Talkum (E553b)  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E172).

Tabletten zu 400 mg:  
Poly(vinylalkohol)  
Macrogol 3350  
Titandioxid (E171)

Talkum (E553b)  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)  
Carmin (E120).

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 mg Tabletten:

Opake Blisterpackungen aus PVDC/PE/  
PVC-Aluminiumfolie.

Packungen mit 21, 84 oder 168 Filmtabletten.

100 mg Tabletten:

Opake Blisterpackungen aus PVDC/PE/  
PVC-Aluminiumfolie.

Packungen mit 21, 84 oder 168 Filmtabletten.

200 mg Tabletten:

Opake Blisterpackungen aus PVDC/PE/  
PVC-Aluminiumfolie.

Packungen mit 84 Filmtabletten; Bündelpackungen mit 168 (2 × 84) Filmtabletten.

300 mg Tabletten:

Opake Blisterpackungen aus PVDC/PE/  
PVC-Aluminiumfolie.

Packungen mit 84 Filmtabletten; Bündelpackungen mit 168 (2 × 84) Filmtabletten.

400 mg Tabletten:

Opake Blisterpackungen aus PVDC/PE/  
PVC-Aluminiumfolie.

Packungen mit 84 Filmtabletten; Bündelpackungen mit 168 (2 × 84) Filmtabletten.

### Startpackung

Opake Blisterpackungen aus PVDC/PE/  
PVC-Aluminiumfolie, zusätzlich verpackt in  
einer hitzeversiegelten Blisterkarte.

Packung mit 63 Filmtabletten (21 ×  
50 mg Filmtabletten und 42 × 100 mg Film-  
tabletten) in Form von:

- einer Blisterpackung mit 21 × 100 mg  
Filmtabletten
- einer Blisterpackung mit 21 × 100 mg  
Filmtabletten und 21 × 50 mg Filmtablet-  
ten.

Es werden möglicherweise nicht alle Pa-  
ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Glaxo Group Limited  
Berkeley Avenue  
Greenford  
Middlesex UB6 0NN  
Vereinigtes Königreich

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/681/001  
EU/1/11/681/002  
EU/1/11/681/003  
EU/1/11/681/004  
EU/1/11/681/005  
EU/1/11/681/006  
EU/1/11/681/007  
EU/1/11/681/008

EU/1/11/681/009  
EU/1/11/681/010  
EU/1/11/681/011  
EU/1/11/681/012  
EU/1/11/681/013

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28. März 2011

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2011

Ausführliche Informationen zu diesem  
Arzneimittel sind auf der Website der  
Europäischen Arzneimittel-Agentur  
<http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
80700 München  
Service Tel.: 0800 1 22 33 55  
Service Fax: 0800 1 22 33 66  
E-Mail: [produkt.info@gsk.com](mailto:produkt.info@gsk.com)  
<http://www.glaxosmithkline.de>

PAE 14867 – 14872

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin