

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 50 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg ретигабин (retigabine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Синьо-лилави, кръгли, филмирани таблетки, с размер 5,6 mm, с надпис "RTG 50" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Trobalt е показан за допълваща терапия на медикаментозно-резистентни пристъпи, започващи като парциални със или без вторична генерализация при пациенти с епилепсия, на възраст 18 или повече години, при които други подходящи комбинации с други лекарствени продукти са се оказали незадоволителни или не са поносими.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За да се оптимизира съотношението между ефикасност и поносимост, Trobalt трябва да се титрира според индивидуалния отговор на пациента.

Максималната обща начална дневна доза е 300 mg (100 mg три пъти дневно). След това общата дневна доза се повишава с максимум 150 mg всяка седмица според индивидуалния отговор и поносимост на пациента. Очакваната ефективна поддържаща доза е между 600 mg/дневно и 1 200 mg/дневно.

Максималната обща поддържаща доза е 1 200 mg/дневно. Не са установени безопасността и ефикасността на дози по-високи от 1 200 mg/дневно.

Ако пациентите пропуснат една или повече дози, се препоръчва да приемат една доза, веднага след като разберат за пропуснатата.

След прием на пропуснатата доза трябва да се изчака най-малко три часа до приема на следващата доза и след това да се възстанови нормалната схема на прилагане.

При спиране на лечението с Trobalt, дозата трябва да се намалява постепенно за период от най-малко 3 седмици (вж. точка 4.4).

Старческа възраст (на и над 65 години)

Данните по отношение на безопасността и ефикасността на ретигабин при пациенти на възраст на и над 65 години са ограничени. При пациенти в старческа възраст се препоръчва намаляване на началната и на поддържащата доза Trobalt. Общата дневна начална доза е 150 mg/ден, като през периода на титриране общата дневна доза трябва да се повишава с максимум до 150 mg всяка седмица, според индивидуалния отговор и поносимост на пациента. Не се препоръчва прием на дози над 900 mg/ден (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Ретигабин и неговите метаболити се елиминират основно чрез бъбречна екскреция.

При пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min; вж. точка 5.2) не се налага корекция на дозата.

При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min; вж. точка 5.2) се препоръчва 50% редукция на началната и поддържаща доза на Trobalt. Общата начална дневна доза е 150 mg и се препоръчва, по време на периода на титриране, общата дневна доза да се повишава с 50 mg всяка седмица до максимална обща доза от 600 mg/дневно.

При пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа, в деня на хемодиализата трите дневни дози трябва да се приемат както обикновено. В допълнение единична допълнителна доза се препоръчва непосредствено след хемодиализата. При настъпване на пристъп към края на диализата, в началото на следваща диализна сесия може да се обмисли приложение на допълнителна извънредна доза.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко чернодробно увреждане (скор 5 до 6 по скалата на Child-Pugh; вж. точка 5.2) не се налага корекция на дозата.

При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (скор ≥ 7 по скалата на Child-Pugh; вж. точка 5.2) се препоръчва 50% редукция на началната и поддържаща доза на Trobalt. Общата начална дневна доза е 150 mg и се препоръчва, по време на периода на титриране, общата дневна доза да се повишава с 50 mg всяка седмица до максимална обща доза от 600 mg/дневно.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ретигабин при деца на възраст под 18 години все още не са установени (вж. точка 5.2). Наличните понастоящем фармакокинетични данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировка не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Trobalt е за перорално приложение. Таблетките трябва да се приемат в три отделни приема всеки ден. Таблетките трябва да се поглъщат цели и да не се дъвчат, чупят или разделят.

Trobalt може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нарушения на очите

Пигментационни промени (промяна в цвета) на очните тъкани, включително ретината са съобщавани в дългосрочни клинични проучвания с ретигабин, понякога, но не винаги заедно с промени в пигментацията на кожата, устните или ноктите (вижте параграфа по-долу и точка 4.8). Обратимост на пигментацията на ретината след преустановяване на приема на ретигабин е съобщавана при някои пациенти. Дългосрочната прогноза на тези находки понастоящем не е известна, но някои от съобщенията са свързани със зрителни увреждания.

В допълнение е установена и специфична форма на макулно нарушение с характеристики на вителиформена макулопатия (вж. точка 4.8), като в повечето случаи е диагностицирана с оптична кохерентна томография (ОСТ). Степента на прогресия на вителиформената макулопатия и въздействието ѝ върху функцията на ретината и макулата, както и върху зрението е неясно. Съобщавани са зрителни нарушения (стесняване на зрителното поле, загуба на централно зрение и намалена зрителна острота).

При всички пациенти трябва да се извършват обстойни офталмологични прегледи на изходното ниво и най-малко на всеки шест месеца след това, като прегледите трябва да включват зрителна острота, преглед с шпалт лампа, фундоскопия при разширени зеници и образна диагностика на макулата с оптична кохерентна томография (ОСТ). Ако се установят пигментационни промени на ретината, вителиформена макулопатия или зрителни промени, лечението с Trobalt трябва да продължи само след внимателна преоценка на съотношението полза/риск. Ако продължи, пациентът трябва да се следи по-внимателно.

Нарушения на кожата

Пигментационни промени (промяна в цвета) на кожата, устните или ноктите са съобщавани в дългосрочни клинични проучвания с ретигабин, понякога, но не винаги заедно с промени в пигментацията на очните тъкани (вижте параграфа по-горе и точка 4.8). При пациенти, при които се наблюдават тези промени, лечението с Trobalt трябва да продължи само след внимателна преоценка на съотношението полза/риск.

Ретенция на урина

Ретенция на урина, дизурия и затруднено уриниране са съобщавани в контролирани клинични проучвания с ретигабин, главно през първите 8 седмици на лечение (вж. точка 4.8). При пациенти с риск от ретенция на урината Trobalt трябва да се прилага с повишено внимание и се препоръчва пациентите да бъдат информирани за риска от тези възможни ефекти.

QT интервал

Едно проучване на сърдечната проводимост при здрави индивиди е показало, че ретигабин, титриран до доза 1 200 mg/дневно, е довел до QT-удължаващ ефект. В рамките на 3 часа от приложение на дозата е наблюдавано средно повишаване на индивидуалния коригиран QT интервал (Individual Corrected QT Interval - QTcI) с до 6,7 ms (горна граница при 95% едностранен доверителен интервал 12,6 ms). Трябва да се внимава при едновременно прилагане на Trobalt с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и при пациенти с удължен QT интервал, конгестивна сърдечна недостатъчност, камерна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагнезиемия, както и при пациенти на и над 65 г., които започват лечението.

При тези пациенти се препоръчва записване на електрокардиограма (ЕКГ) преди започване на лечението с Trobalt. При пациентите с коригиран QT интервал >440ms в началото на лечението с Trobalt, трябва да се направи ЕКГ и при достигане на поддържащата доза.

Психиатрични нарушения

В контролирани клинични проучвания с ретигабин (вж. точка 4.8) са съобщавани състояние на обърканост, психотични разстройства и халюцинации. Тези ефекти, като цяло, са възниквали през първите 8 седмици на лечение и често са довеждали до оттегляне на засегнатите пациенти от лечението. Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за риска от тези възможни ефекти.

Суициден риск

Суицидни мисли и поведение са съобщавани при пациенти, лекувани с антиепилептични средства по различни индикации. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания на антиепилептични лекарствени продукти също е показал слабо повишаване на риска от суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен и наличните данни не изключват възможността от повишен риск при прием на ретигабин.

Поради това, пациентите трябва да се проследяват за признаци на суицидни мисли и поведение и трябва да се обмисли подходящо лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска консултация в случай на поява на признаци на суицидни мисли и поведение.

Старческа възраст (на и над 65 години)

При пациенти в старческа възраст може да има повишен риск от нежелани реакции от страна на централната нервна система, ретенция на урината и предсърдно мъждене. При тази група пациенти Trobalt трябва да се прилага с повишено внимание, като се препоръчва намаляване на началната и поддържащата доза (вж. точки 4.2 и 5.2).

Гърчове при спиране на лечението

Лечението с Trobalt трябва да се спира постепенно, за да се минимизира възможността за възобновяване на гърчовете. Препоръчва се дозата на Trobalt да се редуцира за период от най-малко 3 седмици, освен ако съображения с безопасността не налагат внезапното му спиране (вж. точка 4.2).

Лабораторни тестове

Установено е, че ретигабин влияе върху резултатите от клиничните лабораторни изследвания на билирубин в серума и урината, което може да доведе до фалшиво завишени резултати.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Други антиепилептични лекарствени продукти

In vitro данни са показали нисък потенциал за взаимодействие с други антиепилептични лекарствени продукти (вж. точка 5.2). След това потенциалът за лекарствени взаимодействия е оценен въз основа на сборен анализ на данните от клинични проучвания. Въпреки че този анализ не се счита за толкова категоричен, колкото самостоятелно проучване за лекарствени взаимодействия, резултатите подкрепят *in vitro* данните.

Въз основа на тези сборни данни, ретигабин не е довел до клинично значими ефекти върху най-ниските плазмени концентрации на следните антиепилептични лекарствени продукти:

- карбамазепин, клобазам, клоназепам, габапентин, ламотрижин, леветирацетам, окскарбазепин, фенobarбитал, фенитоин, прегабалин, топирамат, валпроат, зонизамид.

Допълнително, въз основа на тези сборни данни, не е имало клинично-значими ефекти върху фармакокинетиката на ретигабин от страна на следните антиепилептични лекарствени продукти:

- ламотрижин, леветирацетам, окскарбазепин, топирамат, валпроат.

Този анализ не е показал клинично значими ефекти на индукторите (фениотин, карбамазепин и фенобарбитал) върху клирънса на ретигабин.

Въпреки това, данни от стационарно състояние от ограничен брой пациенти в по-малки фаза II проучвания са показали, че:

- фенитоин може да намали системната експозиция на ретигабин с 35%
- карбамазепин може да намали системната експозиция на ретигабин с 33%.

Взаимодействие с дигоксин

Данни от *in vitro* проучване са показали, че N-ацетил метаболит на ретигабин (NAMR) инхибира Р-гликопротеин медириания транспорт на дигоксин в зависимост от концентрацията.

Въз основа на проучване, проведено при здрави доброволци, ретигабин в терапевтични дози (600-1 200 mg/ден) води до минимално (8-18%) повишаване на AUC на дигоксин след единична перорална доза дигоксин. Увеличението не изглежда да е зависимо от дозата на ретигабин и не се счита за клинично значимо. Няма значима промяна на C_{max} на дигоксин. Не е необходима корекция на дозата на дигоксин.

Взаимодействие с анестетици

Trobalt може да удължи продължителността на анестезията, предизвикана от някои анестетици (например тиопентал натрий; вж. точка 5.1).

Взаимодействие с алкохол

Едновременното приложение на етанол (4,0 g/kg) с ретигабин (200 mg) е довело до повишаване на случаите на замъглено зрение при здрави доброволци. Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за възможните ефекти върху зрението, ако приемат Trobalt с алкохол.

Перорални контрацептиви

При приложение на ретигабин в дози до 750 mg дневно не е наблюдаван клинично значим ефект на ретигабин върху фармакокинетиката на естрогенната компонента (етинил естрадиол) или на прогестероновата компонента (норетиндрон) на пероралния контрацептив. Също така, не е наблюдаван клинично значим ефект на нискодозирания комбиниран перорален контрацептив върху фармакокинетиката на ретигабин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Рискове, свързани с антиепилептичните лекарствени продукти по принцип

На жени с детороден потенциал трябва да се дава съвет от специалист. Когато жената планира да забременее, необходимостта от лечение с антиепилептични лекарствени продукти трябва да се преразгледа. При жени, които се лекуват за епилепсия, трябва да се избягва внезапното спиране на антиепилептичните лекарства, тъй като това може да доведе до рецидивиращи гърчове, които могат да имат сериозни последствия за жената и нероденото дете.

Рискът от вродени малформации е повишен с фактор 2 до 3 в поколенията на майки, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти, в сравнение с очакваната честота в общата популация, която е приблизително 3%. Най-често съобщаваните дефекти са заешка устна, сърдечно-съдови

малформации и дефекти на невралната тръба. Лечението с множество антиепилептични лекарствени продукти е свързано с повишен риск от вродени малформации, в сравнение с монотерапия. Поради това, трябва да се прилага монотерапия, винаги когато е възможно.

Рискове, свързани с Trobalt

Липсват или има ограничени данни от употребата на ретигабин при бременни жени. Проучванията при животни по отношение на репродуктивната токсичност са недостатъчни, тъй като плазмените нива, достигнати в тези проучвания, са били по-ниски в сравнение с нивата при хора при препоръчителните дози (вж. точка 5.3). В проучване на развитието при плъхове, чиито майки са били лекувани с ретигабин по време на бременността, е имало забавяне на развитието на дифузията на двигателен и автономен отговор към внезапни, силни звукови дразнители (auditory startle response) в поколението (вж. точка 5.3). Клиничното значение на тази находка не е известно.

По време на бременност и при жени в детеродна възраст, които не приемат контрацепция, не се препоръчва приложение на Trobalt.

Кърмене

Не е известно дали ретигабин се екскретира в кърмата. Проучвания при животни са показали екскреция на ретигабин и/или неговите метаболити в млякото. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с Trobalt, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Trobalt за майката.

Фертилитет

Не са наблюдавани свързани с лечението ефекти на ретигабин върху фертилитета в проучвания при животни. Въпреки това, плазмените нива, достигнати в тези проучвания са били по-ниски от достигнатите при хора на препоръчителната доза (вж. точка 5.3).

Ефектът на ретигабин върху фертилитета при хора не е установен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При контролирани клинични проучвания, по-специално по време на фазата на титриране, са съобщавани нежелани реакции като замаяност, сънливост, диплопия и замъглено зрение (вж. точка 4.8). Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за риска от такива нежелани реакции при започване на лечението и след всяка стъпка на титриране на дозата, както и да не шофират и да не работят с машини, докато не се установи как се повлияват от Trobalt.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В сборни данни за безопасността от три многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани проучвания нежеланите реакции като цяло са били леки до умерени по интензивност и най-често са били съобщавани през първите 8 седмици на лечението. Ясна връзка с дозата е имало за замаяност, сънливост, състояние на обърканост, афазия, абнормна координация, тремор, проблеми с равновесието, нарушаване на паметта, нарушаване на походката, замъглено зрение и констипация.

Нежеланите реакции, за които най-често е съобщавано оттегляне от лечението са били замаяност, сънливост, умора и състояние на обърканост.

Табличен списък на нежеланите реакции

Възприета е следната класификация на нежеланите реакции.

Много чести: $\geq 1/10$
Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$
Редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$
Много редки: $< 1/10\,000$.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишаване на телото Повишаване на апетита	
Психични нарушения		Състояние на объркваност Психотични разстройства Халюцинации Дезориентираност Тревожност	
Нарушения на нервната система	Замаяност Сънливост	Амнезия Афазия Нарушена координация Вертиго Парестезии Тремор Нарушение на равновесието Нарушения на паметта Дисфазия Дизартрия Нарушения на вниманието Нарушения на походката Миоклонус	Хипокинезия
Нарушения на очите	Пигментационни промени (промяна в цвета) на очните тъкани, включително ретината, са наблюдавани след няколко годишно лечение. Някои от тези съобщения са свързани със зрително увреждане.	Диплопия Замъглено зрение Придобита вителиформена макулопатия	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене Констипация Диспепсия Сухота в устата	Дисфагия

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести
Хепатобилиарни нарушения		Повишени стойности на чернодробните функционални тестове	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синьо-сива промяна в цвета на ноктите, устните и/или кожата са наблюдавани основно при по-високи дози и след няколко годишно лечение.		Кожен обрив Хиперхидроза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Затруднено уриниране Хематурия Хроматурия	Ретенция на урината Нефропатия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Астения Отпадналост Периферен едем	

Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции, свързани с микционни смущения, включително ретенция на урина, са били съобщавани при 5% от пациентите на лечение с ретигабин в набор от сборни данни за безопасността (вж. точка 4.4). По-голяма част от реакциите са се развили през първите 8 седмици на лечение и не е наблюдавана явна връзка с дозата.

Състояние на обърканост е съобщавано при 9% от пациентите, халюцинации при 2% от пациентите и психотични нарушения при 1% от пациентите на лечение с ретигабин в сборен набор от данни (вж. точка 4.4). По-голяма част от нежеланите реакции са наблюдавани през първите 8 седмици от лечението и само за състоянието на обърканост е имало явна връзка с дозата.

Данни за нежеланите събития при участници в клинични изпитвания показват, че честотата на събитието промяна в цвета на ноктите, устните кожата и/или лигавицата на пациентогодина експозиция е 3,6%. Кумулативната честота на събитията при експозиция 1 година, 2 години, 3 години, 4 години и 5 години е съответно приблизително 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% и 16,7%.

Приблизително 30-40% от участниците в клинични изпитвания, които са лекувани с ретигабин и са били подложени на преглед на кожата и/или очите, са имали данни за промяна в цвета на ноктите, устните, кожата и/или лигавицата или очна пигментация, която не засяга ретината, и приблизително 15-30% от участниците в клинични изпитвания, които са лекувани с ретигабин и са били подложени на преглед на очите, са имали данни за пигментация на ретината. В допълнение са установени случаи на придобита вителIFORMЕНА макулопатия, както в клинични проучвания, така и като спонтанни съобщения.

Данни от приложение при пациенти в старческа възраст показват, че при тях е по-вероятно да се развият някои нежелани реакции от страна на нервната система, включително сънливост, амнезия, нарушена координация, вертиго, тремор, нарушение на равновесието, нарушения на паметта и нарушения на походката.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Опитът с предозиране на ретигабин е ограничен.

Предозиране на ретигабин с повече от 2 500 mg/дневно е съобщавано по време на клиничните проучвания. В допълнение на нежеланите реакции, наблюдавани при терапевтични дози, симптомите на предозиране на ретигабин са включвали превъзбуда, агресивно поведение и раздразнителност. Не са съобщавани последствия.

В проучване при доброволци е наблюдавана сърдечна аритмия (сърдечен арест/асистолия или вентрикуларна тахикардия) при двама участници в рамките на 3 часа след приемане на еднократна доза от 900 mg ретигабин. Аритмията е преминала спонтанно и двамата доброволци са се възстановили без последствия.

Лечение

При предозиране се препоръчва на пациента да се приложи подходяща поддържаща терапия според клиничните показания, включително и електрокардиографско (ЕКГ) проследяване. Допълнителното овладяване трябва да е според препоръките на националния център по отравяния, когато са налични такива.

Установено е, че хемодиализата намалява плазмените концентрации на ретигабин и NAMR с приблизително 50%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици АТС код: N03AX21

Механизъм на действие

Калиевите канали са група от волтаж-зависими йонни канали в нервните клетки и са важни определящи фактори за активността на невроните. *In vitro* проучвания показват, че ретигабин действа главно чрез отваряне на невроналните калиеви канали (KCNQ2 [Kv7.2] и KCNQ3 [Kv7.3]). Това стабилизира мембрания потенциал в покой и контролира подпраговата електрическа възбудимост на невроните, като по този начин предотвратява инициирането на пристъпи на епилептиформни акционни потенциали. Мутации в KCNQ каналите са причина за някои човешки наследствени заболявания, включително епилепсия (KCNQ2 и 3). Механизмът на действие на ретигабин върху калиевите канали е добре документиран. Въпреки това, други механизми, по които ретигабин може да извява антиепилептичен ефект, все още трябва да се изясняват.

В редица модели на гърчове, ретигабин е повишил прага за индуциране на гърчове от максимален електрошок, пентилентетразол, пикротоксин и N-метил-D-аспартат (NMDA). Ретигабин е показал инхибиторни свойства и при множество киндлинг модели, например, в напълно възбудено състояние и в някои случаи по време на развитие на възбуждане. В допълнение, ретигабин е бил ефективен за предотвратяване на статус епилептикус при гризачи с кобалт-индуцирани епилептогенни лезии, както и за инхибиране на тонични екстензори

гърчове при генетично-податливи мишки. Все пак, приложимостта на тези модели при епилепсия при хора не е известно.

Фармакодинамични ефекти

При плъхове, ретигабин е повишил времето на сън, индуцирано от тиопентал натрий, от приблизително 4 минути до 53 минути, както и времето на пропофол индуциран сън от приблизително 8 минути на 12 минути. Не е имало ефект върху времето на сън, предизвикан от халотан или метохекситал натрий. Ретигабин може да повиши продължителността на анестезията, предизвикана от някои анестетици (например, тиопентал натрий).

Клинична ефикасност на допълваща терапия с ретигабин при парциални пристъпи

Три многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани проучвания при общо 1 239 възрастни пациента са проведени за оценка на ефикасността на ретигабин като допълваща терапия за парциални пристъпи със или без вторична генерализация. Всички включени пациенти е трябвало да имат пристъпи, които не са адекватно контролирани с 1 до 3 едновременно прилагани антиепилептични лекарствени продукти, а повече от 75% от всички пациенти са приемали ≥ 2 антиепилептични лекарствени продукти едновременно. Във всички проучвания пациентите са били със средна продължителност на епилепсията от 22 години и средна изходна честота на гърчовете 8 до 12 за 28 дни. Пациентите са рандомизирани на плацебо или ретигабин в доза 600, 900 или 1 200 mg/дневно (вж. Таблица 1). По време на начален период от 8 седмици пациентите е трябвало да имат ≥ 4 парциални пристъпа за 28 дни. Пациентите не е можело да бъдат без гърчове за период от ≥ 21 дни. Продължителността на поддържащата фаза е била 8 или 12 седмици.

Първичните крайни точки за ефикасност са били:

- процентна промяна в общата честота на парциалните пристъпи за 28 дни от изходната стойност до двойнослепата фаза (с комбиниране на фазата на титриране и поддържащата фаза) във всичките три проучвания
- ниво на отговор (определено като процент пациенти с $\geq 50\%$ намаление на честота на общия брой парциални пристъпи за 28 дни) от изходната стойност до поддържащата фаза (само проучвания 301 и 302).

Ретигабин е бил ефективен като допълващо лечение на възрастни пациенти с парциални пристъпи в три клинични проучвания (Таблица 1). Ретигабин е бил статистически значимо по-ефикасен от плацебо в доза 600 mg/дневно (едно проучване), 900 mg/дневно (две проучвания) и 1 200 mg/дневно (две проучвания).

Дизайнът на проучванията не предвижда оценка на конкретни комбинации от антиепилептични лекарствени продукти. Поради това, не са установени ясно ефикасността и безопасността на ретигабин, приеман едновременно с други антиепилептични лекарствени продукти, които са използвани по-рядко като основно лечение по време на проучванията, включително леветиретам.

Таблица 1. Обобщение на процентните промени в общата честота на парциалните гърчове и на нивата на отговор

Проучване (n=популация в двойнослеп фаза; n=популация в поддържаща фаза)	Плацебо	Ретигабин		
		600 mg/ дневно	900 mg/ дневно	1 200 mg /дневно
Проучване 205 (n=396; n=303)				
% промяна на общата честота на парциалните гърчове (медиана)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Процент пациенти с реакция към лечението (вторична крайна точка)	26%	28%	41%	41%*
Проучване 301 (n=305; n=256)				
% промяна на общата честота на парциалните гърчове (медиана)	-18%	~	~	-44%*
Процент пациенти с реакция към лечението	23%	~	~	56%*
Проучване 302 (n=538; n=471)				
% промяна на общата честота на парциалните гърчове (медиана)	-16%	-28%*	-40%*	~
Процент пациенти с реакция към лечението	19%	39%*	47%*	~

* Статистически значимо, $p \leq 0,05$

~ Не проучва

Продължителност на ефикасността е поддържана за период на оценка от най-малко 12 месеца (365 пациента) в открити продължения на три плацебо-контролирани проучвания.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Trobalt при педиатрични пациенти със синдром на Ленекс-Гасто на възраст от 0 до под 2 години (вж. точка 4.2 за информация относно педиатрична употреба).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Trobalt при педиатрични пациенти със синдром на Ленекс-Гасто на възраст от 2 до под 18 години, както и при педиатрични пациенти с парциални гърчове на възраст от 0 до под 18 години (вж. точка 4.2 за информация относно педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Като след еднократно, така и след монгократно приети перорални дози, ретигабин се резорбира бързо с медиана на стойностите за t_{max} обикновено между 0,5 и 2 часа. Абсолютната перорална бионаличност на ретигабин, отнасяща се към интравенозно приложение, е приблизително 60%.

Приложението на ретигабин с храна с високо съдържание на мазнини не е довело до промяна на цялостната степен на резорбция на ретигабин, но храната е намалила разликите между участниците с C_{max} (23%) в сравнение със състоянието на гладно (41%), и е довела до повишаване на C_{max} (38%). Не се очаква ефектът на храната върху C_{max} при обичайни клинични условия да има клинично значение. Съответно, Trobalt може да се приема със или без храна.

Разпределение

Приблизително 80% от ретигабин е свързан с плазмените протеини при концентрации в рамките на 0,1 до 2 µg/ml. Обемът на разпределение в стационарно състояние на ретигабин е 2 до 3 l/kg след интравенозно приложение.

Биотрансформация

Ретигабин се метаболизира в значителна степен при хората. Значителна част от дозата ретигабин се превръща в неактивни N-глюкурониди. Ретигабин се метаболизира и до N-ацетил метаболит (NAMR), който след това също се глюкуронира. NAMR има антиепилептична активност, но е по-слаб от ретигабин при животински модели на гърчове.

Няма данни за чернодробен оксидативен метаболизъм на ретигабин или NAMR от цитохром P450 ензими. Поради това, няма вероятност едновременно приложение с инхибитори или индуктори на цитохром P450 ензимите да повлияе фармакокинетиката на ретигабин или NAMR.

In vitro проучвания с човешки чернодробни микrozоми е показало слаб или липсващ потенциал на ретигабин да инхибира основните цитохром P450 изоензими (включително CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5). В допълнение, ретигабин и NAMR не са индуцирали CYP1A2 или CYP3A4/5 в човешки първични хепатоцити. Поради това, няма вероятност ретигабин да повлияе фармакокинетиката на субстратите на главните цитохром P450 изоензими чрез инхибиторни или индукционни механизми.

Елиминиране

Елиминирането на ретигабин е чрез комбинация от чернодробен метаболизъм и бъбречна екскреция. Общо приблизително 84% от дозата се открива в урината, включително N-ацетил метаболита (18%), N-глюкуронидите на основното активно вещество и на N-ацетилметаболита (24%), или основното активно вещество (36%). Само 14% от ретигабин се екскретира във фецеса. Ретигабин има плазмен полуживот приблизително 6 до 10 часа. Тоталният клирънс на ретигабин от плазмата след интравенозно приложение обикновено е 0,4 до 0,6 l/h/kg.

Линейност

Фармакокинетичните показатели на ретигабин са основно линейни при еднократна доза от 25 до 600 mg при здрави доброволци и до 1 200 mg дневно при пациенти с епилепсия, без неочаквано натрупване след повторно приложение.

Специални популации пациенти

Бъбречно увреждане

При доброволци с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min) и при доброволци с умерено тежко до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <50 ml/min), AUC на ретигабин се е повишила съответно с приблизително 30% и с приблизително 100%, сравнено със здрави доброволци, в проучване с приложение на еднократна доза. При пациенти с умерено-тежко до тежко бъбречно увреждане се препоръчва корекция на дозата на Trobalt, но не се препоръчва корекция при пациенти с леко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При здрави доброволци и лица с бъбречно увреждане в краен стадий, AUC на ретигабин е повишена с приблизително 100% при лицата с бъбречно увреждане в краен стадий, сравнено със здрави доброволци, в проучване с единична доза.

Във второ проучване с единична доза при лица с бъбречно увреждане в краен стадий на продължителна хемодиализа (n= 8), започване на диализата приблизително 4 часа след

единична доза ретигабин (100 mg) води до медиана на понижаването на плазмените концентрации на ретигабин с 52% от началото до края на диализата. Процентното понижаване на плазмената концентрация по време на диализа е от 34% до 60%, с изключение на един участник, при който е наблюдавано понижаване със 17%.

Чернодробно увреждане

В проучване с приложение на еднократна доза не е имало клинично значими ефекти върху AUC на ретигабин при доброволци с леко чернодробно увреждане (5 до 6 по скалата на Child-Pugh). AUC на ретигабин се е повишила с приблизително 50% при доброволци с умерено тежко чернодробно увреждане (скор 7 до 9 по скалата на Child-Pugh) и с приблизително 100% при доброволци с тежко чернодробно увреждане (скор >9 по скалата на Child-Pugh), сравнено със здрави доброволци. Корекция на дозата на Trobalt се препоръчва при пациенти с умерено тежко до тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Телесно тегло

В популяционен фармакокинетичен анализ, клирънсът на ретигабин се е повишавал с повишаване на телесната повърхност. Въпреки това, това повишаване не се приема за клинично значимо и, тъй като ретигабин се титрира според индивидуалния отговор и поносимост на пациента, не се налага корекция на дозата според телесното тегло.

Старческа възраст (на възраст 65 и повече години)

В проучване с приложение на еднократна доза, ретигабин е бил елиминиран по-бавно от здрави доброволци в старческа възраст (на възраст от 66 до 82 години), сравнено със здрави млади възрастни доброволци, което води до по-висока AUC (приблизително 40 до 50%) и по-дълъг терминален полуживот (30%) (вж. точка 4.2).

Пол

Резултатите от проучване с приложение на еднократна доза са показали, че при млади възрастни доброволци C_{max} на ретигабин е била приблизително 65% по-висока при жените, в сравнение с мъжете, а при доброволци в старческа възраст (66 до 82 години) C_{max} на ретигабин е била приблизително 75% по-висока при жените, в сравнение с мъжете. При нормализиране на C_{max} за телесното тегло, стойностите са били приблизително 30% по-високи при младите жени, в сравнение с мъжете, и 40% по-високи при жени в старческа възраст, в сравнение с мъжете. Все пак, не е имало явна разлика по пол в клирънса, нормализиран по тегло, и, тъй като ретигабин се титрира според индивидуалния отговор и поносимост на пациента, не се налага корекция на дозата според пола.

Раса

Post-hoc анализ при множество проучвания при здрави доброволци е показал 20% намаление на клирънса на ретигабин при здрави чернокожи доброволци, сравнено със здрави доброволци от европеидната раса. Все пак, ефектът не се приема за клинично значим и поради това не се препоръчва корекция на дозата на Trobalt.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ретигабин при деца на възраст под 12 години не е проучена.

Отворено, многодозово фармакокинетично проучване за безопасност и поносимост при петима участници на възраст между 12 години до под 18 години с пристъпи, започващи като парциални, установява, че фармакокинетиката на ретигабин при юноши съответства на фармакокинетиката на ретигабин при възрастни. Въпреки това, ефикасността и безопасността на ретигабин не са установени при юноши.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Максималните дози при проучвания за токсичност при многократно прилагане са били ограничени от засилените фармакологични ефекти на ретигабин (включително атаксия,

хипокинезия и тремор). На нивата, при които не са наблюдавани ефекти, експозицията при животните в тези проучвания, като цяло, е била по-ниска от експозицията, която се достига при хора при препоръчителните клинични дози.

Раздуване на жлъчния мехур е наблюдавано в проучвания с кучета, но не е имало данни за холестаза или дисфункция на жлъчния мехур, а обемът на отделяне е останал непроменен. Раздуването на жлъчния мехур при кучета е довело до локална компресия на черния дроб. Не са наблюдавани клинични признаци на дисфункция на жлъчния мехур.

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за генотоксичност и карциногенен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Ретигабин не е имал ефект върху фертилитета или общото репродуктивно представяне.

При плъхове ретигабин и/или неговите метаболити са преминавали през плацентата, което е водело до подобни тъканни концентрации при майките и фетусите.

Не е имало данни за тератогенност след приложение на ретигабин на бременни животни по време на периода на органогенезата. В проучване на пери- и пост-наталното развитие при плъхове, ретигабин е бил свързан с повишена перинатална смъртност след приложение по време на бременността. В допълнение е наблюдавано забавяне на развитието на дифузията на двигателен и автономен отговор към внезапни, силни звукови дразнители (auditory startle response). Тези явления са наблюдавани при нива на експозиция, които са били по-ниски от получените с клиничната препоръчителна доза, и са били асоциирани с токсичност при майката (включително атаксия, хипокинезия, тремор и намалено наддаване на тегло). Токсичността при майките е попречила при тях да се прилагат по-високи дози и съответно да се определят границите на безопасност по отношение на приложението при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий
Хипромелоза
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза.

Филмово покритие

50 mg таблетки:

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Галк (E553b)
Индигокармин алуминиев лак (E132)
Кармин (E120).
Лецитин (SOY)
Ксантанова гума

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

50 mg таблетки:

Непрозрачни PVC-PVDC-алуминиеви блистери. Опаковки, съдържащи 21 или 84 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 март 2011 г.

Дата на последно подновяване: 14 януари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ретигабин (*retigabine*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Зелени, кръгли, филмирани таблетки, с размер 7,1 mm, с надпис "RTG 100" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Trobalt е показан за допълваща терапия на медикаментозно-резистентни пристъпи, започващи като парциални със или без вторична генерализация при пациенти с епилепсия, на възраст 18 или повече години, при които други подходящи комбинации с други лекарствени продукти са се оказали незадоволителни или не са поносими.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За да се оптимизира съотношението между ефикасност и поносимост, Trobalt трябва да се титрира според индивидуалния отговор на пациента.

Максималната обща начална дневна доза е 300 mg (100 mg три пъти дневно). След това общата дневна доза се повишава с максимум 150 mg всяка седмица според индивидуалния отговор и поносимост на пациента. Очакваната ефективна поддържаща доза е между 600 mg/дневно и 1 200 mg/дневно.

Максималната обща поддържаща доза е 1 200 mg/дневно. Не са установени безопасността и ефикасността на дози по-високи от 1 200 mg/дневно.

Ако пациентите пропуснат една или повече дози, се препоръчва да приемат една доза, веднага след като разберат за пропуснатата.

След прием на пропусната доза трябва да се изчака най-малко три часа до приема на следващата доза и след това да се възстанови нормалната схема на прилагане.

При спиране на лечението с Trobalt, дозата трябва да се намалява постепенно за период от най-малко 3 седмици (вж. точка 4.4).

Старческа възраст (на и над 65 години)

Данните по отношение на безопасността и ефикасността на ретигабин при пациенти на възраст на и над 65 години са ограничени. При пациенти в старческа възраст се препоръчва намаляване

на началната и на поддържащата доза Trobalt. Общата дневна начална доза е 150 mg/ден, като през периода на титриране общата дневна доза трябва да се повишава с максимум до 150 mg всяка седмица, според индивидуалния отговор и поносимост на пациента. Не се препоръчва прием на дози над 900 mg/ден (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Ретигабин и неговите метаболити се елиминират основно чрез бъбречна екскреция.

При пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min; вж. точка 5.2) не се налага корекция на дозата.

При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <50 ml/min; вж. точка 5.2) се препоръчва 50% редукция на началната и поддържаща доза на Trobalt. Общата начална дневна доза е 150 mg и се препоръчва, по време на периода на титриране, общата дневна доза да се повишава с 50 mg всяка седмица до максимална обща доза от 600 mg/дневно.

При пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа, в деня на хемодиализата трите дневни дози трябва да се приемат както обикновено. В допълнение единична допълнителна доза се препоръчва непосредствено след хемодиализата. При настъпване на пристъп към края на диализата, в началото на следваща диализна сесия може да се обмисли приложение на допълнителна извънредна доза.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко чернодробно увреждане (скор 5 до 6 по скалата на Child-Pugh; вж. точка 5.2) не се налага корекция на дозата.

При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (скор ≥ 7 по скалата на Child-Pugh; вж. точка 5.2) се препоръчва 50% редукция на началната и поддържаща доза на Trobalt. Общата начална дневна доза е 150 mg и се препоръчва, по време на периода на титриране, общата дневна доза да се повишава с 50 mg всяка седмица до максимална обща доза от 600 mg/дневно.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ретигабин при деца на възраст под 18 години все още не са установени (вж. точка 5.2). Наличните понастоящем фармакокинетични данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировка не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Trobalt е за перорално приложение. Таблетките трябва да се приемат в три отделни приема всеки ден. Таблетките трябва да се поглъщат цели и да не се дъвчат, чупят или разделят.

Trobalt може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2)

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нарушения на очите

Пигментационни промени (промяна в цвета) на очните тъкани, включително ретината са съобщавани в дългосрочни клинични проучвания с ретигабин, понякога, но не винаги заедно с

промени в пигментацията на кожата, устните или ноктите (вижте параграфа по-долу и точка 4.8). Обратимост на пигментацията на ретината след преустановяване на приема на ретигабин е съобщавана при някои пациенти. Дългосрочната прогноза на тези находки понастоящем не е известна, но някои от съобщенията са свързани със зрителни увреждания.

В допълнение е установена и специфична форма на макулно нарушение с характеристики на вителIFORMЕНА МАКУЛОПАТИЯ (вж. точка 4.8), като в повечето случаи е диагностицирана с оптична кохерентна томография (ОСТ). Степента на прогресия на вителIFORMЕНА МАКУЛОПАТИЯ и въздействието ѝ върху функцията на ретината и макулата, както и върху зрението е неясно. Съобщавани са зрителни нарушения (стесняване на зрителното поле, загуба на централно зрение и намалена зрителна острота).

При всички пациенти трябва да се извършват обстойни офталмологични прегледи на изходното ниво и най-малко на всеки шест месеца след това, като прегледите трябва да включват зрителна острота, преглед с шпалт лампа, фундоскопия при разширени зеници и образна диагностика на макулата с оптична кохерентна томография (ОСТ). Ако се установят пигментационни промени на ретината, вителIFORMЕНА МАКУЛОПАТИЯ или зрителни промени, лечението с Trobalt трябва да продължи само след внимателна преоценка на съотношението полза/риск. Ако продължи, пациентът трябва да се следи по-внимателно.

Нарушения на кожата

Пигментационни промени (промяна в цвета) на кожата, устните или ноктите са съобщавани в дългосрочни клинични проучвания с ретигабин, понякога, но не винаги заедно с промени в пигментацията на очните тъкани (вижте параграфа по-горе и точка 4.8). При пациенти, при които се наблюдават тези промени, лечението с Trobalt трябва да продължи само след внимателна преоценка на съотношението полза/риск.

Ретенция на урина

Ретенция на урина, дизурия и затруднено уриниране са съобщавани в контролирани клинични проучвания с ретигабин, главно през първите 8 седмици на лечение (вж. точка 4.8). При пациенти с риск от ретенция на урина, Trobalt трябва да се прилага с повишено внимание и се препоръчва пациентите да бъдат информирани за риска от тези възможни ефекти.

QT интервал

Едно проучване на сърдечната проводимост при здрави индивиди е показало, че ретигабин, титриран до доза 1 200 mg дневно, е довел до QT-удължаващ ефект. В рамките на 3 часа от приложение на дозата е наблюдавано средно повишаване на индивидуалния коригиран QT интервал (Individual Corrected QT Interval - QTcI) с до 6,7 ms (горна граница при 95% едностранен доверителен интервал 12,6 ms). Трябва да се внимава при едновременно прилагане на Trobalt с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и при пациенти с удължен QT интервал, конгестивна сърдечна недостатъчност, камерна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагнезиемия, както и при пациенти на и над 65 г., които започват лечението.

При тези пациенти се препоръчва записване на електрокардиограма (ЕКГ) преди започване на лечението с Trobalt. При пациентите с коригиран QT интервал >440ms в началото на лечението с Trobalt, трябва да се направи ЕКГ и при достигане на поддържащата доза.

Психиатрични нарушения

В контролирани клинични проучвания с ретигабин (вж. точка 4.8) са съобщавани състояние на обърканост, психотични разстройства и халюцинации. Тези ефекти, като цяло, са възниквали през първите 8 седмици на лечение и често са довеждали до оттегляне на засегнатите пациенти

от лечението. Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за риска от тези възможни ефекти.

Суициден риск

Суицидни мисли и поведение са съобщавани при пациенти, лекувани с антиепилептични средства по различни индикации. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания на антиепилептични лекарствени продукти също е показал слабо повишаване на риска от суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен и наличните данни не изключват възможността от повишен риск при прием на ретигабин.

Поради това, пациентите трябва да се проследяват за признаци на суицидни мисли и поведение и трябва да се обмисли подходящо лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска консултация в случай на поява на признаци на суицидни мисли и поведение.

Старческа възраст (на и над 65 години)

При пациенти в старческа възраст може да има повишен риск от нежелани реакции от страна на централната нервна система, ретенция на урината и предсърдно мъждене. При тази група пациенти Trobalt трябва да се прилага с повишено внимание, като се препоръчва намаляване на началната и поддържащата доза (вж. точки 4.2 и 5.2).

Гърчове при спиране на лечението

Лечението с Trobalt трябва да се спира постепенно, за да се минимизира възможността за възобновяване на гърчовете. Препоръчва се дозата на Trobalt да се редуцира за период от най-малко 3 седмици, освен ако съображения с безопасността не налагат внезапното му спиране (вж. точка 4.2).

Лабораторни тестове

Установено е, че ретигабин влияе върху резултатите от клиничните лабораторни изследвания на билирубин в серума и урината, което може да доведе до фалшиво завишени резултати.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Други антиепилептични лекарствени продукти

In vitro данни са показали нисък потенциал за взаимодействие с други антиепилептични лекарствени продукти (вж. точка 5.2). След това потенциалът за лекарствени взаимодействия е оценен въз основа на сборен анализ на данните от клинични проучвания. Въпреки че този анализ не се счита за толкова категоричен, колкото самостоятелно проучване за лекарствени взаимодействия, резултатите подкрепят *in vitro* данните.

Въз основа на тези сборни данни, ретигабин не е довел до клинично значими ефекти върху най-ниските плазмени концентрации на следните антиепилептични лекарствени продукти:

- карбамазепин, клобазам, клоназепам, габапентин, ламотрижин, леветирацетам, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, прегабалин, топирамат, валпроат, зонизамид.

Допълнително, въз основа на тези сборни данни, не е имало клинично-значими ефекти върху фармакокинетиката на ретигабин от страна на следните антиепилептични лекарствени продукти:

- ламотрижин, леветирацетам, окскарбазепин, топирамат, валпроат.

Този анализ не е показал клинично значими ефекти на индукторите (фениотин, карбамазепин и фенобарбитал) върху клирънса на ретигабин.

Въпреки това, данни от стационарно състояние от ограничен брой пациенти в по-малки фаза II проучвания са показали, че:

- фенитоин може да намали системната експозиция на ретигабин с 35%
- карбамазепин може да намали системната експозиция на ретигабин с 33%.

Взаимодействие с дигоксин

Данни от *in vitro* проучване са показали, че N-ацетил метаболит на ретигабин (NAMR) инхибира Р-гликопротеин медириания транспорт на дигоксин в зависимост от концентрацията.

Въз основа на проучване, проведено при здрави доброволци, ретигабин в терапевтични дози (600-1 200 mg/ден) води до минимално (8-18%) повишаване на AUC на дигоксин след единична перорална доза дигоксин. Увеличението не изглежда да е зависимо от дозата на ретигабин и не се счита за клинично значимо. Няма значима промяна на C_{max} на дигоксин. Не е необходима корекция на дозата на дигоксин.

Взаимодействие с анестетици

Trobalt може да удължи продължителността на анестезията, предизвикана от някои анестетици (например тиопентал натрий; вж. точка 5.1).

Взаимодействие с алкохол

Едновременното приложение на етанол (1,0 g/kg) с ретигабин (200 mg) е довело до повишаване на случаите на замъглено зрение при здрави доброволци. Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за възможните ефекти върху зрението, ако приемат Trobalt с алкохол.

Перорални контрацептиви

При приложение на ретигабин в дози до 750 mg дневно не е наблюдаван клинично значим ефект на ретигабин върху фармакокинетиката на естрогенната компонента (етинил естрадиол) или на прогестероновата компонента (норетиндрон) на пероралния контрацептив. Също така, не е наблюдаван клинично значим ефект на нискодозирания комбиниран перорален контрацептив върху фармакокинетиката на ретигабин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Рискове, свързани с антиепилептичните лекарствени продукти по принцип

На жените с детероден потенциал трябва да се дава съвет от специалист. Когато жената планира да забременее, необходимостта от лечение с антиепилептични лекарствени продукти трябва да се преразгледа. При жени, които се лекуват за епилепсия, трябва да се избягва внезапното спиране на антиепилептичните лекарства, тъй като това може да доведе до рецидивиращи гърчове, които могат да имат сериозни последствия за жената и нероденото дете.

Рискът от вродени малформации е повишен с фактор 2 до 3 в поколенията на майки, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти, в сравнение с очакваната честота в общата популация, която е приблизително 3%. Най-често съобщаваните дефекти са заешка устна, сърдечно-съдови малформации и дефекти на невралната тръба. Лечението с множество антиепилептични лекарствени продукти е свързано с повишен риск от вродени малформации, в сравнение с монотерапия. Поради това, трябва да се прилага монотерапия, винаги когато е възможно.

Рискове, свързани с Trobalt

Липсват или има ограничени данни от употребата на ретигабин при бременни жени. Проучванията при животни по отношение на репродуктивната токсичност са недостатъчни, тъй като плазмените нива, достигнати в тези проучвания, са били по-ниски в сравнение с нивата при хора при препоръчителните дози (вж. точка 5.3). В проучване на развитието при плъхове, чиито майки са били лекувани с ретигабин по време на бременността, е имало забавяне на развитието на дифузия двигателен и автономен отговор към внезапни, силни звукови дразнители (auditory startle response) в поколението (вж. точка 5.3). Клиничното значение на тази находка не е известно.

По време на бременност и при жени в детеродна възраст, които не приемат контрацепция, не се препоръчва приложение на Trobalt.

Кърмене

Не е известно дали ретигабин се екскретира в кърмата. Проучвания при животни са показали екскреция на ретигабин и/или неговите метаболити в млякото. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с Trobalt, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Trobalt за майката.

Фертилитет

Не са наблюдавани свързани с лечението ефекти на ретигабин върху фертилитета в проучвания при животни. Въпреки това, плазмените нива достигнати в тези проучвания са били по-ниски от достигнатите при хора на препоръчителната доза (вж. точка 5.3).

Ефектът на ретигабин върху фертилитета при хора не е установен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При контролирани клинични проучвания, по-специално по време на фазата на титриране, са съобщавани нежелани реакции като замаяност, сънливост, диплопия и замъглено зрение (вж. точка 4.8). Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за риска от такива нежелани реакции при започване на лечението и след всяка стъпка на титриране на дозата, както и да не шофират и да не работят с машини, докато не се установи как се повлияват от Trobalt.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

В сборни данни за безопасността от три многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебоконтролирани проучвания нежеланите реакции като цяло са били леки до умерени по интензивност и най-често са били съобщавани през първите 8 седмици на лечението. Ясна връзка с дозата е имало за замаяност, сънливост, състояние на обърканост, афазия, абнормна координация, тремор, проблеми с равновесието, нарушаване на паметта, нарушаване на походката, замъглено зрение и констипация.

Нежеланите реакции, за които най-често е съобщавано оттегляне от лечението са били замаяност, сънливост, умора и състояние на обърканост.

Табличен списък на нежеланите реакции

Възприета е следната класификация на нежеланите реакции.

Много чести: $\geq 1/10$
Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$
Редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$
Много редки: $< 1/10\,000$.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишаване на телното Повишаване на апетита	
Психични нарушения		Състояние на обърканост Психотични разстройства Халюцинации Дезориентираност Тревожност	
Нарушения на нервната система	Замаяност Сънливост	Амнезия Афазия Нарушена координация Вертиго Парестезии Тремор Нарушение на равновесието Нарушения на паметта Дисфагия Дизартрия Нарушения на вниманието Нарушения на походката Миоклонус	Хипокинезия
Нарушения на очите	Пигментационни промени (промяна в цвета) на очните тъкани, включително ретината, са наблюдавани след няколко годишно лечение. Някои от тези съобщения са свързани със зрително увреждане.	Диплопия Замъглено зрение Придобита вителIFORMЕНА макулопатия	
Желудочно-чревни нарушения		Гадене Констипация Диспепсия Сухота в устата	Дисфагия
Хепатобилиарни нарушения		Повишени стойности на чернодробните функционални тестове	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синьо-сива промяна в цвета на ноктите, устните и/или кожата са наблюдавани		Кожен обрив Хиперхидроза

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести
	основно при по-високи дози и след няколко годишно лечение.		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Затруднено уриниране Хематурия Хроматурия	Ретенция на урината Нефролитиаза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Астения Отпадналост Периферен едем	

Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции, свързани с микционни смущения, включително ретенция на урина, са били съобщавани при 5% от пациентите на лечение с ретигабин в набор от сборни данни за безопасността (вж. точка 4.4). По-голяма част от реакциите са се развили през първите 8 седмици на лечение и не е наблюдавана явна връзка с дозата.

Състояние на обърканост е съобщавано при 9% от пациентите, халюцинации при 2% от пациентите и психотични нарушения при 1% от пациентите на лечение с ретигабин в сборен набор от данни (вж. точка 4.4). По-голяма част от нежеланите реакции са наблюдавани през първите 8 седмици от лечението и само за състоянието на обърканост е имало явна връзка с дозата.

Данни за нежеланите събития при участници в клинични изпитвания показват, че честотата на събитието промяна в цвета на ноктите, устните, кожата и/или лигавицата на пациентогодина експозиция е 3,6%. Кумулативната честота на събитията при експозиция 1 година, 2 години, 3 години, 4 години и 5 години е съответно приблизително 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% и 16,7%.

Приблизително 30-40% от участниците в клинични изпитвания, които са лекувани с ретигабин и са били подложени на преглед на кожата и/или очите, са имали данни за промяна в цвета на ноктите, устните, кожата и/или лигавицата или очна пигментация, която не засяга ретината, и приблизително 15-30% от участниците в клинични изпитвания, които са лекувани с ретигабин и са били подложени на преглед на очите, са имали данни за пигментация на ретината. В допълнение са установени случаи на придобита вителIFORMена макулопатия, както в клинични проучвания, така и като спонтанни съобщения.

Данни от приложение при пациенти в старческа възраст показват, че при тях е по-вероятно да се развият някои нежелани реакции от страна на нервната система, включително сънливост, амнезия, нарушена координация, вертиго, тремор, нарушение на равновесието, нарушения на паметта и нарушения на походката.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Опитът с предозиране на ретигабин е ограничен.

Предозиране на ретигабин с повече от 2 500 mg/дневно е съобщавано по време на клиничните проучвания. В допълнение на нежеланите реакции, наблюдавани при терапевтични дози, симптомите на предозиране на ретигабин са включвали превъзбуда, агресивно поведение и раздразнителност. Не са съобщавани последствия.

В проучване при доброволци е наблюдавана сърдечна аритмия (сърдечен арест/асистолия или вентрикуларна тахикардия) при двама участници в рамките на 3 часа след приемане на еднократна доза от 900 mg ретигабин. Аритмията е преминала спонтанно и двамата доброволци са се възстановили без последствия.

Лечение

При предозиране се препоръчва на пациента да се приложи подходяща поддържаща терапия според клиничните показания, включително и електрокардиографско (ЕКГ) проследяване. Допълнителното овладяване трябва да е според препоръките на националния център по отравяния, когато са налични такива.

Установено е, че хемодиализата намалява плазмените концентрации на ретигабин и NAMR с приблизително 50%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици АТС код: N03AX21

Механизъм на действие

Калиевите канали са група от волтаж-зависими йонни канали в нервните клетки и са важни определящи фактори за активността на невроните. *In vitro* проучванията показват, че ретигабин действа главно чрез отваряне на невроналните калиеви канали (KCNQ2 [Kv7.2] и KCNQ3 [Kv7.3]). Това стабилизира мембрания потенциал в покой и контролира подпороговата електрическа възбудимост на невроните, като по този начин предотвратява иницирането на пристъпи на епилептиформни акционни потенциали. Мутации в KCNQ каналите са причина за някои човешки наследствени заболявания, включително епилепсия (KCNQ2 и 3). Механизмът на действие на ретигабин върху калиевите канали е добре документиран. Въпреки това, други механизми, по които ретигабин може да изяснява антиепилептичен ефект, все още трябва да се изясняват.

В редица модели на гърчове, ретигабин е повишил прага за индуциране на гърчове от максимален електрошок, пентилентетразол, пикротоксин и N-метил-D-аспартат (NMDA). Ретигабин е показал инхибиторни свойства и при множество киндинг модели, например, в напълно възбудено състояние и в някои случаи по време на развитие на възбуждане. В допълнение, ретигабин е бил ефективен за предотвратяване на статус епилептикус при гризачи с кобалт-индуцирани епилептогенни лезии, както и за инхибиране на тонични екстензорни гърчове при генетично-податливи мишки. Все пак, приложимостта на тези модели при епилепсия при хора не е известно.

Фармакодинамични ефекти

При плъхове, ретигабин е повишил времето на сън, индуцирано от тиопентал натрий, от приблизително 4 минути до 53 минути, както и времето на пропофол индуциран сън от приблизително 8 минути на 12 минути. Не е имало ефект върху времето на сън, предизвикан от халотан или метохексита натрий. Ретигабин може да повиши продължителността на анестезията, предизвикана от някои анестетици (например, тиопентал натрий).

Клинична ефикасност на допълваща терапия с ретигабин при парциални пристъпи

Три многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани проучвания при общо 1 239 възрастни пациента са проведени за оценка на ефикасността на ретигабин като допълваща терапия за парциални пристъпи със или без вторична генерализация. Всички включени пациенти е трябвало да имат пристъпи, които не са адекватно контролирани с 1 до 3 едновременно прилагани антиепилептични лекарствени продукти, а повече от 75% от всички пациенти са приемали ≥ 2 антиепилептични лекарствени продукти едновременно. Във всички проучвания пациентите са били със средна продължителност на епилепсията от 22 години и средна изходна честота на гърчовете 8 до 12 за 28 дни. Пациентите са рандомизирани на плацебо или ретигабин в доза 600, 900 или 1 200 mg/дневно (вж. Таблица 1). По време на начален период от 8 седмици пациентите е трябвало да имат ≥ 4 парциални пристъпа за 28 дни. Пациентите не е можело да бъдат без гърчове за период от ≥ 21 дни. Продължителността на поддържащата фаза е била 8 или 12 седмици.

Първичните крайни точки за ефикасност са били:

- процентна промяна в общата честота на парциалните пристъпи за 28 дни от изходната стойност до двойносляпата фаза (с комбиниране на фазата на титриране и поддържащата фаза) във всичките три проучвания
- ниво на отговор (определено като процент пациенти с $\geq 50\%$ намаление на честота на общия брой парциални пристъпи за 28 дни) от изходната стойност до поддържащата фаза (само проучвания 301 и 302).

Ретигабин е бил ефективен като допълващо лечение на възрастни пациенти с парциални пристъпи в три клинични проучвания (Таблица 1). Ретигабин е бил статистически значимо по-ефикасен от плацебо в доза 600 mg/дневно (едно проучване), 900 mg/дневно (две проучвания) и 1 200 mg/дневно (две проучвания).

Дизайнът на проучванията не предвижда оценка на конкретни комбинации от антиепилептични лекарствени продукти. Поради това, не са установени ясно ефикасността и безопасността на ретигабин, приеман едновременно с други антиепилептични лекарствени продукти, които са използвани по-рядко като основно лечение по време на проучванията, включително леветирацетам.

Таблица 1. Обобщение на процентните промени в общата честота на парциалните гърчове и на нивата на отговор

Проучване (n=популация в двойнослеп фаза; n=популация в поддържаща фаза)	Плацебо	Ретигабин		
		600 mg/ дневно	900 mg/ дневно	1 200 mg/ дневно
Проучване 205 (n=396; n=303)				
% промяна на общата честота на парциалните гърчове (медиана)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Процент пациенти с реакция към лечението (вторична крайна точка)	26%	28%	41%	41%*
Проучване 301 (n=305; n=256)				
% промяна на общата честота на парциалните гърчове (медиана)	-18%	~	~	-44%*
Процент пациенти с реакция към лечението	23%	~	~	56%*
Проучване 302 (n=538; n=471)				
% промяна на общата честота на парциалните гърчове (медиана)	-16%	-28%*	-40%*	~
Процент пациенти с реакция към лечението	19%	39%*	47%*	~

* Статистически значимо, $p \leq 0,05$

~ Не проучва

Продължителност на ефикасността е поддържана за период на оценка от най-малко 12 месеца (365 пациента) в открити продължения на три плацебо-контролирани проучвания.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Trobalt при педиатрични пациенти със синдром на Ленекс-Гасто на възраст от 0 до под 2 години (вж. точка 4.2 за информация относно педиатрична употреба).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Trobalt при педиатрични пациенти със синдром на Ленекс-Гасто на възраст от 2 до под 18 години, както и при педиатрични пациенти с парциални гърчове на възраст от 0 до под 18 години (вж. точка 4.2 за информация относно педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Като след еднократно, така и след монгократно приети перорални дози, ретигабин се резорбира бързо с медиана на стойностите за t_{max} обикновено между 0,5 и 2 часа. Абсолютната перорална бионаличност на ретигабин, отнасяща се към интравенозно приложение, е приблизително 60%.

Приложението на ретигабин с храна с високо съдържание на мазнини не е довело до промяна на цялостната степен на резорбция на ретигабин, но храната е намалила разликите между участниците с C_{max} (23%) в сравнение със състоянието на гладно (41%), и е довела до повишаване на C_{max} (38%). Не се очаква ефектът на храната върху C_{max} при обичайни клинични условия да има клинично значение. Съответно, Trobalt може да се приема със или без храна.

Разпределение

Приблизително 80% от ретигабин е свързан с плазмените протеини при концентрации в рамките на 0,1 до 2 µg/ml. Обемът на разпределение в стационарно състояние на ретигабин е 2 до 3 l/kg след интравенозно приложение.

Биотрансформация

Ретигабин се метаболизира в значителна степен при хората. Значителна част от дозата ретигабин се превръща в неактивни N-глюкурониди. Ретигабин се метаболизира и до N-ацетил метаболит (NAMR), който след това също се глюкуронира. NAMR има антиепилептична активност, но е по-слаб от ретигабин при животински модели на гърчове.

Няма данни за чернодробен оксидативен метаболизъм на ретигабин или NAMR от цитохром P450 ензими. Поради това, няма вероятност едновременно приложение с инхибитори или индуктори на цитохром P450 ензимите да повлияе фармакокинетиката на ретигабин или NAMR.

In vitro проучвания с човешки чернодробни микrozоми е показало слаб или липсващ потенциал на ретигабин да инхибира основните цитохром P450 изоензими (включително CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5). В допълнение, ретигабин и NAMR не са индуцирали CYP1A2 или CYP3A4/5 в човешки първични хепатоцити. Поради това, няма вероятност ретигабин да повлияе фармакокинетиката на субстратите на главните цитохром P450 изоензими чрез инхибиторни или индукционни механизми.

Елиминиране

Елиминирането на ретигабин е чрез комбинация от чернодробен метаболизъм и бъбречна екскреция. Общо приблизително 84% от дозата се открива в урината, включително N-ацетил метаболита (18%), N-глюкуронидите на основното активно вещество и на N-ацетилметаболита (24%), или основното активно вещество (36%). Само 14% от ретигабин се екскретира във фецеса. Ретигабин има плазмен полуживот приблизително 6 до 10 часа. Тоталният клирънс на ретигабин от плазмата след интравенозно приложение обикновено е 0,4 до 0,6 l/h/kg.

Линейност

Фармакокинетичните показатели на ретигабин са основно линейни при еднократна доза от 25 до 600 mg при здрави доброволци и до 1 200 mg дневно при пациенти с епилепсия, без неочаквано натрупване след повторно приложение.

Специални популации пациенти

Бъбречно увреждане

При доброволци с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min) и при доброволци с умерено тежко до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <50 ml/min), AUC на ретигабин се е повишила съответно с приблизително 30% и с приблизително 100%, сравнено със здрави доброволци, в проучване с приложение на еднократна доза. При пациенти с умерено-тежко до тежко бъбречно увреждане се препоръчва корекция на дозата на Trobalt, но не се препоръчва корекция при пациенти с леко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При здрави доброволци и лица с бъбречно увреждане в краен стадий, AUC на ретигабин е повишена с приблизително 100% при лицата с бъбречно увреждане в краен стадий, сравнено със здрави доброволци, в проучване с единична доза.

Във второ проучване с единична доза при лица с бъбречно увреждане в краен стадий на продължителна хемодиализа (n= 8), започване на диализата приблизително 4 часа след

единична доза ретигабин (100 mg) води до медиана на понижаването на плазмените концентрации на ретигабин с 52% от началото до края на диализата. Процентното понижаване на плазмената концентрация по време на диализа е от 34% до 60%, с изключение на един участник, при който е наблюдавано понижаване със 17%.

Чернодробно увреждане

В проучване с приложение на еднократна доза не е имало клинично значими ефекти върху AUC на ретигабин при доброволци с леко чернодробно увреждане (5 до 6 по скалата на Child-Pugh). AUC на ретигабин се е повишила с приблизително 50% при доброволци с умерено тежко чернодробно увреждане (скор 7 до 9 по скалата на Child-Pugh) и с приблизително 100% при доброволци с тежко чернодробно увреждане (скор >9 по скалата на Child-Pugh), сравнено със здрави доброволци. Корекция на дозата на Trobalt се препоръчва при пациенти с умерено тежко до тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Телесно тегло

В популяционен фармакокинетичен анализ, клирънсът на ретигабин се е повишавал с повишаване на телесната повърхност. Въпреки това, това повишаване не се приема за клинично значимо и, тъй като ретигабин се титрира според индивидуалния отговор и поносимост на пациента, не се налага корекция на дозата според телесното тегло.

Старческа възраст (на възраст 65 и повече години)

В проучване с приложение на еднократна доза, ретигабин е бил елиминиран по-бавно от здрави доброволци в старческа възраст (на възраст от 66 до 82 години), сравнено със здрави млади възрастни доброволци, което води до по-висока AUC (приблизително 40 до 50%) и по-дълъг терминален полуживот (30%) (вж. точка 4.2).

Пол

Резултатите от проучване с приложение на еднократна доза са показали, че при млади възрастни доброволци C_{max} на ретигабин е била приблизително 65% по-висока при жените, в сравнение с мъжете, а при доброволци в старческа възраст (66 до 82 години) C_{max} на ретигабин е била приблизително 75% по-висока при жените, в сравнение с мъжете. При нормализиране на C_{max} за телесното тегло, стойностите са били приблизително 30% по-високи при младите жени, в сравнение с мъжете, и 40% по-високи при жени в старческа възраст, в сравнение с мъжете. Все пак, не е имало явна разлика по пол в клирънса, нормализиран по тегло, и, тъй като ретигабин се титрира според индивидуалния отговор и поносимост на пациента, не се налага корекция на дозата според пола.

Раса

Post-hoc анализ при множество проучвания при здрави доброволци е показал 20% намаление на клирънса на ретигабин при здрави чернокожи доброволци, сравнено със здрави доброволци от европеидната раса. Все пак, ефектът не се приема за клинично значим и поради това не се препоръчва корекция на дозата на Trobalt.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ретигабин при деца на възраст под 12 години не е проучена.

Едно отворено, многодозово фармакокинетично проучване за безопасност и поносимост при петима участници на възраст между 12 години до под 18 години с пристъпи, започващи като парциални, установява, че фармакокинетиката на ретигабин при юноши съответства на фармакокинетиката на ретигабин при възрастни. Въпреки това, ефикасността и безопасността на ретигабин не са установени при юноши.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Максималните дози при проучвания за токсичност при многократно прилагане са били ограничени от засилените фармакологични ефекти на ретигабин (включително атаксия,

хипокинезия и тремор). На нивата, при които не са наблюдавани ефекти, експозицията при животните в тези проучвания, като цяло, е била по-ниска от експозицията, която се достига при хора при препоръчителните клинични дози.

Раздуване на жлъчния мехур е наблюдавано в проучвания с кучета, но не е имало данни за холестаза или дисфункция на жлъчния мехур, а обемът на отделяне е останал непроменен. Раздуването на жлъчния мехур при кучета е довело до локална компресия на черния дроб. Не са наблюдавани клинични признаци на дисфункция на жлъчния мехур.

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за генотоксичност и карциногенен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Ретигабин не е имал ефект върху фертилитета или общото репродуктивно представяне.

При плъхове ретигабин и/или неговите метаболити са преминавали през плацентата, което е водело до подобни тъканни концентрации при майките и фетусите.

Не е имало данни за тератогенност след приложение на ретигабин на бременни животни по време на периода на органогенезата. В проучване на пери- и пост-наталното развитие при плъхове, ретигабин е бил свързан с повишена перинатална смъртност след приложение по време на бременността. В допълнение е наблюдавано забавяне на развитието на дифузията на двигателен и автономен отговор към внезапни, силни звукови дразнители (auditory startle response). Тези явления са наблюдавани при нива на експозиция, които са били по-ниски от получените с клиничната препоръчителна доза, и са били асоциирани с токсичност при майката (включително атаксия, хипокинезия, тремор и намалено наддаване на тегло). Токсичността при майките е попречила при тях да се прилагат по-високи дози и съответно да се определят границите на безопасност по отношение на приложението при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий
Хипромелоза
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза.

Филмово покритие

100 mg таблетки:

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Галк (E553b)
Индигокармин алуминиев лак (E132)
Жълт железен оксид (E172).
Лецитин (SOY)
Ксантанова гума

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

100 mg таблетки:

Непрозрачни PVC-PVDC-алуминиеви блистери. Опаковки, съдържащи 21 или 84 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 март 2011 г.

Дата на последно подновяване: 14 януари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg ретигабин (*retigabine*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Жълти, продълговати, филмирани таблетки, с размери 7,1 mm x 14 mm, с надпис "RTG-200" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Trobalt е показан за допълваща терапия на медикаментозно-резистентни пристъпи, започващи като парциални със или без вторична генерализация при пациенти с епилепсия, на възраст 18 или повече години, при които други подходящи комбинации с други лекарствени продукти са се оказали незадоволителни или не са поносими.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За да се оптимизира съотношението между ефикасност и поносимост, Trobalt трябва да се титрира според индивидуалния отговор на пациента.

Максималната обща начална дневна доза е 300 mg (100 mg три пъти дневно). След това общата дневна доза се повишава с максимум 150 mg всяка седмица според индивидуалния отговор и поносимост на пациента. Очакваната ефективна поддържаща доза е между 600 mg/дневно и 1 200 mg/дневно.

Максималната обща поддържаща доза е 1 200 mg/дневно. Не са установени безопасността и ефикасността на дози по-високи от 1 200 mg/дневно.

Ако пациентите пропуснат една или повече дози, се препоръчва да приемат една доза, веднага след като разберат за пропуснатата.

След прием на пропуснатата доза трябва да се изчака най-малко три часа до приема на следващата доза и след това да се възстанови нормалната схема на прилагане.

При спиране на лечението с Trobalt, дозата трябва да се намалява постепенно за период от най-малко 3 седмици (вж. точка 4.4).

Старческа възраст (на и над 65 години)

Данните по отношение на безопасността и ефикасността на ретигабин при пациенти на възраст на и над 65 години са ограничени. При пациенти в старческа възраст се препоръчва намаляване на началната и на поддържащата доза Trobalt. Общата дневна начална доза е 150 mg/ден, като през периода на титриране общата дневна доза трябва да се повишава с максимум до 150 mg всяка седмица, според индивидуалния отговор и поносимост на пациента. Не се препоръчва прием на дози над 900 mg/ден (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Ретигабин и неговите метаболити се елиминират основно чрез бъбречна екскреция.

При пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min; вж. точка 5.2) не се налага корекция на дозата.

При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min; вж. точка 5.2) се препоръчва 50% редукция на началната и поддържаща доза на Trobalt. Общата начална дневна доза е 150 mg и се препоръчва, по време на периода на титриране, общата дневна доза да се повишава с 50 mg всяка седмица до максимална обща доза от 600 mg/дневно.

При пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа, в деня на хемодиализата трите дневни дози трябва да се приемат както обикновено. В допълнение единична допълнителна доза се препоръчва непосредствено след хемодиализата. При настъпване на пристъп към края на диализата, в началото на следваща диализна сесия може да се обмисли приложение на допълнителна извънредна доза.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко чернодробно увреждане (скор 5 до 6 по скалата на Child-Pugh; вж. точка 5.2) не се налага корекция на дозата.

При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (скор ≥ 7 по скалата на Child-Pugh; вж. точка 5.2) се препоръчва 50% редукция на началната и поддържаща доза на Trobalt. Общата начална дневна доза е 150 mg и се препоръчва, по време на периода на титриране, общата дневна доза да се повишава с 50 mg всяка седмица до максимална обща доза от 600 mg/дневно.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ретигабин при деца на възраст под 18 години все още не са установени (вж. точка 5.2). Наличните понастоящем фармакокинетични данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировка не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Trobalt е за перорално приложение. Таблетките трябва да се приемат в три отделни приема всеки ден. Таблетките трябва да се поглъщат цели и да не се дъвчат, чупят или разделят.

Trobalt може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нарушения на очите

Пигментационни промени (промяна в цвета) на очните тъкани, включително ретината са съобщавани в дългосрочни клинични проучвания с ретигабин, понякога, но не винаги заедно с промени в пигментацията на кожата, устните или ноктите (вижте параграфа по-долу и точка 4.8). Обратимост на пигментацията на ретината след преустановяване на приема на ретигабин е съобщавана при някои пациенти. Дългосрочната прогноза на тези находки понастоящем не е известна, но някои от съобщенията са свързани със зрителни увреждания.

В допълнение е установена и специфична форма на макулно нарушение с характеристики на вителиформена макулопатия (вж. точка 4.8), като в повечето случаи е диагностицирана с оптична кохерентна томография (ОСТ). Степента на прогресия на вителиформената макулопатия и въздействието ѝ върху функцията на ретината и макулата, както и върху зрението е неясно. Съобщавани са зрителни нарушения (стесняване на зрителното поле, загуба на централно зрение и намалена зрителна острота).

При всички пациенти трябва да се извършват обстойни офталмологични прегледи на изходното ниво и най-малко на всеки шест месеца след това, като прегледите трябва да включват зрителна острота, преглед с шпалт лампа, фундоскопия при разширени зеници и образна диагностика на макулата с оптична кохерентна томография (ОСТ). Ако се установят пигментационни промени на ретината, вителиформена макулопатия или зрителни промени, лечението с Trobalt трябва да продължи само след внимателна преоценка на съотношението полза/риск. Ако продължи, пациентът трябва да се следи по-внимателно.

Нарушения на кожата

Пигментационни промени (промяна в цвета) на кожата, устните или ноктите са съобщавани в дългосрочни клинични проучвания с ретигабин, понякога, но не винаги заедно с промени в пигментацията на очните тъкани (вижте параграфа по-горе и точка 4.8). При пациенти, при които се наблюдават тези промени, лечението с Trobalt трябва да продължи само след внимателна преоценка на съотношението полза/риск.

Ретенция на урина

Ретенция на урина, дизурия и затруднено уриниране са съобщавани в контролирани клинични проучвания с ретигабин, главно през първите 8 седмици на лечение (вж. точка 4.8). При пациенти с риск от ретенция на урината Trobalt трябва да се прилага с повишено внимание и се препоръчва пациентите да бъдат информирани за риска от тези възможни ефекти.

QT интервал

Едно проучване на сърдечната проводимост при здрави индивиди е показало, че ретигабин, титриран до доза 1 200 mg/дневно, е довел до QT-удължаващ ефект. В рамките на 3 часа от приложение на дозата е наблюдавано средно повишаване на индивидуалния коригиран QT интервал (Individual Corrected QT Interval - QTcI) с до 6,7 ms (горна граница при 95% едностранен доверителен интервал 12,6 ms). Трябва да се внимава при едновременно прилагане на Trobalt с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и при пациенти с удължен QT интервал, конгестивна сърдечна недостатъчност, камерна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагнезиемия, както и при пациенти на и над 65 г., които започват лечението.

При тези пациенти се препоръчва записване на електрокардиограма (ЕКГ) преди започване на лечението с Trobalt. При пациентите с коригиран QT интервал >440ms в началото на лечението с Trobalt, трябва да се направи ЕКГ и при достигане на поддържащата доза.

Психиатрични нарушения

В контролирани клинични проучвания с ретигабин (вж. точка 4.8) са съобщавани състояние на обърканост, психотични разстройства и халюцинации. Тези ефекти, като цяло, са възниквали през първите 8 седмици на лечение и често са довеждали до оттегляне на засегнатите пациенти от лечението. Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за риска от тези възможни ефекти.

Суициден риск

Суицидни мисли и поведение са съобщавани при пациенти, лекувани с антиепилептични средства по различни индикации. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания на антиепилептични лекарствени продукти също е показал слабо повишаване на риска от суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен и наличните данни не изключват възможността от повишен риск при прием на ретигабин.

Поради това, пациентите трябва да се проследяват за признаци на суицидни мисли и поведение и трябва да се обмисли подходящо лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска консултация в случай на поява на признаци на суицидни мисли и поведение.

Старческа възраст (на и над 65 години)

При пациенти в старческа възраст може да има повишен риск от нежелани реакции от страна на централната нервна система, ретенция на урината и предсърдно мъждене. При тази група пациенти Trobalt трябва да се прилага с повишено внимание, като се препоръчва намаляване на началната и поддържащата доза (вж. точки 4.2 и 5.2).

Гърчове при спиране на лечението

Лечението с Trobalt трябва да се спира постепенно, за да се минимизира възможността за възобновяване на гърчовете. Препоръчва се дозата на Trobalt да се редуцира за период от най-малко 3 седмици, освен ако съображения с безопасността не налагат внезапното му спиране (вж. точка 4.2).

Лабораторни тестове

Установено е, че ретигабин влияе върху резултатите от клиничните лабораторни изследвания на билирубин в серума и урината, което може да доведе до фалшиво завишени резултати.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Други антиепилептични лекарствени продукти

In vitro данни са показали нисък потенциал за взаимодействие с други антиепилептични лекарствени продукти (вж. точка 5.2). След това потенциалът за лекарствени взаимодействия е оценен въз основа на сборен анализ на данните от клинични проучвания. Въпреки че този анализ не се счита за толкова категоричен, колкото самостоятелно проучване за лекарствени взаимодействия, резултатите подкрепят *in vitro* данните.

Въз основа на тези сборни данни, ретигабин не е довел до клинично значими ефекти върху най-ниските плазмени концентрации на следните антиепилептични лекарствени продукти:

- карбамазепин, клобазам, клоназепам, габапентин, ламотрижин, леветирацетам, окскарбазепин, фенobarбитал, фенитоин, прегабалин, топирамат, валпроат, зонизамид.

Допълнително, въз основа на тези сборни данни, не е имало клинично-значими ефекти върху фармакокинетиката на ретигабин от страна на следните антиепилептични лекарствени продукти:

- ламотрижин, леветирацетам, окскарбазепин, топирамат, валпроат.

Този анализ не е показал клинично значими ефекти на индукторите (фениотин, карбамазепин и фенобарбитал) върху клирънса на ретигабин.

Въпреки това, данни от стационарно състояние от ограничен брой пациенти в по-малки фаза II проучвания са показали, че:

- фенитоин може да намали системната експозиция на ретигабин с 35%
- карбамазепин може да намали системната експозиция на ретигабин с 33%.

Взаимодействие с дигоксин

Данни от *in vitro* проучване са показали, че N-ацетил метаболит на ретигабин (NAMR) инхибира Р-глицопротеин медириания транспорт на дигоксин в зависимост от концентрацията.

Въз основа на проучване, проведено при здрави доброволци, ретигабин в терапевтични дози (600-1 200 mg/ден) води до минимално (8-18%) повишаване на AUC на дигоксин след единична перорална доза дигоксин. Увеличението не изглежда да е зависимо от дозата на ретигабин и не се счита за клинично значимо. Няма значима промяна на C_{max} на дигоксин. Не е необходима корекция на дозата на дигоксин.

Взаимодействие с анестетици

Trobalt може да удължи продължителността на анестезията, предизвикана от някои анестетици (например тиопентал натрий; вж. точка 5.1).

Взаимодействие с алкохол

Едновременното приложение на етанол (4,0 g/kg) с ретигабин (200 mg) е довело до повишаване на случаите на замъглено зрение при здрави доброволци. Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за възможните ефекти върху зрението, ако приемат Trobalt с алкохол.

Перорални контрацептиви

При приложение на ретигабин в дози до 750 mg дневно не е наблюдаван клинично значим ефект на ретигабин върху фармакокинетиката на естрогенната компонента (етинил естрадиол) или на прогестероновата компонента (норетиндрон) на пероралния контрацептив. Също така, не е наблюдаван клинично значим ефект на нискодозирания комбиниран перорален контрацептив върху фармакокинетиката на ретигабин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Рискове, свързани с антиепилептичните лекарствени продукти по принцип

На жени с детороден потенциал трябва да се дава съвет от специалист. Когато жената планира да забременее, необходимостта от лечение с антиепилептични лекарствени продукти трябва да се преразгледа. При жени, които се лекуват за епилепсия, трябва да се избягва внезапното спиране на антиепилептичните лекарства, тъй като това може да доведе до рецидивиращи гърчове, които могат да имат сериозни последствия за жената и нероденото дете.

Рискът от вродени малформации е повишен с фактор 2 до 3 в поколенията на майки, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти, в сравнение с очакваната честота в общата популация, която е приблизително 3%. Най-често съобщаваните дефекти са заешка устна, сърдечно-съдови

малформации и дефекти на невралната тръба. Лечението с множество антиепилептични лекарствени продукти е свързано с повишен риск от вродени малформации, в сравнение с монотерапия. Поради това, трябва да се прилага монотерапия, винаги когато е възможно.

Рискове, свързани с Trobalt

Липсват или има ограничени данни от употребата на ретигабин при бременни жени. Проучванията при животни по отношение на репродуктивната токсичност са недостатъчни, тъй като плазмените нива, достигнати в тези проучвания, са били по-ниски в сравнение с нивата при хора при препоръчителните дози (вж. точка 5.3). В проучване на развитието при плъхове, чиито майки са били лекувани с ретигабин по време на бременността, е имало забавяне на развитието на дифузията на двигателен и автономен отговор към внезапни, силни звукови дразнители (auditory startle response) в поколението (вж. точка 5.3). Клиничното значение на тази находка не е известно.

По време на бременност и при жени в детеродна възраст, които не приемат контрацепция не се препоръчва приложение на Trobalt.

Кърмене

Не е известно дали ретигабин се екскретира в кърмата. Проучвания при животни са показали екскреция на ретигабин и/или неговите метаболити в млякото. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с Trobalt, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Trobalt за майката.

Фертилитет

Не са наблюдавани свързани с лечението ефекти на ретигабин върху фертилитета в проучвания при животни. Въпреки това, плазмените нива, достигнати в тези проучвания са били по-ниски от достигнатите при хора на препоръчителната доза (вж. точка 5.3).

Ефектът на ретигабин върху фертилитета при хора не е установен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При контролирани клинични проучвания, по-специално по време на фазата на титриране, са съобщавани нежелани реакции като замаяност, сънливост, диплопия и замъглено зрение (вж. точка 4.8). Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за риска от такива нежелани реакции при започване на лечението и след всяка стъпка на титриране на дозата, както и да не шофират и да не работят с машини, докато не се установи как се повлияват от Trobalt.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В сборни данни за безопасността от три многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани проучвания нежеланите реакции като цяло са били леки до умерени по интензивност и най-често са били съобщавани през първите 8 седмици на лечението. Ясна връзка с дозата е имало за замаяност, сънливост, състояние на обърканост, афазия, абнормна координация, тремор, проблеми с равновесието, нарушаване на паметта, нарушаване на походката, замъглено зрение и констипация.

Нежеланите реакции, за които най-често е съобщавано оттегляне от лечението са били замаяност, сънливост, умора и състояние на обърканост.

Табличен списък на нежеланите реакции

Възприета е следната класификация на нежеланите реакции.

Много чести: $\geq 1/10$
 Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$
 Нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$
 Редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$
 Много редки: $< 1/10\,000$.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишаване на телното Повишаване на апетита	
Психични нарушения		Състояние на объркваност Психотични разстройства Халюцинации Дезориентираност Тревожност	
Нарушения на нервната система	Замаяност Сънливост	Амнезия Афазия Нарушена координация Вертиго Парестезии Тремор Нарушение на равновесието Нарушения на паметта Дисфазия Дизартрия Нарушения на вниманието Нарушения на походката Миоклонус	Хипокинезия
Нарушения на очите	Пигментационни промени (промяна в цвета) на очните тъкани, включително ретината, са наблюдавани след няколко годишно лечение. Някои от тези съобщения са свързани със зрително увреждане.	Диплопия Замъглено зрение Придобита вителиформена макулопатия	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене Констипация Диспепсия Сухота в устата	Дисфагия

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести
Хепатобилиарни нарушения		Повишени стойности на чернодробните функционални тестове	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синьо-сива промяна в цвета на ноктите, устните и/или кожата са наблюдавани основно при по-високи дози и след няколко годишно лечение.		Кожен обрив Хиперхидроза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Затруднено уриниране Хематурия Хроматурия	Ретенция на урината Нефропатия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Астения Отпадналост Периферен едем	

Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции, свързани с микционни смущения, включително ретенция на урина, са били съобщавани при 5% от пациентите на лечение с ретигабин в набор от сборни данни за безопасността (вж. точка 4.4). По-голяма част от реакциите са се развили през първите 8 седмици на лечение и не е наблюдавана явна връзка с дозата.

Състояние на обърканост е съобщавано при 9% от пациентите, халюцинации при 2% от пациентите и психотични нарушения при 1% от пациентите на лечение с ретигабин в сборен набор от данни (вж. точка 4.4). По-голяма част от нежеланите реакции са наблюдавани през първите 8 седмици от лечението и само за състоянието на обърканост е имало явна връзка с дозата.

Данни за нежеланите събития при участници в клинични изпитвания показват, че честотата на събитието промяна в цвета на ноктите, устните кожата и/или лигавицата на пациентогодина експозиция е 3,6%. Кумулативната честота на събитията при експозиция 1 година, 2 години, 3 години, 4 години и 5 години е съответно приблизително 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% и 16,7%.

Приблизително 30-40% от участниците в клинични изпитвания, които са лекувани с ретигабин и са били подложени на преглед на кожата и/или очите, са имали данни за промяна в цвета на ноктите, устните, кожата и/или лигавицата или очна пигментация, която не засяга ретината, и приблизително 15-30% от участниците в клинични изпитвания, които са лекувани с ретигабин и са били подложени на преглед на очите, са имали данни за пигментация на ретината. В допълнение са установени случаи на придобита вителIFORMЕНА макулопатия, както в клинични проучвания, така и като спонтанни съобщения.

Данни от приложение при пациенти в старческа възраст показват, че при тях е по-вероятно да се развият някои нежелани реакции от страна на нервната система, включително сънливост, амнезия, нарушена координация, вертиго, тремор, нарушение на равновесието, нарушения на паметта и нарушения на походката.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Опитът с предозиране на ретигабин е ограничен.

Предозиране на ретигабин с повече от 2 500 mg/дневно е съобщавано по време на клиничните проучвания. В допълнение на нежеланите реакции, наблюдавани при терапевтични дози, симптомите на предозиране на ретигабин са включвали превъзбуда, агресивно поведение и раздразнителност. Не са съобщавани последствия.

В проучване при доброволци е наблюдавана сърдечна аритмия (сърдечен арест/асистолия или вентрикуларна тахикардия) при двама участници в рамките на 3 часа след приемане на еднократна доза от 900 mg ретигабин. Аритмията е преминала спонтанно и двамата доброволци са се възстановили без последствия.

Лечение

При предозиране се препоръчва на пациента да се приложи подходяща поддържаща терапия според клиничните показания, включително и електрокардиографско (ЕКГ) проследяване. Допълнителното овладяване трябва да е според препоръките на националния център по отравяния, когато са налични такива.

Установено е, че хемодиализата намалява плазмените концентрации на ретигабин и NAMR с приблизително 50%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици АТС код: N03AX21

Механизъм на действие

Калиевите канали са група от волтаж-зависими йонни канали в нервните клетки и са важни определящи фактори за активността на невроните. *In vitro* проучвания показват, че ретигабин действа главно чрез отваряне на невроналните калиеви канали (KCNQ2 [Kv7.2] и KCNQ3 [Kv7.3]). Това стабилизира мембрания потенциал в покой и контролира подпраговата електрическа възбудимост на невроните, като по този начин предотвратява иницирането на пристъпи на епилептиформни акционни потенциали. Мутации в KCNQ каналите са причина за някои човешки наследствени заболявания, включително епилепсия (KCNQ2 и 3). Механизмът на действие на ретигабин върху калиевите канали е добре документиран. Въпреки това, други механизми, по които ретигабин може да изявява антиепилептичен ефект, все още трябва да се изясняват.

В редица модели на гърчове, ретигабин е повишил прага за индуциране на гърчове от максимален електрошок, пентилентетразол, пикротоксин и N-метил-D-аспартат (NMDA). Ретигабин е показал инхибиторни свойства и при множество киндлинг модели, например, в напълно възбудено състояние и в някои случаи по време на развитие на възбуждане. В допълнение, ретигабин е бил ефективен за предотвратяване на статус епилептикус при гризачи с кобалт-индуцирани епилептогенни лезии, както и за инхибиране на тонични екстензори

гърчове при генетично-податливи мишки. Все пак, приложимостта на тези модели при епилепсия при хора не е известно.

Фармакодинамични ефекти

При плъхове, ретигабин е повишил времето на сън, индуцирано от тиопентал натрий, от приблизително 4 минути до 53 минути, както и времето на пропофол индуциран сън от приблизително 8 минути на 12 минути. Не е имало ефект върху времето на сън, предизвикан от халотан или метохекситал натрий. Ретигабин може да повиши продължителността на анестезията, предизвикана от някои анестетици (например, тиопентал натрий).

Клинична ефикасност на допълваща терапия с ретигабин при парциални пристъпи

Три многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани проучвания при общо 1 239 възрастни пациента са проведени за оценка на ефикасността на ретигабин като допълваща терапия за парциални пристъпи със или без вторична генерализация. Всички включени пациенти е трябвало да имат пристъпи, които не са адекватно контролирани с 1 до 3 едновременно прилагани антиепилептични лекарствени продукти, а повече от 75% от всички пациенти са приемали ≥ 2 антиепилептични лекарствени продукти едновременно. Във всички проучвания пациентите са били със средна продължителност на епилепсията от 22 години и средна изходна честота на гърчовете 8 до 12 за 28 дни. Пациентите са рандомизирани на плацебо или ретигабин в доза 600, 900 или 1 200 mg/дневно (вж. Таблица 1). По време на начален период от 8 седмици пациентите е трябвало да имат ≥ 4 парциални пристъпа за 28 дни. Пациентите не е можело да бъдат без гърчове за период от ≥ 21 дни. Продължителността на поддържащата фаза е била 8 или 12 седмици.

Първичните крайни точки за ефикасност са били:

- процентна промяна в общата честота на парциалните пристъпи за 28 дни от изходната стойност до двойнослепата фаза (с комбиниране на фазата на титриране и поддържащата фаза) във всичките три проучвания
- ниво на отговор (определено като процент пациенти с $\geq 50\%$ намаление на честота на общия брой парциални пристъпи за 28 дни) от изходната стойност до поддържащата фаза (само проучвания 301 и 302).

Ретигабин е бил ефективен като допълващо лечение на възрастни пациенти с парциални пристъпи в три клинични проучвания (Таблица 1). Ретигабин е бил статистически значимо по-ефикасен от плацебо в доза 600 mg/дневно (едно проучване), 900 mg/дневно (две проучвания) и 1 200 mg/дневно (две проучвания).

Дизайнът на проучванията не предвижда оценка на конкретни комбинации от антиепилептични лекарствени продукти. Поради това, не са установени ясно ефикасността и безопасността на ретигабин, приеман едновременно с други антиепилептични лекарствени продукти, които са използвани по-рядко като основно лечение по време на проучванията, включително леветиретам.

Таблица 1. Обобщение на процентните промени в общата честота на парциалните гърчове и на нивата на отговор

Проучване (n=популация в двойнослеп фаза; n=популация в поддържаща фаза)	Плацебо	Ретигабин		
		600 mg/ дневно	900mg/ дневно	1 200 mg/дневно
Проучване 205 (n=396; n=303)				
% промяна на общата честота на парциалните гърчове (медиана)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Процент пациенти с реакция към лечението (вторична крайна точка)	26%	28%	41%	41%*
Проучване 301 (n=305; n=256)				
% промяна на общата честота на парциалните гърчове (медиана)	-18%	~	~	-44%*
Процент пациенти с реакция към лечението	23%	~	~	56%*
Проучване 302 (n=538; n=471)				
% промяна на общата честота на парциалните гърчове (медиана)	-16%	-28%*	-40%*	~
Процент пациенти с реакция към лечението	19%	39%*	47%*	~

* Статистически значимо, $p \leq 0,05$

~ Не проучва

Продължителност на ефикасността е поддържана за период на оценка от най-малко 12 месеца (365 пациента) в открити продължения на три плацебо-контролирани проучвания.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Trobalt при педиатрични пациенти със синдром на Ленекс-Гасто на възраст от 0 до под 2 години (вж. точка 4.2 за информация относно педиатрична употреба).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Trobalt при педиатрични пациенти със синдром на Ленекс-Гасто на възраст от 2 до под 18 години, както и при педиатрични пациенти с парциални гърчове на възраст от 0 до под 18 години (вж. точка 4.2 за информация относно педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Като след еднократно, така и след монгократно приети перорални дози, ретигабин се резорбира бързо с медиана на стойностите за t_{max} обикновено между 0,5 и 2 часа. Абсолютната перорална бионаличност на ретигабин, отнасяща се към интравенозно приложение, е приблизително 60%.

Приложението на ретигабин с храна с високо съдържание на мазнини не е довело до промяна на цялостната степен на резорбция на ретигабин, но храната е намалила разликите между участниците с C_{max} (23%) в сравнение със състоянието на гладно (41%), и е довела до повишаване на C_{max} (38%). Не се очаква ефектът на храната върху C_{max} при обичайни клинични условия да има клинично значение. Съответно, Trobalt може да се приема със или без храна.

Разпределение

Приблизително 80% от ретигабин е свързан с плазмените протеини при концентрации в рамките на 0,1 до 2 µg/ml. Обемът на разпределение в стационарно състояние на ретигабин е 2 до 3 l/kg след интравенозно приложение.

Биотрансформация

Ретигабин се метаболизира в значителна степен при хората. Значителна част от дозата ретигабин се превръща в неактивни N-глюкурониди. Ретигабин се метаболизира и до N-ацетил метаболит (NAMR), който след това също се глюкуронира. NAMR има антиепилептична активност, но е по-слаб от ретигабин при животински модели на гърчове.

Няма данни за чернодробен оксидативен метаболизъм на ретигабин или NAMR от цитохром P450 ензими. Поради това, няма вероятност едновременно приложение с инхибитори или индуктори на цитохром P450 ензимите да повлияе фармакокинетиката на ретигабин или NAMR.

In vitro проучвания с човешки чернодробни микrozоми е показало слаб или липсващ потенциал на ретигабин да инхибира основните цитохром P450 изоензими (включително CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5). В допълнение, ретигабин и NAMR не са индуцирали CYP1A2 или CYP3A4/5 в човешки първични хепатоцити. Поради това, няма вероятност ретигабин да повлияе фармакокинетиката на субстратите на главните цитохром P450 изоензими чрез инхибиторни или индукционни механизми.

Елиминиране

Елиминирането на ретигабин е чрез комбинация от чернодробен метаболизъм и бъбречна екскреция. Общо приблизително 84% от дозата се открива в урината, включително N-ацетил метаболита (18%), N-глюкуронидите на основното активно вещество и на N-ацетилметаболита (24%), или основното активно вещество (36%). Само 14% от ретигабин се екскретира във фецеса. Ретигабин има плазмен полуживот приблизително 6 до 10 часа. Тоталният клирънс на ретигабин от плазмата след интравенозно приложение обикновено е 0,4 до 0,6 l/h/kg.

Линейност

Фармакокинетичните показатели на ретигабин са основно линейни при еднократна доза от 25 до 600 mg при здрави доброволци и до 1 200 mg дневно при пациенти с епилепсия, без неочаквано натрупване след повторно приложение.

Специални популации пациенти

Бъбречно увреждане

При доброволци с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min) и при доброволци с умерено тежко до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <50 ml/min), AUC на ретигабин се е повишила съответно с приблизително 30% и с приблизително 100%, сравнено със здрави доброволци, в проучване с приложение на еднократна доза. При пациенти с умерено-тежко до тежко бъбречно увреждане се препоръчва корекция на дозата на Trobalt, но не се препоръчва корекция при пациенти с леко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При здрави доброволци и лица с бъбречно увреждане в краен стадий, AUC на ретигабин е повишена с приблизително 100% при лицата с бъбречно увреждане в краен стадий, сравнено със здрави доброволци, в проучване с единична доза.

Във второ проучване с единична доза при лица с бъбречно увреждане в краен стадий на продължителна хемодиализа (n= 8), започване на диализата приблизително 4 часа след

единична доза ретигабин (100 mg) води до медиана на понижаването на плазмените концентрации на ретигабин с 52% от началото до края на диализата. Процентното понижаване на плазмената концентрация по време на диализа е от 34% до 60%, с изключение на един участник, при който е наблюдавано понижаване със 17%.

Чернодробно увреждане

В проучване с приложение на еднократна доза не е имало клинично значими ефекти върху AUC на ретигабин при доброволци с леко чернодробно увреждане (5 до 6 по скалата на Child-Pugh). AUC на ретигабин се е повишила с приблизително 50% при доброволци с умерено тежко чернодробно увреждане (скор 7 до 9 по скалата на Child-Pugh) и с приблизително 100% при доброволци с тежко чернодробно увреждане (скор >9 по скалата на Child-Pugh), сравнено със здрави доброволци. Корекция на дозата на Trobalt се препоръчва при пациенти с умерено тежко до тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Телесно тегло

В популяционен фармакокинетичен анализ, клирънсът на ретигабин се е повишавал с повишаване на телесната повърхност. Въпреки това, това повишаване не се приема за клинично значимо и, тъй като ретигабин се титрира според индивидуалния отговор и поносимост на пациента, не се налага корекция на дозата според телесното тегло.

Старческа възраст (на възраст 65 и повече години)

В проучване с приложение на еднократна доза, ретигабин е бил елиминиран по-бавно от здрави доброволци в старческа възраст (на възраст от 66 до 82 години), сравнено със здрави млади възрастни доброволци, което води до по-висока AUC (приблизително 40 до 50%) и по-дълъг терминален полуживот (30%) (вж. точка 4.2).

Пол

Резултатите от проучване с приложение на еднократна доза са показали, че при млади възрастни доброволци C_{max} на ретигабин е била приблизително 65% по-висока при жените, в сравнение с мъжете, а при доброволци в старческа възраст (66 до 82 години) C_{max} на ретигабин е била приблизително 75% по-висока при жените, в сравнение с мъжете. При нормализиране на C_{max} за телесното тегло, стойностите са били приблизително 30% по-високи при младите жени, в сравнение с мъжете, и 40% по-високи при жени в старческа възраст, в сравнение с мъжете. Все пак, не е имало явна разлика по пол в клирънса, нормализиран по тегло, и, тъй като ретигабин се титрира според индивидуалния отговор и поносимост на пациента, не се налага корекция на дозата според пола.

Раса

Post-hoc анализ при множество проучвания при здрави доброволци е показал 20% намаление на клирънса на ретигабин при здрави чернокожи доброволци, сравнено със здрави доброволци от европеидната раса. Все пак, ефектът не се приема за клинично значим и поради това не се препоръчва корекция на дозата на Trobalt.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ретигабин при деца на възраст под 12 години не е проучена.

Едно отворено, многодозово фармакокинетично проучване за безопасност и поносимост при петима участници на възраст между 12 години до под 18 години с пристъпи, започващи като парциални, установява, че фармакокинетиката на ретигабин при юноши съответства на фармакокинетиката на ретигабин при възрастни. Въпреки това, ефикасността и безопасността на ретигабин не са установени при юноши.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Максималните дози при проучвания за токсичност при многократно прилагане са били ограничени от засилените фармакологични ефекти на ретигабин (включително атаксия,

хипокинезия и тремор). На нивата, при които не са наблюдавани ефекти, експозицията при животните в тези проучвания, като цяло, е била по-ниска от експозицията, която се достига при хора при препоръчителните клинични дози.

Раздуване на жлъчния мехур е наблюдавано в проучвания с кучета, но не е имало данни за холестаза или дисфункция на жлъчния мехур, а обемът на отделяне е останал непроменен. Раздуването на жлъчния мехур при кучета е довело до локална компресия на черния дроб. Не са наблюдавани клинични признаци на дисфункция на жлъчния мехур.

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за генотоксичност и карциногенен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Ретигабин не е имал ефект върху фертилитета или общото репродуктивно представяне.

При плъхове ретигабин и/или неговите метаболити са преминавали през плацентата, което е водело до подобни тъканни концентрации при майките и фетусите.

Не е имало данни за тератогенност след приложение на ретигабин на бременни животни по време на периода на органогенезата. В проучване на пери- и пост-наталното развитие при плъхове, ретигабин е бил свързан с повишена перинатална смъртност след приложение по време на бременността. В допълнение е наблюдавано забавяне на развитието на дифузията на двигателен и автономен отговор към внезапни, силни звукови дразнители (auditory startle response). Тези явления са наблюдавани при нива на експозиция, които са били по-ниски от получените с клиничната препоръчителна доза, и са били асоциирани с токсичност при майката (включително атаксия, хипокинезия, тремор и намалено наддаване на тегло). Токсичността при майките е попречила при тях да се прилагат по-високи дози и съответно да се определят границите на безопасност по отношение на приложението при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий
Хипромелоза
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза.

Филмово покритие

200 mg таблетки:

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Галк (E553b)
Жълт железен оксид (E172).
Лецитин (SOY)
Ксантанова гума

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

200 mg таблетки:

Непрозрачни PVC-PVDC-алуминиеви блистери. Опаковка, съдържаща 84 филмирани таблетки, груповая опаковка, съдържаща 168 (2x84) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 март 2011 г.

Дата на последно подновяване: 14 януари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg ретигабин (*retigabine*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Зелени, продълговати, филмирани таблетки, с размери 7,1 mm x 16 mm, с надпис "RTG -300" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Trobalt е показан за допълваща терапия на медикаментозно-резистентни пристъпи, започващи като парциални със или без вторична генерализация при пациенти с епилепсия, на възраст 18 или повече години, при които други подходящи комбинации с други лекарствени продукти са се оказали незадоволителни или не са поносими.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За да се оптимизира съотношението между ефикасност и поносимост, Trobalt трябва да се титрира според индивидуалния отговор на пациента.

Максималната обща начална дневна доза е 300 mg (100 mg три пъти дневно). След това общата дневна доза се повишава с максимум 150 mg всяка седмица според индивидуалния отговор и поносимост на пациента. Очакваната ефективна поддържаща доза е между 600 mg/дневно и 1 200 mg/дневно.

Максималната обща поддържаща доза е 1 200 mg/дневно. Не са установени безопасността и ефикасността на дози по-високи от 1 200 mg/дневно.

Ако пациентите пропуснат една или повече дози, се препоръчва да приемат една доза, веднага след като разберат за пропуснатата.

След прием на пропуснатата доза трябва да се изчака най-малко три часа до приема на следващата доза и след това да се възстанови нормалната схема на прилагане.

При спиране на лечението с Trobalt, дозата трябва да се намалява постепенно за период от най-малко 3 седмици (вж. точка 4.4).

Старческа възраст (на и над 65 години)

Данните по отношение на безопасността и ефикасността на ретигабин при пациенти на възраст на и над 65 години са ограничени. При пациенти в старческа възраст се препоръчва намаляване на началната и на поддържащата доза Trobalt. Общата дневна начална доза е 150 mg/ден, като през периода на титриране общата дневна доза трябва да се повишава с максимум до 150 mg всяка седмица, според индивидуалния отговор и поносимост на пациента. Не се препоръчва прием на дози над 900 mg/ден (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Ретигабин и неговите метаболити се елиминират основно чрез бъбречна екскреция.

При пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min; вж. точка 5.2) не се налага корекция на дозата.

При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min; вж. точка 5.2) се препоръчва 50% редукция на началната и поддържаща доза на Trobalt. Общата начална дневна доза е 150 mg и се препоръчва, по време на периода на титриране, общата дневна доза да се повишава с 50 mg всяка седмица до максимална обща доза от 600 mg/дневно.

При пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа, в деня на хемодиализата трите дневни дози трябва да се приемат както обикновено. В допълнение единична допълнителна доза се препоръчва непосредствено след хемодиализата. При настъпване на пристъп към края на диализата, в началото на следваща диализна сесия може да се обмисли приложение на допълнителна извънредна доза.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко чернодробно увреждане (скор 5 до 6 по скалата на Child-Pugh; вж. точка 5.2) не се налага корекция на дозата.

При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (скор ≥ 7 по скалата на Child-Pugh; вж. точка 5.2) се препоръчва 50% редукция на началната и поддържаща доза на Trobalt. Общата начална дневна доза е 150 mg и се препоръчва, по време на периода на титриране, общата дневна доза да се повишава с 50 mg всяка седмица до максимална обща доза от 600 mg/дневно.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ретигабин при деца на възраст под 18 години все още не са установени (вж. точка 5.2). Наличните понастоящем фармакокинетични данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировка не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Trobalt е за перорално приложение. Таблетките трябва да се приемат в три отделни приема всеки ден. Таблетките трябва да се поглъщат цели и да не се дъвчат, чупят или разделят.

Trobalt може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нарушения на очите

Пигментационни промени (промяна в цвета) на очните тъкани, включително ретината са съобщавани в дългосрочни клинични проучвания с ретигабин, понякога, но не винаги заедно с промени в пигментацията на кожата, устните или ноктите (вижте параграфа по-долу и точка 4.8). Обратимост на пигментацията на ретината след преустановяване на приема на ретигабин е съобщавана при някои пациенти. Дългосрочната прогноза на тези находки понастоящем не е известна, но някои от съобщенията са свързани със зрителни увреждания.

В допълнение е установена и специфична форма на макулно нарушение с характеристики на вителIFORMЕНА макулопатия (вж. точка 4.8), като в повечето случаи е диагностицирана с оптична кохерентна томография (ОСТ). Степента на прогресия на вителIFORMЕНА макулопатия и въздействието ѝ върху функцията на ретината и макулата, както и върху зрението е неясно. Съобщавани са зрителни нарушения (стесняване на зрителното поле, загуба на централно зрение и намалена зрителна острота).

При всички пациенти трябва да се извършват обстойни офталмологични прегледи на изходното ниво и най-малко на всеки шест месеца след това, като прегледите трябва да включват зрителна острота, преглед с шпалт лампа, фундоскопия при разширени зеници и образна диагностика на макулата с оптична кохерентна томография (ОСТ). Ако се установят пигментационни промени на ретината, вителIFORMЕНА макулопатия или зрителни промени, лечението с Trobalt трябва да продължи само след внимателна преоценка на съотношението полза/риск. Ако продължи, пациентът трябва да се следи по-внимателно.

Нарушения на кожата

Пигментационни промени (промяна в цвета) на кожата, устните или ноктите са съобщавани в дългосрочни клинични проучвания с ретигабин, понякога, но не винаги заедно с промени в пигментацията на очните тъкани (вижте параграфа по-горе и точка 4.8). При пациенти, при които се наблюдават тези промени, лечението с Trobalt трябва да продължи само след внимателна преоценка на съотношението полза/риск.

Ретенция на урина

Ретенция на урина, дизурия и затруднено уриниране са съобщавани в контролирани клинични проучвания с ретигабин, главно през първите 8 седмици на лечение (вж. точка 4.8). При пациенти с риск от ретенция на урината Trobalt трябва да се прилага с повишено внимание и се препоръчва пациентите да бъдат информирани за риска от тези възможни ефекти.

QT интервал

Едно проучване на сърдечната проводимост при здрави индивиди е показало, че ретигабин, титриран до доза 1 200 mg/дневно, е довел до QT-удължаващ ефект. В рамките на 3 часа от приложение на дозата е наблюдавано средно повишаване на индивидуалния коригиран QT интервал (Individual Corrected QT Interval - QTcI) с до 6,7 ms (горна граница при 95% едностранен доверителен интервал 12,6 ms). Трябва да се внимава при едновременно прилагане на Trobalt с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и при пациенти с удължен QT интервал, конгестивна сърдечна недостатъчност, камерна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагнезиемия, както и при пациенти на и над 65 г., които започват лечението.

При тези пациенти се препоръчва записване на електрокардиограма (ЕКГ) преди започване на лечението с Trobalt. При пациентите с коригиран QT интервал >440ms в началото на лечението с Trobalt, трябва да се направи ЕКГ и при достигане на поддържащата доза.

Психиатрични нарушения

В контролирани клинични проучвания с ретигабин (вж. точка 4.8) са съобщавани състояние на обърканост, психотични разстройства и халюцинации. Тези ефекти, като цяло, са възниквали през първите 8 седмици на лечение и често са довеждали до оттегляне на засегнатите пациенти от лечението. Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за риска от тези възможни ефекти.

Суициден риск

Суицидни мисли и поведение са съобщавани при пациенти, лекувани с антиепилептични средства по различни индикации. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания на антиепилептични лекарствени продукти също е показал слабо повишаване на риска от суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен и наличните данни не изключват възможността от повишен риск при прием на ретигабин.

Поради това, пациентите трябва да се проследяват за признаци на суицидни мисли и поведение и трябва да се обмисли подходящо лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска консултация в случай на поява на признаци на суицидни мисли и поведение.

Старческа възраст (на и над 65 години)

При пациенти в старческа възраст може да има повишен риск от нежелани реакции от страна на централната нервна система, ретенция на урината и предсърдно мъждене. При тази група пациенти Trobalt трябва да се прилага с повишено внимание, като се препоръчва намаляване на началната и поддържащата доза (вж. точки 4.2 и 5.2).

Гърчове при спиране на лечението

Лечението с Trobalt трябва да се спира постепенно, за да се минимизира възможността за възобновяване на гърчовете. Препоръчва се дозата на Trobalt да се редуцира за период от най-малко 3 седмици, освен ако съображения с безопасността не налагат внезапното му спиране (вж. точка 4.2).

Лабораторни тестове

Установено е, че ретигабин влияе върху резултатите от клиничните лабораторни изследвания на билирубин в серума и урината, което може да доведе до фалшиво завишени резултати.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Други антиепилептични лекарствени продукти

In vitro данни са показали нисък потенциал за взаимодействие с други антиепилептични лекарствени продукти (вж. точка 5.2). След това потенциалът за лекарствени взаимодействия е оценен въз основа на сборен анализ на данните от клинични проучвания. Въпреки че този анализ не се счита за толкова категоричен, колкото самостоятелно проучване за лекарствени взаимодействия, резултатите подкрепят *in vitro* данните.

Въз основа на тези сборни данни, ретигабин не е довел до клинично значими ефекти върху най-ниските плазмени концентрации на следните антиепилептични лекарствени продукти:

- карбамазепин, клобазам, клоназепам, габапентин, ламотрижин, леветирацетам, окскарбазепин, фенobarбитал, фенитоин, прегабалин, топирамат, валпроат, зонизамид.

Допълнително, въз основа на тези сборни данни, не е имало клинично-значими ефекти върху фармакокинетиката на ретигабин от страна на следните антиепилептични лекарствени продукти:

- ламотрижин, леветирацетам, окскарбазепин, топирамат, валпроат.

Този анализ не е показал клинично значими ефекти на индукторите (фениотин, карбамазепин и фенобарбитал) върху клирънса на ретигабин.

Въпреки това, данни от стационарно състояние от ограничен брой пациенти в по-малки фаза II проучвания са показали, че:

- фенитоин може да намали системната експозиция на ретигабин с 35%
- карбамазепин може да намали системната експозиция на ретигабин с 33%.

Взаимодействие с дигоксин

Данни от *in vitro* проучване са показали, че N-ацетил метаболит на ретигабин (NAMR) инхибира Р-гликопротеин медириания транспорт на дигоксин в зависимост от концентрацията.

Въз основа на проучване, проведено при здрави доброволци, ретигабин в терапевтични дози (600-1 200 mg/ден) води до минимално (8-18%) повишаване на AUC на дигоксин след единична перорална доза дигоксин. Увеличението не изглежда да е зависимо от дозата на ретигабин и не се счита за клинично значимо. Няма значима промяна на C_{max} на дигоксин. Не е необходима корекция на дозата на дигоксин.

Взаимодействие с анестетици

Trobalт може да удължи продължителността на анестезията, предизвикана от някои анестетици (например тиопентал натрий; вж. точка 5.1).

Взаимодействие с алкохол

Едновременното приложение на етанол (4,0 g/kg) с ретигабин (200 mg) е довело до повишаване на случаите на замъглено зрение при здрави доброволци. Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за възможните ефекти върху зрението, ако приемат Trobalт с алкохол.

Перорални контрацептиви

При приложение на ретигабин в дози до 750 mg дневно не е наблюдаван клинично значим ефект на ретигабин върху фармакокинетиката на естрогенната компонента (етинил естрадиол) или на прогестероновата компонента (норетиндрон) на пероралния контрацептив. Също така, не е наблюдаван клинично значим ефект на нискодозирания комбиниран перорален контрацептив върху фармакокинетиката на ретигабин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Рискове, свързани с антиепилептичните лекарствени продукти по принцип

На жени с детороден потенциал трябва да се дава съвет от специалист. Когато жената планира да забременее, необходимостта от лечение с антиепилептични лекарствени продукти трябва да се преразгледа. При жени, които се лекуват за епилепсия, трябва да се избягва внезапното спиране на антиепилептичните лекарства, тъй като това може да доведе до рецидивиращи гърчове, които могат да имат сериозни последствия за жената и нероденото дете.

Рискът от вродени малформации е повишен с фактор 2 до 3 в поколенията на майки, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти, в сравнение с очакваната честота в общата популация, която е приблизително 3%. Най-често съобщаваните дефекти са заешка устна, сърдечно-съдови

малформации и дефекти на невралната тръба. Лечението с множество антиепилептични лекарствени продукти е свързано с повишен риск от вродени малформации, в сравнение с монотерапия. Поради това, трябва да се прилага монотерапия, винаги когато е възможно.

Рискове, свързани с Trobalt

Липсват или има ограничени данни от употребата на ретигабин при бременни жени. Проучванията при животни по отношение на репродуктивната токсичност са недостатъчни, тъй като плазмените нива, достигнати в тези проучвания, са били по-ниски в сравнение с нивата при хора при препоръчителните дози (вж. точка 5.3). В проучване на развитието при плъхове, чиито майки са били лекувани с ретигабин по време на бременността, е имало забавяне на развитието на дифузията двигателен и автономен отговор към внезапни, силни звукови дразнители (auditory startle response) в поколението (вж. точка 5.3). Клиничното значение на тази находка не е известно.

По време на бременност и при жени в детеродна възраст, които не приемат контрацепция не се препоръчва приложение на Trobalt.

Кърмене

Не е известно дали ретигабин се екскретира в кърмата. Проучвания при животни са показали екскреция на ретигабин и/или неговите метаболити в млякото. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с Trobalt, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Trobalt за майката.

Фертилитет

Не са наблюдавани свързани с лечението ефекти на ретигабин върху фертилитета в проучвания при животни. Въпреки това, плазмените нива, достигнати в тези проучвания са били по-ниски от достигнатите при хора на препоръчителната доза (вж. точка 5.3).

Ефектът на ретигабин върху фертилитета при хора не е установен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При контролирани клинични проучвания, по-специално по време на фазата на титриране, са съобщавани нежелани реакции като замаяност, сънливост, диплопия и замъглено зрение (вж. точка 4.8). Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за риска от такива нежелани реакции при започване на лечението и след всяка стъпка на титриране на дозата, както и да не шофират и да не работят с машини, докато не се установи как се повлияват от Trobalt.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В сборни данни за безопасността от три многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебоконтролирани проучвания нежеланите реакции като цяло са били леки до умерени по интензивност и най-често са били съобщавани през първите 8 седмици на лечението. Ясна връзка с дозата е имало за замаяност, сънливост, състояние на обърканост, афазия, абнормна координация, тремор, проблеми с равновесието, нарушаване на паметта, нарушаване на походката, замъглено зрение и констипация.

Нежеланите реакции, за които най-често е съобщавано оттегляне от лечението са били замаяност, сънливост, умора и състояние на обърканост.

Табличен списък на нежеланите реакции

Възприета е следната класификация на нежеланите реакции.

Много чести: $\geq 1/10$
Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$
Редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$
Много редки: $< 1/10\,000$.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органи класове	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишаване на теллото Повишаване на апетита	
Психични нарушения		Състояние на обърканост Психотични разстройства Халюцинации Дезориентираност Тревожност	
Нарушения на нервната система	Замаяност Сънливост	Амнезия Афазия Нарушена координация Вертиго Парестезии Тремор Нарушение на равновесието Нарушения на паметта Дисфазия Дизартрия Нарушения на вниманието Нарушения на походката Миоклонус	Хипокинезия
Нарушения на очите	Пигментационни промени (промяна в цвета) на очните тъкани, включително ретината, са наблюдавани след няколко годишно лечение. Някои от тези съобщения са свързани със зрително увреждане.	Диплопия Замъглено зрение Придобита вителиформена макулопатия	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене Констипация Диспепсия Сухота в устата	Дисфагия

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести
Хепатобилиарни нарушения		Повишени стойности на чернодробните функционални тестове	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синьо-сива промяна в цвета на ноктите, устните и/или кожата са наблюдавани основно при по-високи дози и след няколко годишно лечение.		Кожен обрив Хиперхидроза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Затруднено уриниране Хематурия Хроматурия	Ретенция на урината Нефропатия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Астения Отпадналост Периферен едем	

Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции, свързани с микционни смущения, включително ретенция на урина, са били съобщавани при 5% от пациентите на лечение с ретигабин в набор от сборни данни за безопасността (вж. точка 4.4). По-голяма част от реакциите са се развили през първите 8 седмици на лечение и не е наблюдавана явна връзка с дозата.

Състояние на обърканост е съобщавано при 9% от пациентите, халюцинации при 2% от пациентите и психотични нарушения при 1% от пациентите на лечение с ретигабин в сборен набор от данни (вж. точка 4.4). По-голяма част от нежеланите реакции са наблюдавани през първите 8 седмици от лечението и само за състоянието на обърканост е имало явна връзка с дозата.

Данни за нежеланите събития при участници в клинични изпитвания показват, че честотата на събитието промяна в цвета на ноктите, устните кожата и/или лигавицата на пациентогодина експозиция е 3,6%. Кумулативната честота на събитията при експозиция 1 година, 2 години, 3 години, 4 години и 5 години е съответно приблизително 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% и 16,7%.

Приблизително 30-40% от участниците в клинични изпитвания, които са лекувани с ретигабин и са били подложени на преглед на кожата и/или очите, са имали данни за промяна в цвета на ноктите, устните, кожата и/или лигавицата или очна пигментация, която не засяга ретината, и приблизително 15-30% от участниците в клинични изпитвания, които са лекувани с ретигабин и са били подложени на преглед на очите, са имали данни за пигментация на ретината. В допълнение са установени случаи на придобита вителIFORMЕНА макулопатия, както в клинични проучвания, така и като спонтанни съобщения.

Данни от приложение при пациенти в старческа възраст показват, че при тях е по-вероятно да се развият някои нежелани реакции от страна на нервната система, включително сънливост, амнезия, нарушена координация, вертиго, тремор, нарушение на равновесието, нарушения на паметта и нарушения на походката.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Опитът с предозиране на ретигабин е ограничен.

Предозиране на ретигабин с повече от 2 500 mg/дневно е съобщавано по време на клиничните проучвания. В допълнение на нежеланите реакции, наблюдавани при терапевтични дози, симптомите на предозиране на ретигабин са включвали превъзбуда, агресивно поведение и раздразнителност. Не са съобщавани последствия.

В проучване при доброволци е наблюдавана сърдечна аритмия (сърдечен арест/асистолия или вентрикуларна тахикардия) при двама участници в рамките на 3 часа след приемане на еднократна доза от 900 mg ретигабин. Аритмията е преминала спонтанно и двамата доброволци са се възстановили без последствия.

Лечение

При предозиране се препоръчва на пациента да се приложи подходяща поддържаща терапия според клиничните показания, включително и електрокардиографско (ЕКГ) проследяване. Допълнителното овладяване трябва да е според препоръките на националния център по отравяния, когато са налични такива.

Установено е, че хемодиализата намалява плазмените концентрации на ретигабин и NAMR с приблизително 50%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици АТС код: N03AX21

Механизъм на действие

Калиевите канали са група от волтаж-зависими йонни канали в нервните клетки и са важни определящи фактори за активността на невроните. *In vitro* проучвания показват, че ретигабин действа главно чрез отваряне на невроналните калиеви канали (KCNQ2 [Kv7.2] и KCNQ3 [Kv7.3]). Това стабилизира мембрания потенциал в покой и контролира подпороговата електрическа възбудимост на невроните, като по този начин предотвратява иницирането на пристъпи на епилептиформни акционни потенциали. Мутации в KCNQ каналите са причина за някои човешки наследствени заболявания, включително епилепсия (KCNQ2 и 3). Механизмът на действие на ретигабин върху калиевите канали е добре документиран. Въпреки това, други механизми, по които ретигабин може да извява антиепилептичен ефект, все още трябва да се изясняват.

В редица модели на гърчове, ретигабин е повишил прага за индуциране на гърчове от максимален електрошок, пентилентетразол, пикротоксин и N-метил-D-аспартат (NMDA). Ретигабин е показал инхибиторни свойства и при множество киндлинг модели, например, в напълно възбудено състояние и в някои случаи по време на развитие на възбуждане. В допълнение, ретигабин е бил ефективен за предотвратяване на статус епилептикус при гризачи с кобалт-индуцирани епилептогенни лезии, както и за инхибиране на тонични екстензори

гърчове при генетично-податливи мишки. Все пак, приложимостта на тези модели при епилепсия при хора не е известно.

Фармакодинамични ефекти

При плъхове, ретигабин е повишил времето на сън, индуцирано от тиопентал натрий, от приблизително 4 минути до 53 минути, както и времето на пропофол индуциран сън от приблизително 8 минути на 12 минути. Не е имало ефект върху времето на сън, предизвикан от халотан или метохекситал натрий. Ретигабин може да повиши продължителността на анестезията, предизвикана от някои анестетици (например, тиопентал натрий).

Клинична ефикасност на допълваща терапия с ретигабин при парциални пристъпи

Три многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебоконтролирани проучвания при общо 1 239 възрастни пациента са проведени за оценка на ефикасността на ретигабин като допълваща терапия за парциални пристъпи със или без вторична генерализация. Всички включени пациенти е трябвало да имат пристъпи, които не са адекватно контролирани с 1 до 3 едновременно прилагани антиепилептични лекарствени продукти, а повече от 75% от всички пациенти са приемали ≥ 2 антиепилептични лекарствени продукти едновременно. Във всички проучвания пациентите са били със средна продължителност на епилепсията от 22 години и средна изходна честота на гърчовете 8 до 12 за 28 дни. Пациентите са рандомизирани на плацебо или ретигабин в доза 600, 900 или 1 200 mg/дневно (вж. Таблица 1). По време на начален период от 8 седмици пациентите е трябвало да имат ≥ 4 парциални пристъпа за 28 дни. Пациентите не е можело да бъдат без гърчове за период от ≥ 21 дни. Продължителността на поддържащата фаза е била 8 или 12 седмици.

Първичните крайни точки за ефикасност са били:

- процентна промяна в общата честота на парциалните пристъпи за 28 дни от изходната стойност до двойнослепата фаза (с комбиниране на фазата на титриране и поддържащата фаза) във всичките три проучвания
- ниво на отговор (определено като процент пациенти с $\geq 50\%$ намаление на честота на общия брой парциални пристъпи за 28 дни) от изходната стойност до поддържащата фаза (само проучвания 301 и 302).

Ретигабин е бил ефективен като допълващо лечение на възрастни пациенти с парциални пристъпи в три клинични проучвания (Таблица 1). Ретигабин е бил статистически значимо по-ефикасен от плацебо в доза 600 mg/дневно (едно проучване), 900 mg/дневно (две проучвания) и 1 200 mg/дневно (две проучвания).

Дизайнът на проучванията не предвижда оценка на конкретни комбинации от антиепилептични лекарствени продукти. Поради това, не са установени ясно ефикасността и безопасността на ретигабин, приеман едновременно с други антиепилептични лекарствени продукти, които са използвани по-рядко като основно лечение по време на проучванията, включително леветирacetам.

Таблица 1. Обобщение на процентните промени в общата честота на парциалните гърчове и на нивата на отговор

Проучване (n=популация в двойнослеп фаза; n=популация в поддържаща фаза)	Плацебо	Ретигабин		
		600 mg/ дневно	900 mg/ дневно	1 200 mg/ дневно
Проучване 205 (n=396; n=303)				
% промяна на общата честота на парциалните гърчове (медиана)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Процент пациенти с реакция към лечението (вторична крайна точка)	26%	28%	41%	41%*
Проучване 301 (n=305; n=256)				
% промяна на общата честота на парциалните гърчове (медиана)	-18%	~	~	-44%*
Процент пациенти с реакция към лечението	23%	~	~	56%*
Проучване 302 (n=538; n=471)				
% промяна на общата честота на парциалните гърчове (медиана)	-16%	-28%*	-40%*	~
Процент пациенти с реакция към лечението	19%	39%*	47%*	~

* Статистически значимо, $p \leq 0,05$

~ Не проучва

Продължителност на ефикасността е поддържана за период на оценка от най-малко 12 месеца (365 пациента) в открити продължения на три плацебо-контролирани проучвания.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Trobalt при педиатрични пациенти със синдром на Ленекс-Гасто на възраст от 0 до под 2 години (вж. точка 4.2 за информация относно педиатрична употреба).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Trobalt при педиатрични пациенти със синдром на Ленекс-Гасто на възраст от 2 до под 18 години, както и при педиатрични пациенти с парциални гърчове на възраст от 0 до под 18 години (вж. точка 4.2 за информация относно педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Като след еднократно, така и след монгократно приети перорални дози, ретигабин се резорбира бързо с медиана на стойностите за t_{max} обикновено между 0,5 и 2 часа. Абсолютната перорална бионаличност на ретигабин, отнасяща се към интравенозно приложение, е приблизително 60%.

Приложението на ретигабин с храна с високо съдържание на мазнини не е довело до промяна на цялостната степен на резорбция на ретигабин, но храната е намалила разликите между участниците с C_{max} (23%) в сравнение със състоянието на гладно (41%), и е довела до повишаване на C_{max} (38%). Не се очаква ефектът на храната върху C_{max} при обичайни клинични условия да има клинично значение. Съответно, Trobalt може да се приема със или без храна.

Разпределение

Приблизително 80% от ретигабин е свързан с плазмените протеини при концентрации в рамките на 0,1 до 2 µg/ml. Обемът на разпределение в стационарно състояние на ретигабин е 2 до 3 l/kg след интравенозно приложение.

Биотрансформация

Ретигабин се метаболизира в значителна степен при хората. Значителна част от дозата ретигабин се превръща в неактивни N-глюкурониди. Ретигабин се метаболизира и до N-ацетил метаболит (NAMR), който след това също се глюкуронира. NAMR има антиепилептична активност, но е по-слаб от ретигабин при животински модели на гърчове.

Няма данни за чернодробен оксидативен метаболизъм на ретигабин или NAMR от цитохром P450 ензими. Поради това, няма вероятност едновременно приложение с инхибитори или индуктори на цитохром P450 ензимите да повлияе фармакокинетиката на ретигабин или NAMR.

In vitro проучвания с човешки чернодробни микrozоми е показало слаб или липсващ потенциал на ретигабин да инхибира основните цитохром P450 изоензими (включително CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5). В допълнение, ретигабин и NAMR не са индуцирали CYP1A2 или CYP3A4/5 в човешки първични хепатоцити. Поради това, няма вероятност ретигабин да повлияе фармакокинетиката на субстратите на главните цитохром P450 изоензими чрез инхибиторни или индукционни механизми.

Елиминиране

Елиминирането на ретигабин е чрез комбинация от чернодробен метаболизъм и бъбречна екскреция. Общо приблизително 84% от дозата се открива в урината, включително N-ацетил метаболита (18%), N-глюкуронидите на основното активно вещество и на N-ацетилметаболита (24%), или основното активно вещество (36%). Само 14% от ретигабин се екскретира във фецеса. Ретигабин има плазмен полуживот приблизително 6 до 10 часа. Тоталният клирънс на ретигабин от плазмата след интравенозно приложение обикновено е 0,4 до 0,6 l/h/kg.

Линейност

Фармакокинетичните показатели на ретигабин са основно линейни при еднократна доза от 25 до 600 mg при здрави доброволци и до 1 200 mg дневно при пациенти с епилепсия, без неочаквано натрупване след повторно приложение.

Специални популации пациенти

Бъбречно увреждане

При доброволци с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min) и при доброволци с умерено тежко до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <50 ml/min), AUC на ретигабин се е повишила съответно с приблизително 30% и с приблизително 100%, сравнено със здрави доброволци, в проучване с приложение на еднократна доза. При пациенти с умерено-тежко до тежко бъбречно увреждане се препоръчва корекция на дозата на Trobalt, но не се препоръчва корекция при пациенти с леко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При здрави доброволци и лица с бъбречно увреждане в краен стадий, AUC на ретигабин е повишена с приблизително 100% при лицата с бъбречно увреждане в краен стадий, сравнено със здрави доброволци, в проучване с единична доза.

Във второ проучване с единична доза при лица с бъбречно увреждане в краен стадий на продължителна хемодиализа (n= 8), започване на диализата приблизително 4 часа след

единична доза ретигабин (100 mg) води до медиана на понижаването на плазмените концентрации на ретигабин с 52% от началото до края на диализата. Процентното понижаване на плазмената концентрация по време на диализа е от 34% до 60%, с изключение на един участник, при който е наблюдавано понижаване със 17%.

Чернодробно увреждане

В проучване с приложение на еднократна доза не е имало клинично значими ефекти върху AUC на ретигабин при доброволци с леко чернодробно увреждане (5 до 6 по скалата на Child-Pugh). AUC на ретигабин се е повишила с приблизително 50% при доброволци с умерено тежко чернодробно увреждане (скор 7 до 9 по скалата на Child-Pugh) и с приблизително 100% при доброволци с тежко чернодробно увреждане (скор >9 по скалата на Child-Pugh), сравнено със здрави доброволци. Корекция на дозата на Trobalt се препоръчва при пациенти с умерено тежко до тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Телесно тегло

В популяционен фармакокинетичен анализ, клирънсът на ретигабин се е повишавал с повишаване на телесната повърхност. Въпреки това, това повишаване не се приема за клинично значимо и, тъй като ретигабин се титрира според индивидуалния отговор и поносимост на пациента, не се налага корекция на дозата според телесното тегло.

Старческа възраст (на възраст 65 и повече години)

В проучване с приложение на еднократна доза, ретигабин е бил елиминиран по-бавно от здрави доброволци в старческа възраст (на възраст от 66 до 82 години), сравнено със здрави млади възрастни доброволци, което води до по-висока AUC (приблизително 40 до 50%) и по-дълъг терминален полуживот (30%) (вж. точка 4.2).

Пол

Резултатите от проучване с приложение на еднократна доза са показали, че при млади възрастни доброволци C_{max} на ретигабин е била приблизително 65% по-висока при жените, в сравнение с мъжете, а при доброволци в старческа възраст (66 до 82 години) C_{max} на ретигабин е била приблизително 75% по-висока при жените, в сравнение с мъжете. При нормализиране на C_{max} за телесното тегло, стойностите са били приблизително 30% по-високи при младите жени, в сравнение с мъжете, и 40% по-високи при жени в старческа възраст, в сравнение с мъжете. Все пак, не е имало явна разлика по пол в клирънса, нормализиран по тегло, и, тъй като ретигабин се титрира според индивидуалния отговор и поносимост на пациента, не се налага корекция на дозата според пола.

Раса

Post-hoc анализ при множество проучвания при здрави доброволци е показал 20% намаление на клирънса на ретигабин при здрави чернокожи доброволци, сравнено със здрави доброволци от европеидната раса. Все пак, ефектът не се приема за клинично значим и поради това не се препоръчва корекция на дозата на Trobalt.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ретигабин при деца на възраст под 12 години не е проучена.

Едно отворено, многодозово фармакокинетично проучване за безопасност и поносимост при петима участници на възраст между 12 години до под 18 години с пристъпи, започващи като парциални установява, че фармакокинетиката на ретигабин при юноши съответства на фармакокинетиката на ретигабин при възрастни. Въпреки това, ефикасността и безопасността на ретигабин не са установени при юноши.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Максималните дози при проучвания за токсичност при многократно прилагане са били ограничени от засилените фармакологични ефекти на ретигабин (включително атаксия,

хипокинезия и тремор). На нивата, при които не са наблюдавани ефекти, експозицията при животните в тези проучвания, като цяло, е била по-ниска от експозицията, която се достига при хора при препоръчителните клинични дози.

Раздуване на жлъчния мехур е наблюдавано в проучвания с кучета, но не е имало данни за холестаза или дисфункция на жлъчния мехур, а обемът на отделяне е останал непроменен. Раздуването на жлъчния мехур при кучета е довело до локална компресия на черния дроб. Не са наблюдавани клинични признаци на дисфункция на жлъчния мехур.

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за генотоксичност и карциногенен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Ретигабин не е имал ефект върху фертилитета или общото репродуктивно представяне.

При плъхове ретигабин и/или неговите метаболити са преминавали през плацентата, което е водело до подобни тъканни концентрации при майките и фетусите.

Не е имало данни за тератогенност след приложение на ретигабин на бременни животни по време на периода на органогенезата. В проучване на пери- и пост-наталното развитие при плъхове, ретигабин е бил свързан с повишена перинатална смъртност след приложение по време на бременността. В допълнение е наблюдавано забавяне на развитието на дифузията на двигателен и автономен отговор към внезапни, силни звукови дразнители (auditory startle response). Тези явления са наблюдавани при нива на експозиция, които са били по-ниски от получените с клиничната препоръчителна доза, и са били асоциирани с токсичност при майката (включително атаксия, хипокинезия, тремор и намалено наддаване на тегло). Токсичността при майките е попречила при тях да се прилагат по-високи дози и съответно да се определят границите на безопасност по отношение на приложението при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий
Хипромелоза
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза.

Филмово покритие

300 mg таблетки:

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Галк (E553b)
Индигокармин алуминиев лак (E132)
Жълт железен оксид (E172).
Лецитин (SOY)
Ксантанова гума

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

300 mg таблетки:

Непрозрачни PVC-PVDC-алуминиеви блистери. Опаковка, съдържаща 84 филмирани таблетки; групова опаковка, съдържаща 168 (2x84) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 март 2011 г.

Дата на последно подновяване: 14 януари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 400 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg ретигабин (*retigabine*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Синьо-лилави, продълговати, филмирани таблетки, с размери 8,1 mm x 18 mm, с надпис "RTG-400" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Trobalt е показан за допълваща терапия на медикаментозно-резистентни пристъпи, започващи като парциални със или без вторична генерализация при пациенти с епилепсия, на възраст 18 или повече години, при които други подходящи комбинации с други лекарствени продукти са се оказали незадоволителни или не са поносими.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За да се оптимизира съотношението между ефикасност и поносимост, Trobalt трябва да се титрира според индивидуалния отговор на пациента.

Максималната обща начална дневна доза е 300 mg (100 mg три пъти дневно). След това общата дневна доза се повишава с максимум 150 mg всяка седмица според индивидуалния отговор и поносимост на пациента. Очакваната ефективна поддържаща доза е между 600 mg/дневно и 1 200 mg/дневно.

Максималната обща поддържаща доза е 1 200 mg/дневно. Не са установени безопасността и ефикасността на дози по-високи от 1 200 mg/дневно.

Ако пациентите пропуснат една или повече дози, се препоръчва да приемат една доза, веднага след като разберат за пропуснатата.

След прием на пропусната доза трябва да се изчака най-малко три часа до приема на следващата доза и след това да се възстанови нормалната схема на прилагане.

При спиране на лечението с Trobalt, дозата трябва да се намалява постепенно за период от най-малко 3 седмици (вж. точка 4.4).

Старческа възраст (на и над 65 години)

Данните по отношение на безопасността и ефикасността на ретигабин при пациенти на възраст на и над 65 години са ограничени. При пациенти в старческа възраст се препоръчва намаляване на началната и на поддържащата доза Trobalt. Общата дневна начална доза е 150 mg/ден, като през периода на титриране общата дневна доза трябва да се повишава с максимум до 150 mg всяка седмица, според индивидуалния отговор и поносимост на пациента. Не се препоръчва прием на дози над 900 mg/ден (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Ретигабин и неговите метаболити се елиминират основно чрез бъбречна екскреция.

При пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min; вж. точка 5.2) не се налага корекция на дозата.

При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min; вж. точка 5.2) се препоръчва 50% редукция на началната и поддържаща доза на Trobalt. Общата начална дневна доза е 150 mg и се препоръчва, по време на периода на титриране, общата дневна доза да се повишава с 50 mg всяка седмица до максимална обща доза от 600 mg/дневно.

При пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа, в деня на хемодиализата трите дневни дози трябва да се приемат както обикновено. В допълнение единична допълнителна доза се препоръчва непосредствено след хемодиализата. При настъпване на пристъп към края на диализата, в началото на следваща диализна сесия може да се обмисли приложение на допълнителна извънредна доза.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко чернодробно увреждане (скор 5 до 6 по скалата на Child-Pugh; вж. точка 5.2) не се налага корекция на дозата.

При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (скор ≥ 7 по скалата на Child-Pugh; вж. точка 5.2) се препоръчва 50% редукция на началната и поддържаща доза на Trobalt. Общата начална дневна доза е 150 mg и се препоръчва, по време на периода на титриране, общата дневна доза да се повишава с 50 mg всяка седмица до максимална обща доза от 600 mg/дневно.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ретигабин при деца на възраст под 18 години все още не са установени (вж. точка 5.2). Наличните понастоящем фармакокинетични данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировка не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Trobalt е за перорално приложение. Таблетките трябва да се приемат в три отделни приема всеки ден. Таблетките трябва да се поглъщат цели и да не се дъвчат, чупят или разделят.

Trobalt може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нарушения на очите

Пигментационни промени (промяна в цвета) на очните тъкани, включително ретината са съобщавани в дългосрочни клинични проучвания с ретигабин, понякога, но не винаги заедно с промени в пигментацията на кожата, устните или ноктите (вижте параграфа по-долу и точка 4.8). Обратимост на пигментацията на ретината след преустановяване на приема на ретигабин е съобщавана при някои пациенти. Дългосрочната прогноза на тези находки понастоящем не е известна, но някои от съобщенията са свързани със зрителни увреждания.

В допълнение е установена и специфична форма на макулно нарушение с характеристики на вителиформена макулопатия (вж. точка 4.8), като в повечето случаи е диагностицирана с оптична кохерентна томография (ОСТ). Степента на прогресия на вителиформената макулопатия и въздействието ѝ върху функцията на ретината и макулата, както и върху зрението е неясно. Съобщавани са зрителни нарушения (стесняване на зрителното поле, загуба на централно зрение и намалена зрителна острота).

При всички пациенти трябва да се извършват обстойни офталмологични прегледи на изходното ниво и най-малко на всеки шест месеца след това, като прегледите трябва да включват зрителна острота, преглед с шпалт лампа, фундоскопия при разширени зеници и образна диагностика на макулата с оптична кохерентна томография (ОСТ). Ако се установят пигментационни промени на ретината, вителиформена макулопатия или зрителни промени, лечението с Trobalt трябва да продължи само след внимателна преоценка на съотношението полза/риск. Ако продължи, пациентът трябва да се следи по-внимателно.

Нарушения на кожата

Пигментационни промени (промяна в цвета) на кожата, устните или ноктите са съобщавани в дългосрочни клинични проучвания с ретигабин, понякога, но не винаги заедно с промени в пигментацията на очните тъкани (вижте параграфа по-горе и точка 4.8). При пациенти, при които се наблюдават тези промени, лечението с Trobalt трябва да продължи само след внимателна преоценка на съотношението полза/риск.

Ретенция на урина

Ретенция на урина, дизурия и затруднено уриниране са съобщавани в контролирани клинични проучвания с ретигабин, главно през първите 8 седмици на лечение (вж. точка 4.8). При пациенти с риск от ретенция на урината Trobalt трябва да се прилага с повишено внимание и се препоръчва пациентите да бъдат информирани за риска от тези възможни ефекти.

QT интервал

Едно проучване на сърдечната проводимост при здрави индивиди е показало, че ретигабин, титриран до доза 1 200 mg/дневно, е довел до QT-удължаващ ефект. В рамките на 3 часа от приложение на дозата е наблюдавано средно повишаване на индивидуалния коригиран QT интервал (Individual Corrected QT Interval - QTcI) с до 6,7 ms (горна граница при 95% едностранен доверителен интервал 12,6 ms). Трябва да се внимава при едновременно прилагане на Trobalt с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и при пациенти с удължен QT интервал, конгестивна сърдечна недостатъчност, камерна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагнезиемия, както и при пациенти на и над 65 г., които започват лечението.

При тези пациенти се препоръчва записване на електрокардиограма (ЕКГ) преди започване на лечението с Trobalt. При пациентите с коригиран QT интервал >440ms в началото на лечението с Trobalt, трябва да се направи ЕКГ и при достигане на поддържащата доза.

Психиатрични нарушения

В контролирани клинични проучвания с ретигабин (вж. точка 4.8) са съобщавани състояние на обърканост, психотични разстройства и халюцинации. Тези ефекти, като цяло, са възниквали през първите 8 седмици на лечение и често са довеждали до оттегляне на засегнатите пациенти от лечението. Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за риска от тези възможни ефекти.

Суициден риск

Суицидни мисли и поведение са съобщавани при пациенти, лекувани с антиепилептични средства по различни индикации. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания на антиепилептични лекарствени продукти също е показал слабо повишаване на риска от суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен и наличните данни не изключват възможността от повишен риск при прием на ретигабин.

Поради това, пациентите трябва да се проследяват за признаци на суицидни мисли и поведение и трябва да се обмисли подходящо лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска консултация в случай на поява на признаци на суицидни мисли и поведение.

Старческа възраст (на и над 65 години)

При пациенти в старческа възраст може да има повишен риск от нежелани реакции от страна на централната нервна система, ретенция на урината и предсърдно мъждене. При тази група пациенти Trobalt трябва да се прилага с повишено внимание, като се препоръчва намаляване на началната и поддържащата доза (вж. точки 4.2 и 5.2).

Гърчове при спиране на лечението

Лечението с Trobalt трябва да се спира постепенно, за да се минимизира възможността за възобновяване на гърчовете. Препоръчва се дозата на Trobalt да се редуцира за период от най-малко 3 седмици, освен ако съображения с безопасността не налагат внезапното му спиране (вж. точка 4.2).

Лабораторни тестове

Установено е че, ретигабин влияе върху резултатите от клиничните лабораторни изследвания на билирубин в серума и урината, което може да доведе до фалшиво завишени резултати.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Други антиепилептични лекарствени продукти

In vitro данни са показали нисък потенциал за взаимодействие с други антиепилептични лекарствени продукти (вж. точка 5.2). След това потенциалът за лекарствени взаимодействия е оценен въз основа на сборен анализ на данните от клинични изпитвания. Въпреки че този анализ не се счита за толкова категоричен, колкото самостоятелно проучване за лекарствени взаимодействия, резултатите подкрепят *in vitro* данните.

Въз основа на тези сборни данни, ретигабин не е довел до клинично значими ефекти върху най-ниските плазмени концентрации на следните антиепилептични лекарствени продукти:

- карбамазепин, клобазам, клоназепам, габапентин, ламотрижин, леветирацетам, окскарбазепин, фенobarбитал, фенитоин, прегабалин, топирамат, валпроат, зонизамид.

Допълнително, въз основа на тези сборни данни, не е имало клинично-значими ефекти върху фармакокинетиката на ретигабин от страна на следните антиепилептични лекарствени продукти:

- ламотрижин, леветирацетам, окскарбазепин, топирамат, валпроат.

Този анализ не е показал клинично значими ефекти на индукторите (фениотин, карбамазепин и фенобарбитал) върху клирънса на ретигабин.

Въпреки това, данни от стационарно състояние от ограничен брой пациенти в по-малки фаза II проучвания са показали, че:

- фенитоин може да намали системната експозиция на ретигабин с 35%
- карбамазепин може да намали системната експозиция на ретигабин с 33%.

Взаимодействие с дигоксин

Данни от *in vitro* проучване са показали, че N-ацетил метаболит на ретигабин (NAMR) инхибира Р-гликопротеин медириания транспорт на дигоксин в зависимост от концентрацията.

Въз основа на проучване, проведено при здрави доброволци, ретигабин в терапевтични дози (600-1 200 mg/ден) води до минимално (8-18%) повишаване на AUC на дигоксин след единична перорална доза дигоксин. Увеличението не изглежда да е зависимо от дозата на ретигабин и не се счита за клинично значимо. Няма значима промяна на C_{max} на дигоксин. Не е необходима корекция на дозата на дигоксин.

Взаимодействие с анестетици

Trobalt може да удължи продължителността на анестезията, предизвикана от някои анестетици (например тиопентал натрий; вж. точка 5.1).

Взаимодействие с алкохол

Едновременното приложение на етанол (4,0 g/kg) с ретигабин (200 mg) е довело до повишаване на случаите на замъглено зрение при здрави доброволци. Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за възможните ефекти върху зрението, ако приемат Trobalt с алкохол.

Перорални контрацептиви

При приложение на ретигабин в дози до 750 mg дневно не е наблюдаван клинично значим ефект на ретигабин върху фармакокинетиката на естрогенната компонента (етинил естрадиол) или на прогестероновата компонента (норетиндрон) на пероралния контрацептив. Също така, не е наблюдаван клинично значим ефект на нискодозирания комбиниран перорален контрацептив върху фармакокинетиката на ретигабин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Рискове, свързани с антиепилептичните лекарствени продукти по принцип

На жени с детороден потенциал трябва да се дава съвет от специалист. Когато жената планира да забременее, необходимостта от лечение с антиепилептични лекарствени продукти трябва да се преразгледа. При жени, които се лекуват за епилепсия, трябва да се избягва внезапното спиране на антиепилептичните лекарства, тъй като това може да доведе до рецидивиращи гърчове, които могат да имат сериозни последствия за жената и нероденото дете.

Рискът от вродени малформации е повишен с фактор 2 до 3 в поколенията на майки, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти, в сравнение с очакваната честота в общата популация, която е приблизително 3%. Най-често съобщаваните дефекти са заешка устна, сърдечно-съдови

малформации и дефекти на невралната тръба. Лечението с множество антиепилептични лекарствени продукти е свързано с повишен риск от вродени малформации, в сравнение с монотерапия. Поради това, трябва да се прилага монотерапия, винаги когато е възможно.

Рискове, свързани с Trobalt

Липсват или има ограничени данни от употребата на ретигабин при бременни жени. Проучванията при животни по отношение на репродуктивната токсичност са недостатъчни, тъй като плазмените нива, достигнати в тези проучвания, са били по-ниски в сравнение с нивата при хора при препоръчителните дози (вж. точка 5.3). В проучване на развитието при плъхове, чиито майки са били лекувани с ретигабин по време на бременността, е имало забавяне на развитието на дифузията и автономен отговор към внезапни, силни звукови дразнители (auditory startle response) в поколението (вж. точка 5.3). Клиничното значение на тази находка не е известно.

По време на бременност и при жени в детеродна възраст, които не приемат контрацепция не се препоръчва приложение на Trobalt.

Кърмене

Не е известно дали ретигабин се екскретира в кърмата. Проучвания при животни са показали екскреция на ретигабин и/или неговите метаболити в млякото. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с Trobalt, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Trobalt за майката.

Фертилитет

Не са наблюдавани свързани с лечението ефекти на ретигабин върху фертилитета в проучвания при животни. Въпреки това, плазмените нива, достигнати в тези проучвания са били по-ниски от достигнатите при хора на препоръчителната доза (вж. точка 5.3).

Ефектът на ретигабин върху фертилитета при хора не е установен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При контролирани клинични проучвания, по-специално по време на фазата на титриране, са съобщавани нежелани реакции като замаяност, сънливост, диплопия и замъглено зрение (вж. точка 4.8). Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за риска от такива нежелани реакции при започване на лечението и след всяка стъпка на титриране на дозата, както и да не шофират и да не работят с машини, докато не се установи как се повлияват от Trobalt.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В сборни данни за безопасността от три многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани проучвания нежеланите реакции като цяло са били леки до умерени по интензивност и най-често са били съобщавани през първите 8 седмици на лечението. Ясна връзка с дозата е имало за замаяност, сънливост, състояние на обърканост, афазия, абнормна координация, тремор, проблеми с равновесието, нарушаване на паметта, нарушаване на походката, замъглено зрение и констипация.

Нежеланите реакции, за които най-често е съобщавано оттегляне от лечението са били замаяност, сънливост, умора и състояние на обърканост.

Табличен списък на нежеланите реакции

Възприета е следната класификация на нежеланите реакции.

Много чести: $\geq 1/10$
 Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$
 Нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$
 Редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$
 Много редки: $< 1/10\,000$.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органи класове	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишаване на теллото Повишаване на апетита	
Психични нарушения		Състояние на обърканост Психотични разстройства Халюцинации Дезориентираност Тревожност	
Нарушения на нервната система	Замаяност Сънливост	Амнезия Афазия Нарушена координация Вертиго Парестезии Тремор Нарушение на равновесието Нарушения на паметта Дисфазия Дизартрия Нарушения на вниманието Нарушения на походката Миоклонус	Хипокинезия
Нарушения на очите	Пигментационни промени (промяна в цвета) на очните тъкани, включително ретината, са наблюдавани след няколко годишно лечение. Някои от тези съобщения са свързани със зрително увреждане.	Диплопия Замъглено зрение Придобита вителиформена макулопатия	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене Констипация Диспепсия Сухота в устата	Дисфагия

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести
Хепатобилиарни нарушения		Повишени стойности на чернодробните функционални тестове	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синьо-сива промяна в цвета на ноктите, устните и/или кожата са наблюдавани основно при по-високи дози и след няколко годишно лечение.		Кожен обрив Хиперхидроза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Затруднено уриниране Хематурия Хроматурия	Ретенция на урината Нефропатия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Астения Отпадналост Периферен едем	

Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции, свързани с микционни смущения, включително ретенция на урина, са били съобщавани при 5% от пациентите на лечение с ретигабин в набор от сборни данни за безопасността (вж. точка 4.4). По-голяма част от реакциите са се развили през първите 8 седмици на лечение и не е наблюдавана явна връзка с дозата.

Състояние на обърканост е съобщавано при 9% от пациентите, халюцинации при 2% от пациентите и психотични нарушения при 1% от пациентите на лечение с ретигабин в сборен набор от данни (вж. точка 4.4). По-голяма част от нежеланите реакции са наблюдавани през първите 8 седмици от лечението и само за състоянието на обърканост е имало явна връзка с дозата.

Данни за нежеланите събития при участници в клинични изпитвания показват, че честотата на събитието промяна в цвета на ноктите, устните кожата и/или лигавицата на пациентогодина експозиция е 3,6%. Кумулативната честота на събитията при експозиция 1 година, 2 години, 3 години, 4 години и 5 години е съответно приблизително 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% и 16,7%.

Приблизително 30-40% от участниците в клинични изпитвания, които са лекувани с ретигабин и са били подложени на преглед на кожата и/или очите, са имали данни за промяна в цвета на ноктите, устните, кожата и/или лигавицата или очна пигментация, която не засяга ретината, и приблизително 15-30% от участниците в клинични изпитвания, които са лекувани с ретигабин и са били подложени на преглед на очите, са имали данни за пигментация на ретината. В допълнение са установени случаи на придобита вителIFORMЕНА макулопатия, както в клинични изпитвания, така и като спонтанни съобщения.

Данни от приложение при пациенти в старческа възраст показват, че при тях е по-вероятно да се развият някои нежелани реакции от страна на нервната система, включително сънливост, амнезия, нарушена координация, вертиго, тремор, нарушение на равновесието, нарушения на паметта и нарушения на походката.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Опитът с предозиране на ретигабин е ограничен.

Предозиране на ретигабин с повече от 2 500 mg/дневно е съобщавано по време на клиничните проучвания. В допълнение на нежеланите реакции, наблюдавани при терапевтични дози, симптомите на предозиране на ретигабин са включвали превъзбуда, агресивно поведение и раздразнителност. Не са съобщавани последствия.

В проучване при доброволци е наблюдавана сърдечна аритмия (сърдечен арест/асистолия или вентрикуларна тахикардия) при двама участници в рамките на 3 часа след приемане на еднократна доза от 900 mg ретигабин. Аритмията е преминала спонтанно и двамата доброволци са се възстановили без последствия.

Лечение

При предозиране се препоръчва на пациента да се приложи подходяща поддържаща терапия според клиничните показания, включително и електрокардиографско (ЕКГ) проследяване. Допълнителното овладяване трябва да е според препоръките на националния център по отравяния, когато са налични такива.

Установено е, че хемодиализата намалява плазмените концентрации на ретигабин и NAMR с приблизително 50%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици АТС код: N03AX21

Механизъм на действие

Калиевите канали са група от волтаж-зависими йонни канали в нервните клетки и са важни определящи фактори за активността на невроните. *In vitro* проучвания показват, че ретигабин действа главно чрез отваряне на невроналните калиеви канали (KCNQ2 [Kv7.2] и KCNQ3 [Kv7.3]). Това стабилизира мембрания потенциал в покой и контролира подпороговата електрическа възбудимост на невроните, като по този начин предотвратява иницирането на пристъпи на епилептиформни акционни потенциали. Мутации в KCNQ каналите са причина за някои човешки наследствени заболявания, включително епилепсия (KCNQ2 и 3). Механизмът на действие на ретигабин върху калиевите канали е добре документиран. Въпреки това, други механизми, по които ретигабин може да изявява антиепилептичен ефект, все още трябва да се изясняват.

В редица модели на гърчове, ретигабин е повишил прага за индуциране на гърчове от максимален електрошок, пентилентетразол, пикротоксин и N-метил-D-аспартат (NMDA). Ретигабин е показал инхибиторни свойства и при множество киндлинг модели, например, в

напълно възбудено състояние и в някои случаи по време на развитие на възбуждане. В допълнение, ретигабин е бил ефективен за предотвратяване на статус епилептикус при гризачи с кобалт-индуцирани епилептогенни лезии, както и за инхибиране на тонични екстензорни гърчове при генетично-податливи мишки. Все пак, приложимостта на тези модели при епилепсия при хора не е известно.

Фармакодинамични ефекти

При плъхове, ретигабин е повишил времето на сън, индуцирано от тиопентал натрий, от приблизително 4 минути до 53 минути, както и времето на пропофол индуциран сън от приблизително 8 минути на 12 минути. Не е имало ефект върху времето на сън, предизвикан от халотан или метохексита натрий. Ретигабин може да повиши продължителността на анестезията, предизвикана от някои анестетици (например, тиопентал натрий).

Клинична ефикасност на допълваща терапия с ретигабин при парциални пристъпи

Три многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани проучвания при общо 1 239 възрастни пациента са проведени за оценка на ефикасността на ретигабин като допълваща терапия за парциални пристъпи със или без вторична генерализация. Всички включени пациенти е трябвало да имат пристъпи, които не са адекватно контролирани с 1 до 3 едновременно прилагани антиепилептични лекарствени продукти, а повече от 75% от всички пациенти са приемали ≥ 2 антиепилептични лекарствени продукти едновременно. Във всички проучвания пациентите са били със средна продължителност на епилепсията от 22 години и средна изходна честота на гърчовете 8 до 12 за 28 дни. Пациентите са рандомизирани на плацебо или ретигабин в доза 600, 900 или 1 200 mg/дневно (вж. Таблица 1). По време на начален период от 8 седмици пациентите е трябвало да имат ≥ 4 парциални пристъпа за 28 дни. Пациентите не е можело да бъдат без гърчове за период от ≥ 21 дни. Продължителността на поддържащата фаза е била 8 или 12 седмици.

Първичните крайни точки за ефикасност са били:

- процентна промяна в общата честота на парциалните пристъпи за 28 дни от изходната стойност до двойнослепата фаза с комбиниране на фазата на титриране и поддържащата фаза) във всичките три проучвания
- ниво на отговор (определено като процент пациенти с $\geq 50\%$ намаление на честота на общия брой парциални пристъпи за 28 дни) от изходната стойност до поддържащата фаза (само проучвания 301 и 302).

Ретигабин е бил ефективен като допълващо лечение на възрастни пациенти с парциални пристъпи в три клинични проучвания (Таблица 1). Ретигабин е бил статистически значимо по-ефикасен от плацебо в доза 600 mg/дневно (едно проучване), 900 mg/дневно (две проучвания) и 1 200 mg/дневно (две проучвания).

Дизайнът на проучванията не предвижда оценка на конкретни комбинации от антиепилептични лекарствени продукти. Поради това, не са установени ясно ефикасността и безопасността на ретигабин, приеман едновременно с други антиепилептични лекарствени продукти, които са използвани по-рядко като основно лечение по време на проучванията, включително леветирацетам.

Таблица 1. Обобщение на процентните промени в общата честота на парциалните гърчове и на нивата на отговор

Проучване (n=популация в двойнослеп фаза; n=популация в поддържаща фаза)	Плацебо	Ретигабин		
		600 mg/ дневно	900 mg/ дневно	1,200 mg/ дневно
Проучване 205 (n=396; n=303)				
% промяна на общата честота на парциалните гърчове (медиана)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Процент пациенти с реакция към лечението (вторична крайна точка)	26%	28%	41%	41%*
Проучване 301 (n=305; n=256)				
% промяна на общата честота на парциалните гърчове (медиана)	-18%	~	~	-44%*
Процент пациенти с реакция към лечението	23%	~	~	56%*
Проучване 302 (n=538; n=471)				
% промяна на общата честота на парциалните гърчове (медиана)	-16%	-28%*	-40%*	~
Процент пациенти с реакция към лечението	19%	39%*	47%*	~

* Статистически значимо, $p \leq 0,05$

~ Не проучва

Продължителност на ефикасността е поддържана за период на оценка от най-малко 12 месеца (365 пациента) в открити продължения на три плацебо-контролирани проучвания.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Trobalt при педиатрични пациенти със синдром на Ленекс-Гасто на възраст от 0 до под 2 години (вж. точка 4.2 за информация относно педиатрична употреба).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Trobalt при педиатрични пациенти със синдром на Ленекс-Гасто на възраст от 2 до под 18 години, както и при педиатрични пациенти с парциални гърчове на възраст от 0 до под 18 години (вж. точка 4.2 за информация относно педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Като след еднократно, така и след монгократно приети перорални дози, ретигабин се резорбира бързо с медиана на стойностите за t_{max} обикновено между 0,5 и 2 часа. Абсолютната перорална бионаличност на ретигабин, отнасяща се към интравенозно приложение, е приблизително 60%.

Приложението на ретигабин с храна с високо съдържание на мазнини не е довело до промяна на цялостната степен на резорбция на ретигабин, но храната е намалила разликите между участниците с C_{max} (23%) в сравнение със състоянието на гладно (41%), и е довела до повишаване на C_{max} (38%). Не се очаква ефектът на храната върху C_{max} при обичайни клинични условия да има клинично значение. Съответно, Trobalt може да се приема със или без храна.

Разпределение

Приблизително 80% от ретигабин е свързан с плазмените протеини при концентрации в рамките на 0,1 до 2 µg/ml. Обемът на разпределение в стационарно състояние на ретигабин е 2 до 3 l/kg след интравенозно приложение.

Биотрансформация

Ретигабин се метаболизира в значителна степен при хората. Значителна част от дозата ретигабин се превръща в неактивни N-глюкурониди. Ретигабин се метаболизира и до N-ацетил метаболит (NAMR), който след това също се глюкуронира. NAMR има антиепилептична активност, но е по-слаб от ретигабин при животински модели на гърчове.

Няма данни за чернодробен оксидативен метаболизъм на ретигабин или NAMR от цитохром P450 ензими. Поради това, няма вероятност едновременно приложение с инхибитори или индуктори на цитохром P450 ензимите да повлияе фармакокинетиката на ретигабин или NAMR.

In vitro проучвания с човешки чернодробни микrozоми е показало слаб или липсващ потенциал на ретигабин да инхибира основните цитохром P450 изоензими (включително CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5). В допълнение, ретигабин и NAMR не са индуцирали CYP1A2 или CYP3A4/5 в човешки първични хепатоцити. Поради това, няма вероятност ретигабин да повлияе фармакокинетиката на субстратите на главните цитохром P450 изоензими чрез инхибиторни или индукционни механизми.

Елиминиране

Елиминирането на ретигабин е чрез комбинация от чернодробен метаболизъм и бъбречна екскреция. Общо приблизително 84% от дозата се открива в урината, включително N-ацетил метаболита (18%), N-глюкуронидите на основното активно вещество и на N-ацетилметаболита (24%), или основното активно вещество (36%). Само 14% от ретигабин се екскретира във фецеса. Ретигабин има плазмен полуживот приблизително 6 до 10 часа. Тоталният клирънс на ретигабин от плазмата след интравенозно приложение обикновено е 0,4 до 0,6 l/h/kg.

Линейност

Фармакокинетичните показатели на ретигабин са основно линейни при еднократна доза от 25 до 600 mg при здрави доброволци и до 1 200 mg дневно при пациенти с епилепсия, без неочаквано натрупване след повторно приложение.

Специални популации пациенти

Бъбречно увреждане

При доброволци с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min) и при доброволци с умерено тежко до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <50 ml/min), AUC на ретигабин се е повишила съответно с приблизително 30% и с приблизително 100%, сравнено със здрави доброволци, в проучване с приложение на еднократна доза. При пациенти с умерено-тежко до тежко бъбречно увреждане се препоръчва корекция на дозата на Trobalt, но не се препоръчва корекция при пациенти с леко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При здрави доброволци и лица с бъбречно увреждане в краен стадий, AUC на ретигабин е повишена с приблизително 100% при лицата с бъбречно увреждане в краен стадий, сравнено със здрави доброволци, в проучване с единична доза.

Във второ проучване с единична доза при лица с бъбречно увреждане в краен стадий на продължителна хемодиализа (n= 8), започване на диализата приблизително 4 часа след

единична доза ретигабин (100 mg) води до медиана на понижаването на плазмените концентрации на ретигабин с 52% от началото до края на диализата. Процентното понижаване на плазмената концентрация по време на диализа е от 34% до 60%, с изключение на един участник, при който е наблюдавано понижаване със 17%.

Чернодробно увреждане

В проучване с приложение на еднократна доза не е имало клинично значими ефекти върху AUC на ретигабин при доброволци с леко чернодробно увреждане (5 до 6 по скалата на Child-Pugh). AUC на ретигабин се е повишила с приблизително 50% при доброволци с умерено тежко чернодробно увреждане (скор 7 до 9 по скалата на Child-Pugh) и с приблизително 100% при доброволци с тежко чернодробно увреждане (скор >9 по скалата на Child-Pugh), сравнено със здрави доброволци. Корекция на дозата на Trobalt се препоръчва при пациенти с умерено тежко до тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Телесно тегло

В популяционен фармакокинетичен анализ, клирънсът на ретигабин се е повишавал с повишаване на телесната повърхност. Въпреки това, това повишаване не се приема за клинично значимо и, тъй като ретигабин се титрира според индивидуалния отговор и поносимост на пациента, не се налага корекция на дозата според телесното тегло.

Старческа възраст (на възраст 65 и повече години)

В проучване с приложение на еднократна доза, ретигабин е бил елиминиран по-бавно от здрави доброволци в старческа възраст (на възраст от 66 до 82 години), сравнено със здрави млади възрастни доброволци, което води до по-висока AUC (приблизително 40 до 50%) и по-дълъг терминален полуживот (30%) (вж. точка 4.2).

Пол

Резултатите от проучване с приложение на еднократна доза са показали, че при млади възрастни доброволци C_{max} на ретигабин е била приблизително 65% по-висока при жените, в сравнение с мъжете, а при доброволци в старческа възраст (66 до 82 години) C_{max} на ретигабин е била приблизително 75% по-висока при жените, в сравнение с мъжете. При нормализиране на C_{max} за телесното тегло, стойностите са били приблизително 30% по-високи при младите жени, в сравнение с мъжете, и 40% по-високи при жени в старческа възраст, в сравнение с мъжете. Все пак, не е имало явна разлика по пол в клирънса, нормализиран по тегло, и, тъй като ретигабин се титрира според индивидуалния отговор и поносимост на пациента, не се налага корекция на дозата според пола.

Раса

Post-hoc анализ при множество проучвания при здрави доброволци е показал 20% намаление на клирънса на ретигабин при здрави чернокожи доброволци, сравнено със здрави доброволци от европеидната раса. Все пак, ефектът не се приема за клинично значим и поради това не се препоръчва корекция на дозата на Trobalt.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ретигабин при деца на възраст под 12 години не е проучена.

Едно отворено, многодозово фармакокинетично проучване за безопасност и поносимост при петима участници на възраст между 12 години до под 18 години с пристъпи, започващи като парциални установява, че фармакокинетиката на ретигабин при юноши съответства на фармакокинетиката на ретигабин при възрастни. Въпреки това, ефикасността и безопасността на ретигабин не са установени при юноши.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Максималните дози при проучвания за токсичност при многократно прилагане са били ограничени от засилените фармакологични ефекти на ретигабин (включително атаксия,

хипокинезия и тремор). На нивата, при които не са наблюдавани ефекти, експозицията при животните в тези проучвания, като цяло, е била по-ниска от експозицията, която се достига при хора при препоръчителните клинични дози.

Раздуване на жлъчния мехур е наблюдавано в проучвания с кучета, но не е имало данни за холестаза или дисфункция на жлъчния мехур, а обемът на отделяне е останал непроменен. Раздуването на жлъчния мехур при кучета е довело до локална компресия на черния дроб. Не са наблюдавани клинични признаци на дисфункция на жлъчния мехур.

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за генотоксичност и карциногенен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Ретигабин не е имал ефект върху фертилитета или общото репродуктивно представяне.

При плъхове ретигабин и/или неговите метаболити са преминавали през плацентата, което е водело до подобни тъканни концентрации при майките и фетусите.

Не е имало данни за тератогенност след приложение на ретигабин на бременни животни по време на периода на органогенезата. В проучване на пери- и пост-наталното развитие при плъхове, ретигабин е бил свързан с повишена перинатална смъртност след приложение по време на бременността. В допълнение е наблюдавано забавяне на развитието на дифузията на двигателен и автономен отговор към внезапни, силни звукови дразнители (auditory startle response). Тези явления са наблюдавани при нива на експозиция, които са били по-ниски от получените с клиничната препоръчителна доза, и са били асоциирани с токсичност при майката (включително атаксия, хипокинезия, тремор и намалено наддаване на тегло). Токсичността при майките е попречила при тях да се прилагат по-високи дози и съответно да се определят границите на безопасност по отношение на приложението при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий
Хипромелоза
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза.

Филмово покритие

400 mg таблетки:

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Галк (E553b)
Индигокармин алуминиев лак (E132)
Кармин (E120).
Лецитин (SOY)
Ксантанова гума

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

400 mg таблетки:

Непрозрачни PVC-PVDC-алуминиеви блистери. Опаковка, съдържаща 84 филмирани таблетки; групова опаковка, съдържаща 168 (2x84) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 март 2011 г.

Дата на последно подновяване: 14 януари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТЕ ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

• Допълнителни мерки за минимизиране на риска

Преди пускане на пазара във всяка страна членка, както и при промени на основните елементи на обучителните материали, ПРУ трябва да съгласува окончателните обучителни материали с компетентните национални власти.

ПРУ трябва да осигури невролози, офталмолози и други медицински специалисти (съгласно националните изисквания) да получат информационен пакет за лекаря, при пускането на продукта на пазара и след това, който включва следните елементи:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за предписване за лекари. Когато е приложимо, като част от обучителните материали трябва да се включи също и писмо, в което да се посочат основните промени. Ръководството за лекари трябва да включва следните ключови послания:

- Необходимостта да информират пациентите, че TROBALT може да причини или да влоши симптомите на уринарна ретенция/затруднено уриниране;
- Необходимостта да информират пациентите за нежелани реакции, свързани с удължаване на QT интервала;
- TROBALT да се прилага с повишено внимание при пациенти със сърдечно заболяване, или пациенти, които приемат лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала;
- Необходимостта да информират пациентите, че TROBALT може да причини състояние на обърканост, халюцинации и психотични разстройства и необходимостта да се придържат към титриране на дозата, за да се намали риска от тези реакции;
- Необходимостта да информират пациентите, че TROBALT може да предизвика пигментационни промени на очните тъкани, включително ретината, както и на кожата, устните и/или ноктите, както и специфична форма на макулно нарушение с характеристики на вителIFORMена макулопатия;
- Необходимостта от обстойни офталмологични прегледи, включително зрителна острота, преглед с шпалт-лампа, фундоскопия при разширени зеници и образна диагностика на макулата с оптична кохерентна томография (OCT) в началото на терапията и най-малко на всеки 6 месеца след това, докато продължава лечението. Ако се установи пигментация на ретината, вителIFORMена макулопатия или промени в зрението, лечението с TROBALT трябва да продължи само след внимателна преоценка на съотношението полза/риск. Ако продължи, пациентът трябва да се следи по-внимателно.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 50 mg филмирани таблетки
ретигабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 50 mg ретигабин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

21 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

trobalt 50 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 50 mg филмирани таблетки
ретигабин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 100 mg филмирани таблетки
ретигабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 100 mg ретигабин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

21 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца..

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

trobalt 100 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 100 mg филмирани таблетки
ретигабин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Glaxo Group Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 200 mg филмирани таблетки
ретигабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg ретигабин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

84 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/681/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

trobalt 200 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 200 mg филмирани таблетки
ретигабин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 300 mg филмирани таблетки
ретигабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 300 mg ретигабин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

84 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/681/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

trobalt 300 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 300 mg филмирани таблетки
ретигабин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Glaxo Group Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 400 mg филмирани таблетки
ретигабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 400 mg ретигабин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

84 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/681/011

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

trobalt 400 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 400 mg филмирани таблетки
ретигабин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Glaxo Group Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА (С BLUE BOX – САМО ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 200 mg филмирани таблетки
ретигабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg ретигабин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 168 (2 опаковки по 84) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/681/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА (С BLUE BOX – САМО ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 300 mg филмирани таблетки
ретигабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 300 mg ретигабин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 168 (2 опаковки по 84) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/681/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА (С BLUE BOX – САМО ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 400 mg филмирани таблетки
ретигабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 400 mg ретигабин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 168 (2 опаковки по 84) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/681/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX – САМО ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 200 mg филмирани таблетки
ретигабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg ретигабин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

84 филмирани таблетки
Част от груповата опаковка, не може да се продава отделно

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/681/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

trobalt 200 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX – САМО ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 300 mg филмирани таблетки
ретигабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 300 mg ретигабин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

84 филмирани таблетки
Част от груповата опаковка, не може да се продава отделно

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/681/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

trobalt 300 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX – САМО ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trobalt 400 mg филмирани таблетки
ретигабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 400 mg ретигабин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

84 филмирани таблетки
Част от груповата опаковка, не може да се продава отделно

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/681/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

trobalt 400 mg

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя

Trobalt 50 mg филмирани таблетки

Trobalt 100 mg филмирани таблетки

Trobalt 200 mg филмирани таблетки

Trobalt 300 mg филмирани таблетки

Trobalt 400 mg филмирани таблетки

Ретигабин (Retigabine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Trobalt и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Trobalt
3. Как да приемате Trobalt
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Trobalt
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Trobalt и за какво се използва

Trobalt съдържа активното вещество ретигабин. Trobalt принадлежи към група лекарства, наречени *антиепилептици*. Лекарството действа чрез предотвратяване на прекомерна мозъчна активност, която води до епилептични пристъпи (също наречени припадъци).

Trobalt се използва за лечение на пристъпи, които засягат една част на мозъка (парциален пристъп) и които е възможно да обхванат по-големи зони от двете страни на мозъка (вторична генерализация). Използва се заедно с други антиепилептични лекарства за лечение на възрастни, които продължават да получават пристъпи и при които други комбинации от антиепилептични лекарства не са имали добър ефект.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Trobalt

Не приемайте Trobalt

- ако сте алергични към ретигабин или към някоя от останалите съставки на Trobalt (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да приемете Trobalt:

- ако сте на възраст на и над 65 години.
 - ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб.
- Уведомете Вашия лекар, ако някое от твърденията по-горе се отнася до Вас. Лекарят може да реши да Ви даде намалена доза.

Внимавайте за поява на сериозни симптоми

Trobalt може да причини сериозни нежелани реакции, включително невъзможност за отделяне на урина (*ретенция на урината*) и психични проблеми. Трябва да внимавате за поява на определени симптоми, докато приемате Trobalt, за да намалите риска от проблеми. Вижте „Внимавайте за поява на сериозни симптоми” в точка 4.

Промяна в цвета на кожата, ноктите, устните и очите, и нарушения на очите, в резултат на промени в центъра на ретината (макулопатия)

Промяна в цвета на части на окото, включително ретината (в задната част на окото) е съобщавана при пациенти, приемащи Trobalt в продължение на няколко години (вижте точка 4).

Нарушения на очите, в резултат на промени в центъра на ретината (макулопатия), са съобщавани при пациенти, приемащи Trobalt (вижте точка 4).

Вашият лекар трябва да Ви препоръча очен преглед преди да започнете лечението. Очния преглед трябва да се повтаря най-малко на всеки шест месеца, докато приемате Trobalt. Ако се установят никакви проблеми, лечението ще бъде спряно, освен ако няма други подходящи терапевтични възможности. Ако лечението с Trobalt продължи, Вашият лекар ще Ви проследява по-внимателно.

Кажете на Вашия лекар, ако установите никакви промени в зрението, докато се лекувате с Trobalt.

Синьо-сива промяна в цвета на кожата, устните или ноктите също са съобщавани при пациенти, приемащи Trobalt в продължение на няколко години (вижте точка 4). Това понякога настъпва заедно с промяна в цвета на части от окото. Ако забележите такива промени, докато приемате лекарството, кажете на Вашия лекар.

Вашият лекар ще обсъди с Вас дали лечението с Trobalt трябва да продължи.

Състояние на сърцето

Trobalt може да повлияе сърдечния ритъм. По-вероятно е това да Ви се случи:

- ако приемате други лекарства
- ако имате наличен проблем със сърцето
- ако имате ниски нива на калий (*хипокалиемия*) или ниски нива на магнезий (*хипомагнезиемия*) в кръвта.
- ако сте на възраст над 65 години.

Информирайте Вашия лекар, ако някое от тези твърдения се отнася до Вас, или ако забележите някаква необичайна промяна в сърдечния си ритъм (като твърде забързан или твърде забавен пулс). Може да се наложи да Ви се направят допълнителни изследвания (включително електрокардиограма [ЕКГ], чрез която се записва електрическата активност на Вашето сърце), докато приемате Trobalt.

Мисли за самонараняване или за самоубийство

Малък брой хора, лекувани с антиепилептици като Trobalt, са имали мисли за самонараняване или самоубийство. Ако в някакъв момент имате такива мисли,

Незабавно се свържете с Вашия лекар.

Ако трябва да Ви се направи изследване на кръвта или урината

Trobalt може да повлияе резултатите от някои изследвания. Ако трябва да Ви се направи изследване на кръвта или урината:

Информирайте специалиста, който пуска изследванията, че приемате Trobalt.

Деца и юноши

Trobalt не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години. Безопасността и ефикасността в тази възрастова група все още не са известни.

Други лекарства и Trobalt

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Trobalt може да повлияе някои анестетици (например тиопентал натрий). Ако ще Ви предстои операция под обща анестезия:

Информирайте Вашия лекар достатъчно рано, че приемате Trobalt.

Trobalt с алкохол

Приемането на алкохол с Trobalt може да замъгли зрението Ви. Бъдете предпазливи, докато не разберете как Ви въздейства комбинацията Trobalt и алкохол.

Бременност и кърмене

Няма информация за безопасността на Trobalt при бременни жени. По тази причина не се препоръчва Trobalt да се приема по време на бременност. Трябва да използвате надежден метод за контрацепция, за да избегнете забременяване, докато сте на лечение с Trobalt.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Не спирате лечението, без да сте го обсъдили с Вашия лекар. Вашият лекар ще прецени ползата за Вас спрямо риска за Вашето бебе от приема на Trobalt, докато сте бременна.

Не е известно дали активното вещество на Trobalt може да премине в кърмата.

Посъветвайте се с Вашия лекар за кърмене, докато приемате Trobalt. Вашият лекар ще прецени ползата за Вас спрямо риска за Вашето бебе от приема на Trobalt, докато кърмите.

Шофиране и работа с машини

Trobalt може да Ви накара да се чувствате замаяни или сънливи, или да причини двойно или замъглено виждане.

Не шофирайте и не използвайте машини, докато не разберете как Ви влияе Trobalt.

Трябва да обсъдите с Вашия лекар ефекта на епилепсията върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да приемате Trobalt

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

Максималната начална доза на Trobalt е 100 mg, приет три пъти дневно (обща доза 300 mg дневно). Вашият лекар може постепенно да коригира дозата Ви за период от няколко седмици, за да може пристъпите Ви да се контролират по-добре и нежеланите реакции да се сведат до минимум. Максималната доза е 400 mg, приети три пъти дневно (общо 1 200 mg дневно). Ако сте на възраст над 65 години, ще започнете лечението с редуцирана начална доза, като Вашият лекар може да намали максималната доза до 900 mg дневно.

Ако имате бъбречни или чернодробни проблеми, Вашият лекар може да Ви даде по-ниска доза Trobalt.

Не приемайте повече Trobalt, отколкото Ви е предписал Вашият лекар. Може да отнеме няколко седмици, докато се установи дозата на Trobalt, която е подходяща за Вас.

Как да приемате таблетките

Trobalt е за приложение през устата. Поглъщайте таблетките цели. Не ги дъвчете, разтрошавайте или разделяйте. Може да приемате Trobalt със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Trobalt

Ако приемете твърде много таблетки Trobalt, може да се повиши вероятността да развиете нежелани реакции или някой от тези симптоми:

- да се чувствате превъзбудени, агресивни или раздразнителни
- ефекти върху сърдечния ритъм.

Свържете се с Вашия лекар или фармацевт за съвет, ако някога приемете повече Trobalt от предписаната Ви доза. Ако е възможно, покажете им опаковката на лекарството.

Ако сте пропуснали да приемете Trobalt

Ако сте пропуснали дози, приемете една доза веднага след като се сетите. След това приемете следващата доза след най-малко 3 часа.

Не вземайте повече от една доза наведнъж, за да компенсирате пропуснати дози. Ако не сте сигурни какво да направите, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

Не спирайте приема на Trobalt без да сте се посъветвали

Приемайте Trobalt толкова дълго, колкото препоръчва Вашият лекар. Не спирайте приема, освен ако лекарят не Ви посъветва да го направите.

Ако сте спрели приема на Trobalt

Ако спрете приема на Trobalt внезапно, пристъпите могат да се появят отново или да се влошат. Не намалявайте дозата, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите. За спиране на приема на Trobalt е важно дозата да се намалява постепенно за период от най-малко 3 седмици.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Trobalt може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Внимавайте за поява на сериозни симптоми

Промяна в цвета на части на окото, включително ретината (в задната част на окото): това може да бъде много често при хора, приемащи Trobalt в продължение на няколко години.

Нарушения на очите, в резултат на промени в центъра на ретината (макулопатия): това може да се случва често при хора, приемащи Trobalt. Може да установите замъгляване на централното зрение и да забележите трудности при четене и разпознаване на лица. Първоначално тези промени може да не повлияят зрението Ви, но то може да се влоши с времето.

В някои случаи е възможно промяната в цвета на очите да претърпи обратно развитие, след като спрете да приемате Trobalt.

Вашият лекар трябва да Ви препоръча очен преглед преди започване на лечение. Очният преглед трябва да се повтаря най-малко на всеки шест месеца, докато приемате Trobalt. Ако се установят някакви проблеми, лечението ще бъде спряно, освен ако няма други подходящи терапевтични възможности. Вашият лекар ще Ви наблюдава по-внимателно, ако лечението с Trobalt продължи.

Синьо-сива промяна в цвета на кожата, устните или ноктите: това е много често при хора, приемащи Trobalt в продължение на няколко години. Това понякога настъпва едновременно с промяна в цвета на части на окото. Вашият лекар ще обсъди с Вас, дали лечението с Trobalt трябва да продължи.

Проблеми с отделяне на урина

Тези проблеми са чести при хора, които приемат Trobalt и могат да доведат до пълна невъзможност за отделяне на урина. Вероятността това да се случи е най-голяма през първите няколко месеца на лечение с Trobalt. Симптомите включват:

- болка при отделяне на урина (*дизурия*)
- трудност при започване на уриниране (*затруднено уриниране*)
- невъзможност за отделяне на урина (*ретенция на урина*).

Незабавно информирайте Вашия лекар, ако получите някой от тези симптоми.

Психични проблеми

Тези проблеми са чести при хора, които приемат Trobalt и вероятността това да се случи е най-голяма през първите няколко месеца на лечението. Симптомите включват:

- обърканост
- психотични разстройства (тежки психични проблеми)
- халюцинации (виждане или чуване на неща, които не съществуват).

Уведомете Вашия лекар възможно най-скоро, ако получите някой от тези симптоми.

Вашият лекар може да реши, че Trobalt не е подходящ за Вас.

Много чести нежелани реакции

Те могат да засегнат повече от 1 на 10 човека:

- замаяност
- сънливост
- липса на енергия.

Чести нежелани реакции

Те могат да засегнат до 1 на 10 човека:

- кръв в урината; необичаен цвят на урината
- чувство на дезориентираност; безпокойство
- проблеми с паметта (*амнезия*)
- затруднения при четене, писане или казване на това, което искате, или трудност при разбиране на думи
- проблеми с вниманието
- липса на координация; виене на свят (*световъртеж*); проблеми с равновесието; проблеми при ходене
- тремор; внезапен спазъм на мускулите (*миоклонус*)
- мравучкане или изтръпване на ръцете или краката
- двойно или замъглено виждане
- запек; гадене; проблеми с храносмилането; сухота в устата
- наддаване на тегло; повишен апетит
- подуване на долната част на краката и на стъпалата
- чувство на слабост или общо неразположение
- промени в чернодробната функция, които ще се проявят в кръвните изследвания.

Нечести нежелани реакции

Те могат да засегнат до 1 на 100 човека:

- забавено или ограничено движение на мускулите
- трудно преглъщане
- кожен обрив
- прекомерно потене
- камъни в бъбреците.

Старческа възраст

Ако сте на възраст на и над 65 години, при Вас вероятността да развиете посочените по-долу симптоми е по-голяма, в сравнение с по-млади възрастни:

- сънливост

- проблеми с паметта
- нарушено равновесие, липса на координация, виене на свят (*световъртеж*), проблеми при ходене
- тремор.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Trobalt

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Trobalt

Активното вещество е ретигабин. Всяка таблетка съдържа 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg или 400 mg ретигабин.

Другите съставки са: кроскармелоза натрий, хипромелоза, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), талк (E553b), лецитин (SOY) и ксантанова гума.

Таблетките от 50 mg и 400 mg съдържат също индигокармин алуминиев лак (E132) и кармин (E120).

Таблетките от 100 mg и 300 mg съдържат също индигокармин алуминиев лак (E132) и жълт железен оксид (E172).

Таблетките от 200 mg съдържат също жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Trobalt и какво съдържа опаковката

Trobalt 50 mg филмирани таблетки са синьо-лилави, кръгли и с надпис "RTG 50" от едната страна. Всяка опаковка съдържа блистери от 21 или 84 филмирани таблетки.

Trobalt 100 mg филмирани таблетки са зелени, кръгли и с надпис "RTG 100" от едната страна. Всяка опаковка съдържа блистери от 21 или 84 филмирани таблетки.

Trobalt 200 mg филмирани таблетки са жълти, продълговати и с надпис "RTG-200" от едната страна. Всяка опаковка съдържа блистери от 84 или 2 x 84 филмирани таблетки.

Trobalt 300 mg филмирани таблетки са зелени, продълговати и с надпис "RTG-300" от едната страна. Всяка опаковка съдържа блистери от 84 или 2 x 84 филмирани таблетки.

Trobalt 400 mg филмирани таблетки са синьо-лилави, продълговати и с надпис "RTG-400" от едната страна. Всяка опаковка съдържа блистери от 84 или 2 x 84 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Тел.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Hrvatska

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

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ireland

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

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
receptcia.sk@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ IV
ОСНОВАНИЯ ЗА ЕДНО ДОПЪЛНИТЕЛНО ПОДНОВЯВАНЕ

ОСНОВАНИЯ ЗА ЕДНО ДОПЪЛНИТЕЛНО ПОДНОВЯВАНЕ

Въз основа на данните, станали известни след издаването на първото разрешение за употреба, CHMP счита, че съотношението полза-риск на Trobalt остава положително, но счита, че профилът на безопасност трябва да се проследява внимателно поради следните причини:

Нарушения на очите са наблюдавани при употребата на Trobalt, включително промени в пигментацията на ретината. Несигурността по отношение на въздействието на този риск върху пациентите остава, тъй като съществува възможност за функционални нарушения, свързани с ретинопатия, включително потенциално тежко увреждане на зрението.

Затова, въз основа на профила на безопасност на Trobalt CHMP реши, че ПРУ трябва да подаде едно допълнително заявление за подновяване след 5 години.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба