

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trobalt 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje retigabinum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Fialové kulaté potahované tablety o velikosti 5,6 mm, označené "RTG 50" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Trobalt je indikován jako přídatná léčba farmakorezistentních parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u pacientů s epilepsi ve věku 18 let a starších. Je indikován v případech, kdy se jiná vhodná kombinovaná léčba ukázala jako nedostačující nebo nebyla dobře tolerována.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Trobalt je nutné titrovat podle individuální odpovědi pacienta, aby se dosáhlo co nejlepší rovnováhy mezi účinností a snášenlivostí.

Maximální celková denní úvodní dávka je 300 mg (100 mg třikrát denně). Poté se celková denní dávka postupně zvyšuje o maximálně 150 mg každý týden, podle odpovědi a snášenlivosti jednotlivého pacienta. Předpokládá se, že se účinná udržovací dávka bude pohybovat mezi 600 mg/den a 1200 mg/den.

Maximální celková udržovací dávka je 1200 mg/den. Bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 1200 mg/den nebyla stanovena.

Pokud pacient vynechá jednu nebo více dávek, doporučuje se, aby si jednotlivou dávku vzal co nejdříve poté, co si to uvědomí.

Po užití vynechané dávky je třeba ponechat alespoň 3 hodiny před užitím následující dávky a poté se již postupuje dále podle původního dávkovacího schématu.

Při vysazování přípravku Trobalt je nutné dávky snižovat postupně v průběhu nejméně 3 týdnů (viz bod 4.4).

Starší pacienti (ve věku 65 let a starší)

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti retigabinu u pacientů ve věku 65 let a starších. U starších pacientů se doporučuje snížit úvodní i udržovací dávky přípravku Trobalt. Celková denní úvodní dávka je 150 mg/den a během období titrace je třeba celkovou denní

dávku zvyšovat maximálně o 150 mg každý týden, podle odpovědi a snášenlivosti u jednotlivého pacienta. Nedoporučuje se podávat dávky vyšší než 900 mg/den (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha renálních funkcí

Retigabin a jeho metabolity jsou vylučovány převážně renální exkrecí.

U pacientů s mírnou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) není nutná žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu < 50 ml/min) se doporučuje 50% snížení úvodní i udržovací dávky přípravku Trobalt (viz bod 5.2). Celková denní úvodní dávka je 150 mg a během období titrace se doporučuje, aby se dávka zvyšovala o 50 mg každý týden až do maximální celkové dávky 600 mg/den.

U pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin podstupujících hemodialýzu je třeba v den dialýzy jako obvykle užít tři denní dávky. Kromě toho se doporučuje přidat jednu dodatečnou dávku ihned po hemodialýze. Dojde-li k záchvatu ke konci dialýzy, může být zvážena další dodatečná dávka na počátku následných dialýz.

Porucha jaterních funkcí

U pacientů s mírnou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre 5 až 6) není nutná žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre ≥ 7) je doporučeno 50% snížení úvodní i udržovací dávky přípravku Trobalt (viz bod 5.2). Celková denní úvodní dávka je 150 mg a během období titrace se doporučuje dávku zvyšovat o 50 mg každý týden až do maximální celkové dávky 600 mg/den.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost retigabinu u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena (viz bod 5.2). Současné dostupné farmakokinetické údaje jsou popsány v bodě 5.2, nemohou být ale dána žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek Trobalt je určen k perorálnímu podání. Tablety je nutné užívat ve třech dílčích dávkách každý den. Tablety je třeba spolknout celé, nesmí se kousat, drtit ani dělit.

Přípravek Trobalt lze užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oční poruchy

V dlouhodobých klinických studiích s retigabinem byly hlášeny změny pigmentace (diskolorace) oční tkáně včetně sítnice, které se někdy, ale ne vždy, vyskytly současně se změnou pigmentace kůže, rtů nebo nehtů (viz odstavec níže a bod 4.8). U některých jedinců byla hlášena reverzibilita pigmentace sítnice po vysazení retigabinu. Dlouhodobá prognóza těchto nálezů není v současné době známa, ale některá hlášení byla spojena se zhoršením zraku.

Navíc byla též identifikována zvláštní forma makulopatie s viteliformním charakterem léze (viz bod 4.8), ve většině případů diagnostikovaná pomocí optické koherentní tomografie (OCT). Rychlost progresu viteliformní makulopatie a jejího dopadu na retinální a makulární funkce a na zrak je nejasná. Byly hlášeny abnormality vizu (zúžení zorného pole, ztráta senzitivity centrální části sítnice a snížená ostrost zraku).

Všichni pacienti by se měli podrobit podrobným oftalmologickým vyšetřením na začátku léčby a dále alespoň jednou za 6 měsíců, která by měla zahrnovat vyšetření ostroty zraku, vyšetření štěrbinovou lampou, vyšetření očního pozadí v mydriáze s pořízením fotografie a makulární OCT.

Pokud jsou zaznamenány změny pigmentace retiny, viteliformní makulopatie nebo změny vidění, léčba Trobalem by měla pokračovat pouze po pečlivém přehodnocení přínosů léčby a rizik. Pokud se v léčbě pokračuje, pacienti by měli být blíže sledováni.

Kožní poruchy

Byly hlášeny změny pigmentace (diskolorace) kůže, rtů nebo nehtů v dlouhodobých klinických studiích s retigabinem, které se někdy, ale ne vždy, vyskytly současně se změnou pigmentace oční tkáně (viz odstavec výše a bod 4.8). U pacientů, u kterých se objeví tyto změny, by léčba Trobalem měla pokračovat jedině po pečlivém přehodnocení přínosu léčby a rizik.

Retence moči

Retence moči, dysurie a obtížný start močení byly hlášeny v kontrolovaných klinických studiích s retigabinem obvykle během prvních 8 týdnů léčby (viz bod 4.8). Přípravek Trobalt je nutné u pacientů s rizikem retence moči podávat s opatrností a doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možném riziku těchto nežádoucích účinků.

QT interval

Studie vedení vzruchu v srdečním svalu u zdravých subjektů ukázala, že retigabin titrovaný na dávku 1200 mg/den vedl k prodloužení QT intervalu. Do 3 hodin po podání dávky bylo pozorováno průměrné prodloužení individuálně korigovaného QT intervalu (QTcI, Individual Corrected QT interval) až o 6,7 ms (horní hranice 95 % jednostranného CI 12,6 ms). Pokud je přípravek Trobalt předepisován spolu s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, je třeba postupovat s opatrností. Se stejnou opatrností je nutno postupovat při předepisování přípravku Trobalt pacientům, u kterých bylo diagnostikováno prodloužení QT intervalu, pacientům s městnavým srdečním selháním, ventrikulární hypertrofií, hypokalémií nebo hypomagnezemií a při zahájení léčby u pacientů ve věku 65 let a starších.

U těchto pacientů se doporučuje provést před zahájením léčby přípravkem Trobalt elektrokardiografické vyšetření (EKG). Pacientům s korigovaným QT intervalem >440 ms před zahájením léčby je pak třeba provést EKG vyšetření po dosažení udržovací dávky.

Psychiatrické poruchy

V kontrolovaných klinických studiích s retigabinem byly hlášeny stavy zmatenosti, psychotické poruchy a halucinace (viz bod 4.8). Tyto účinky se obvykle objevovaly v průběhu prvních 8 týdnů léčby a často vedly u těchto pacientů k ukončení léčby. Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možném riziku těchto nežádoucích účinků.

Riziko sebevraždy

Sebevražedné myšlenky a chování byly hlášeny u pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií s antiepileptiky rovněž prokázala malé zvýšení rizika sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšení rizika při podávání retigabinu.

Pacienty je proto třeba pečlivě sledovat, zda se u nich neobjeví známky sebevražedných myšlenek a chování, a popřípadě zvážit vhodnou léčbu. Pacienty (a jejich pečovatele) je nutné poučit, aby v případě, že se objeví náznaky sebevražedných myšlenek nebo chování, okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Starší pacienti (65 let a starší)

U starších pacientů může být zvýšené riziko nežádoucích účinků na centrální nervový systém, retence moči a fibrilace síní. Těmto pacientům je nutné podávat přípravek Trobalt s opatrností a doporučuje se zde snížit úvodní i udržovací dávku (viz body 4.2 a 5.2).

Křeče při vysazení

Přípravek Trobalt je nutné vysazovat postupně, aby se minimalizovalo riziko relapsu záchvatů (rebound záchvaty). Dávku přípravku Trobalt se doporučuje snižovat v průběhu alespoň 3 týdnů, pokud z důvodu bezpečnosti není nutné přípravek vysadit okamžitě (viz bod 4.2).

Výsledky laboratorních vyšetření

Bylo prokázáno, že retigabin interferuje s klinickými laboratorními testy ke stanovení bilirubinu v séru i v moči, což může vést k falešně zvýšeným hodnotám.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Další antiepileptika

Údaje *in vitro* ukázaly nízký potenciál pro vzájemné interakce s dalšími antiepileptiky (viz bod 5.2). Potenciál pro lékové interakce byl proto hodnocen na základě souhrnné analýzy napříč klinickými studiemi. I když taková analýza není považována za tak vypovídající, jako vlastní studie lékových interakcí, její výsledky dokládají údaje *in vitro*.

Na základě těchto souhrnných údajů bylo prokázáno, že podání retigabinu nemělo klinicky významné účinky na údolní (trough) plazmatické koncentrace následujících antiepileptik:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, pregabalín, topiramát, valproát, zonisamid.

Kromě toho souhrnné údaje ukázaly, že podávání následujících antiepileptik nemělo žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku retigabinu:

- lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, topiramát, valproát.

Tato analýza rovněž neprokázala žádný klinicky významný vliv induktorů (fenytoin, karbamazepin a fenobarbital) na clearance retigabinu.

Údaje v ustáleném stavu získané od omezeného počtu pacientů z menších studií fáze II však ukázaly, že:

- fenytoin může snižovat systémovou expozici retigabinu o 35 %;
- karbamazepin může snižovat systémovou expozici retigabinu o 33 %.

Interakce s digoxinem

Údaje z jedné studie *in vitro* prokázaly, že N-acetyl metabolit retigabinu (NAMR) inhiboval glykoproteinem P zprostředkovaný transport digoxinu, přičemž tento inhibiční účinek byl závislý na koncentraci.

Podle studie provedené u zdravých dobrovolníků způsobují terapeutické dávky retigabinu (600 – 1200 mg/den) malé (8 – 18 %) zvýšení AUC digoxinu po podání jedné perorální dávky digoxinu. Zdá se, že toto zvýšení není závislé na dávce retigabinu a není považováno za klinicky významné. V C_{max} digoxinu nedošlo k významné změně. Úprava dávky digoxinu není nutná.

Interakce s anestetiky

Přípravek Trobalt může prodlužovat trvání anestezie indukované některými anestetiky (např. sodnou solí thiopentalu, viz bod 5.1).

Interakce s alkoholem

Společné podávání etanolu (1,0 g/kg) s retigabinem (200 mg) vedlo u zdravých dobrovolníků ke zvýšení výskytu rozmazaného vidění. Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možných nežádoucích účincích na jejich zrak, pokud užívají přípravek Trobalt spolu s alkoholem.

Perorální antikoncepce

Při dávkách retigabinu až do 750 mg/den nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv retigabinu na farmakokinetiku estrogenové (ethinylestradiol) ani progesteronové (norethisteron) složky perorální antikoncepce. Nízké dávky kombinované perorální antikoncepce navíc neměly žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku retigabinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko související s podáváním antiepileptik obecně

Všechny ženy ve fertilním věku by měly být poučeny odborným lékařem. Nutnost podávání antiepileptik je třeba znovu zhodnotit, pokud žena plánuje těhotenství. U žen, které jsou léčeny pro epilepsii, je nutné se vyvarovat náhlého vysazení antiepileptik, protože to by mohlo vést k relapsu záchvatů, což by mohlo mít závažné následky pro ženu i pro nenarozené dítě.

Riziko vrozených malformací je u dětí matek léčených antiepileptiky 2-3násobně vyšší v porovnání s incidencí očekávanou v běžné populaci, která je přibližně 3 %. Nejčastěji hlášenými defekty jsou rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekty neurální trubice. Léčba více antiepileptiky je spojena s vyšším rizikem kongenitálních malformací než monoterapie, a proto je třeba monoterapii použít všude tam, kde je to možné.

Riziko související s přípravkem Trobalt

O podávání retigabinu těhotným ženám nejsou k dispozici dostatečné údaje. Studie na zvířatech nejsou dostatečné s ohledem na reprodukční toxicitu, protože plazmatické hladiny, kterých bylo dosaženo v těchto studiích, byly nižší než hladiny, kterých se dosahuje u člověka při podávání doporučených dávek (viz bod 5.3). Ve vývojových studiích u potkanů bylo u mláďat, jejichž matky byly léčeny retigabinem během březosti, zaznamenáno zpoždění ve vývoji sluchové úlekové reakce (viz bod 5.3). Klinický význam tohoto nálezu není znám.

Přípravek Trobalt se nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se retigabin vylučuje do mateřského mléka u člověka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování retigabinu a/nebo jeho metabolitů do mateřského mléka. Rozhodnutí o tom, zda pokračovat v kojení nebo zda ho přerušit, nebo zda pokračovat v léčbě přípravkem Trobalt nebo ji přerušit, je třeba provádět vždy po pečlivém zvážení prospěchu z kojení pro dítě a prospěchu z léčby přípravkem Trobalt pro ženu.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyly prokázány žádné účinky na fertilitu související s léčbou retigabinem. Plazmatické hladiny, kterých bylo v těchto studiích dosaženo, však byly nižší než hladiny, kterých se dosahuje u člověka při podávání doporučených dávek (viz bod 5.3).

Účinky retigabinu na fertilitu u člověka nebyly dosud stanoveny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V kontrolovaných klinických studiích, zvláště při titrování dávky, byly hlášeny nežádoucí účinky jako je závrať, somnolence, diplopie a rozmazané vidění (viz bod 4.8). Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možném riziku výskytu těchto nežádoucích účinků při zahájení léčby a při každém dalším kroku titrace dávky a aby byli rovněž poučeni, že nemají řídit dopravní prostředky ani obsluhovat stroje, dokud nezjistí, jak je přípravek Trobalt ovlivňuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Dle souhrnných údajů týkajících se bezpečnosti, které byly získány ze tří multicentrických randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studií, byly nežádoucí účinky obvykle mírné a střední intenzity a byly nejčastěji hlášeny v průběhu prvních 8 týdnů léčby. U závratí, somnolence, stavů zmatenosti, afázie, poruch koordinace, tremoru, poruch rovnováhy, poruch paměti, poruch chůze, rozmazaného vidění a zácpy byla prokázána zřejmá závislost na dávce přípravku.

Nežádoucí účinky, které podle hlášení vedly nejčastěji k přerušení léčby, byly závrať, somnolence, únava a stavy zmatenosti.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků byla klasifikována následujícím způsobem:

Velmi časté: $\geq 1/10$
Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$
Méně časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
Vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
Velmi vzácné: $< 1/10\,000$.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu	
Psychiatrické poruchy		Stavy zmatenosti, psychotické poruchy, halucinace, dezorientace, úzkost	
Poruchy nervového systému	Závrať, somnolence	Amnézie, afázie, poruchy koordinace,	Hypokineze

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
		vertigo, parestezie, tremor, poruchy rovnováhy, poruchy paměti, dysfázie, dysartrie, poruchy pozornosti, poruchy chůze, myoklonus	
Poruchy oka	Změny pigmentace (diskolorace) oční tkáně včetně sítnice byly pozorovány po několika letech léčby. Některá z těchto hlášení byla spojena se zhoršením zraku.	Diplopie, rozmazané vidění, získaná viteliformní makulopatie	
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zácpa, dyspepsie, sucho v ústech	Dysfagie
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení hodnot jaterních testů	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Modrošedá diskolorace nehtů, rtů a/nebo kůže byla pozorována obecně při vyšších dávkách a po několika letech léčby.		Kožní vyrážka, hyperhidróza
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie, opožděný start močení, hematurie, chromaturie	Retence moči, nephrolitiáza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Astenie, malátnost, periferní otok	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které souvisí s funkční poruchou močení, včetně retence moči, byly hlášeny u 5 % pacientů léčených retigabinem v souboru, u kterého byly získány souhrnné údaje týkající se bezpečnosti (viz bod 4.4). Většina těchto účinků se objevila v průběhu prvních 8 týdnů léčby a nebyla u nich zřejmá souvislost s dávkou.

V souboru souhrnných údajů pacientů léčených retigabinem byly hlášeny stavy zmatenosti u 9 % pacientů, halucinace u 2 % pacientů a psychotické poruchy u 1 % pacientů (viz bod 4.4). Většina nežádoucích účinků se objevila v prvních 8 týdnech léčby a zřejmá závislost na dávce byla pozorována pouze u stavů zmatenosti.

Údaje o nežádoucích účincích u subjektů z klinického hodnocení ukázaly, že míra výskytu diskolorací nehtů, rtů, kůže a/nebo sliznice na pacientorok expozice je 3,6 %. Kumulativní výskyt těchto příhod v 1 roce, 2 letech, 3 letech, 4 letech a 5 letech působení je přibližně 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% a 16,7%, resp.

Přibližně 30-40 % subjektů klinického hodnocení, kteří byli léčeni retigabinem a podstoupili kožní a/nebo oftalmologické vyšetření, měli nález diskolorace nehtů, rtů, kůže a/nebo sliznic a oční pigmentace mimo sítnici a přibližně 15-30 % subjektů klinického hodnocení, kteří byli léčeni retigabinem a podrobili se oftalmologickému vyšetření, měli nález pigmentací na sítnici. Kromě toho byly zjištěny případy získaného viteliformního typu makulopatie a to jak v klinických studiích, tak ve spontánních hlášení.

Údaje od starších pacientů naznačují, že u nich může častěji docházet k určitým nežádoucím účinkům na centrální nervový systém, včetně somnolence, amnézie, poruch koordinace, vertiga, tremoru, poruch rovnováhy, poruch paměti a poruch chůze.

Hlášení podezření na nežádoucí účinek

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Subjektivní a objektivní příznaky

S předávkováním retigabinem jsou pouze omezené zkušenosti.

V průběhu klinických studií byla hlášena předávkování retigabinem dávkami přesahujícími 2500 mg/den. Kromě nežádoucích účinků, které jsou pozorovány při terapeutických dávkách, zahrnovaly příznaky předávkování retigabinem agitovanost, agresivní chování a podrážděnost. Následky předávkování nebyly hlášeny.

Ve studii s dobrovolníky se u 2 subjektů v průběhu 3 hodin po podání jednotlivé dávky 900 mg retigabinu objevila srdeční arytmie (srdeční zastava/asystolie nebo ventrikulární tachykardie). Tyto arytmie spontánně odezněly a oba dobrovolníci se uzdravili bez následků.

Léčba

Pokud dojde k předávkování, doporučuje se odpovídající podpůrná léčba podle klinických příznaků pacienta, včetně monitorování elektrokardiogramu (EKG). Další opatření se provádějí na základě doporučení příslušného národního toxikologického centra-Toxikologického informačního střediska.

Ukázalo se, že hemodialýza snižuje plazmatické koncentrace retigabinu a NAMR o přibližně 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX21

Mechanismus účinku

Draslíkové kanály jsou jedny z napěťově řízených iontových kanálů, které se nacházejí v neuronech a jsou důležitými činiteli neuronální aktivity. Studie *in vitro* ukazují, že retigabin účinkuje primárně prostřednictvím otevření neuronálních draslíkových kanálů (KCNQ2 [Kv7.2] a KCNQ3 [Kv7.3]). Tím stabilizuje klidový membránový potenciál a kontroluje podprahovou elektrickou excitabilitu neuronů, čímž předchází vzniku epileptiformních výbojů akčních potenciálů. Mutace v KCNQ kanálech tvoří základ několika dědičných poruch u člověka, včetně epilepsie (KCNQ2 a 3). Mechanismus účinku retigabinu na draslíkové kanály byl velmi dobře zdokumentován, další mechanismy, pomocí kterých se může uplatňovat antiepileptický účinek retigabinu, však nebyly dosud plně objasněny.

V řadě modelů epileptických záchvatů zvyšoval retigabin práh pro spouštění epileptických záchvatů vyvolaných maximálními elektrošoky, pentylenetrazolem, pikrotoxinem a N-methyl-D-aspartátem (NMDA). Retigabin rovněž vykazoval inhibiční vlastnosti v mnoha modelech rozněcování (kindling model), např. při plně vybuzeném stavu (fully kindled state) a v některých případech v průběhu vývoje rozněcování (kindling). Retigabin byl navíc účinný v prevenci záchvatů status epilepticus u hlodavců s epileptogenními lézemi indukovanými kobaltem a v inhibici tonických extenzorových záchvatů u geneticky vnímavých myší. Význam těchto modelů pro epilepsii u člověka však není znám.

Farmakodynamické účinky

U potkanů prodlužuje retigabin dobu spánku navozeného sodnou solí thiopentalu z přibližně 4 minut na 53 minut a propofolem navozenou dobu spánku z přibližně 8 minut na 12 minut. Na dobu spánku navozeného halotanem ani sodnou solí methohexitalu neměl žádný vliv. Retigabin může prodlužovat trvání anestezie navozené některými anestetiky (např. sodnou solí thiopentalu).

Klinická účinnost přídatné léčby retigabinem u parciálních záchvatů

Ke stanovení účinnosti retigabinu jako přídatné léčby parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní byly prováděny multicentrické randomizované dvojité zaslepené placebo kontrolované studie u celkem 1239 dospělých pacientů. Všichni pacienti, kteří byli zařazení do studie, měli záchvaty, které nebyly dostatečně kontrolované pomocí 1 až 3 společně podávaných antiepileptik, a více než 75 % všech pacientů užívalo ≥ 2 antiepileptika současně. Průměrná délka trvání epilepsie napříč všemi studiemi byla 22 let a medián výchozí frekvence záchvatů se pohyboval v rozmezí od 8 do 12 záchvatů za 28 dnů. Pacienti byli randomizováni do skupiny s placebem nebo retigabinem v dávce 600, 900 nebo 1200 mg/den (viz tabulka 1). V průběhu 8týdenní vstupní fáze museli pacienti prodělat ≥ 4 parciální záchvaty za 28 dní. Pacienti nemohli být bez záchvatu ≥ 21 dnů. Délka udržovací fáze byla 8 až 12 týdnů.

Primární cíle posuzující účinnost byly:

- procentuální změna celkové frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů od vstupu do fáze dvojitého zaslepení (kombinace fáze titrace a udržovací léčby) ve všech třech studiích;
- podíl respondérů (definovaný jako procento pacientů s $\geq 50\%$ snížením celkové frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů) od vstupu do udržovací fáze (pouze studie 301 a 302).

Retigabin byl účinný jako přídatná léčba dospělých s parciálními záchvaty ve třech klinických studiích (tabulka 1). Retigabin byl statisticky významně superiorní oproti placebu v dávkách 600 mg/den (jedna studie), 900 mg/den (dvě studie) a 1200 mg/den (dvě studie).

Studie nebyly navrženy tak, aby hodnotily specifické kombinace antiepileptik. Proto účinnost a bezpečnost retigabinu podávaného současně s dalšími antiepileptiky, která jsou užívána méně často jako základní léčba v klinických studiích (včetně levetiracetamu), nebyla zatím definitivně prokázána.

Tabulka 1. Shrnutí změn celkové frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů a podílu respondérů (v procentech)

Studie (n=populace ve dvojité zaslepené fázi, n=populace v udržovací fázi)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/den	900 mg/den	1 200 mg/den
Studie 205 (n=396; n=303)				
Změna celkové frekvence parciálních záchvatů (medián) (v %)	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Podíl respondérů (sekundární cílový parametr)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305; n=256)				
Změna celkové frekvence parciálních záchvatů (medián) (v %)	-18 %	~	~	-44 %*
Podíl respondérů	23 %	~	~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Změna celkové frekvence parciálních záchvatů (medián) (v %)	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Podíl respondérů	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statisticky významný, $p \leq 0,05$

~ Dávka nebyla posuzována

V otevřených prodlouženích výše zmíněných tří placebem kontrolovaných studiích přetrvávala účinnost po celou dobu sledování trvající nejméně 12 měsíců (365 pacientů).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Trobalt u pediatrických pacientů ve věku 0 až (méně než) 2 roky se syndromem Lennox-Gastaut (informace o podávání u pediatrické populace viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Trobalt u pediatrických pacientů ve věku 2 roky až (méně než) 18 let se syndromem Lennox-Gastaut a u pediatrických pacientů ve věku 0 až (méně než) 18 let s parciálními záchvaty (informace o podávání u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání jednotlivé opakované perorální dávky je retigabin rychle absorbován s mediánem hodnot $t_{\max}$ obecně mezi 0,5 a 2 hodinami. Absolutní biologická dostupnost retigabinu po perorálním podání odpovídá přibližně 60 % absolutní biologické dostupnosti po podání jednotlivé intravenózní dávky.

Podání retigabinu spolu s tučným jídlem nevedlo k žádným změnám celkového rozsahu absorpce retigabinu, ale jídlo snížilo variabilitu $C_{\max}$ (23 %) mezi subjekty ve srovnání se stavem nalačno (41 %) a vedlo ke zvýšení $C_{\max}$ (38 %). Neočekává se, že by účinek jídla na $C_{\max}$ za obvyklých klinických podmínek byl klinicky významný. Proto lze přípravek Trobalt užívat s jídlem nebo nalačno.

Distribuce

Při koncentracích 0,1 až 2 $\mu\text{g/ml}$ je retigabin přibližně z 80 % vázán na plazmatické bílkoviny. Distribuční objem retigabinu v rovnovážném stavu po intravenózním podání je 2 až 3 l/kg.

Biologická transformace

Retigabin je u člověka extensivně metabolizován. Podstatná část dávky retigabinu je přeměněna na inaktivní N-glukuronidy. Retigabin je rovněž metabolizován na N-acetyl metabolit (NAMR), který je rovněž následně glukuronizován. NAMR má antiepileptickou aktivitu, ale v modelech epileptických záchvatů u zvířat je méně účinný než retigabin.

Nejsou důkazy o jaterním oxidativním metabolismu retigabinu ani NAMR enzymy cytochromu P450. Proto je nepravděpodobné, že by společné podávání s inhibitory nebo induktory enzymů cytochromu P450 ovlivnilo farmakokinetiku retigabinu nebo NAMR.

Studie *in vitro* používající lidské jaterní mikrozomy prokázaly malý nebo žádný potenciál retigabinu inhibovat hlavní izoenzymy cytochromu P450 (včetně CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4/5). Retigabin a NAMR navíc neindukovaly CYP1A2 ani CYP3A4/5 v primárních hepatocytech u člověka. Proto je nepravděpodobné, že by retigabin ovlivňoval farmakokinetiku substrátů hlavních izoenzymů cytochromu P450 prostřednictvím inhibičních nebo indukčních mechanismů.

Eliminace

Eliminace retigabinu probíhá prostřednictvím kombinace jaterního metabolismu a renální exkrece. Celkem přibližně 84 % dávky se objevuje v moči, včetně N-acetyl metabolitu (18 %), N-glukuronidů původní léčivé látky a N-acetyl metabolitu (24 %), nebo původní léčivé látky (36 %). Pouze 14 % retigabinu se vyloučí stolicí. Plazmatický poločas retigabinu je přibližně 3 až 10 hodin. Celková clearance retigabinu z plazmy po intravenózním podání je typicky 0,4 až 0,6 l/h/kg.

Linearita

Farmakokinetika retigabinu je převážně lineární v rozmezí jednotlivých dávek od 25 do 600 mg u zdravých dobrovolníků a až do 1200 mg denně u pacientů s epilepsií, bez žádné neočekávané kumulace po opakovaném podávání.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha renálních funkcí

Ve studii s jednotlivou dávkou byla AUC retigabinu zvýšena přibližně o 30 % u dobrovolníků s mírnou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) a přibližně o 100 % u dobrovolníků se středně těžkou až těžkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu < 50 ml/min), v porovnání se zdravými dobrovolníky. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou renálních funkcí se doporučuje dávky přípravku Trobalt upravit, ale u pacientů s mírnou poruchou renálních funkcí se žádná úprava dávky přípravku Trobalt nedoporučuje (viz bod 4.2).

Ve studii s jednotlivou dávkou u zdravých dobrovolníků a subjektů s terminálním stadiem renálního onemocnění byla AUC retigabinu zvýšena o přibližně 100 % u subjektů s terminálním stadiem renálního onemocnění ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Ve druhé studii s jednotlivou dávkou u subjektů s terminálním stadiem renálního onemocnění, kteří podstupovali chronickou hemodialýzu (n = 8), vedlo zahájení dialýzy přibližně 4 hodiny po jednotlivé dávce retigabinu (100 mg) ke snížení mediánu plazmatických koncentrací retigabinu o 52 % od počátku do konce dialýzy. Procento poklesu plazmatické koncentrace v průběhu dialýzy se pohybovalo od 34 % do 60 % s výjimkou jednoho subjektu, u kterého došlo k 17% snížení.

Porucha jaterních funkcí

Ve studii s jednotlivou dávkou nebyly u dobrovolníků s mírnou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre 5 až 6) prokázány žádné klinicky významné účinky na AUC retigabinu. AUC retigabinu byla zvýšena o přibližně 50 % u dobrovolníků se středně těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre 7 až 9) a o přibližně 100 % u dobrovolníků s těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre > 9), ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Úprava dávky přípravku Trobalt se doporučuje u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou jaterních funkcí (viz bod 4.2).

Tělesná hmotnost

Ve farmakokinetické analýze populací vzrůstala clearance retigabinu se zvyšujícím se tělesným povrchem. Zvýšení však nebylo považováno za klinicky významné a vzhledem k tomu, že se retigabin titruje podle odpovědi a snášenlivosti jednotlivého pacienta, není nutná úprava dávkování s ohledem na tělesnou hmotnost.

Starší pacienti (65 let a starší)

Ve studii s jednotlivou dávkou byl retigabin vylučován pomaleji u zdravých starších dobrovolníků (66 až 82 let) v porovnání se zdravými mladými dospělými dobrovolníky, což vedlo k vyšší AUC (přibližně o 40-50 %) a delšímu eliminačnímu poločasu (o 30 %) (viz bod 4.2).

Pohlaví

Výsledky studie s jednotlivou dávkou prokázaly, že u mladých dospělých dobrovolníků bylo C_{max} retigabinu přibližně o 65 % vyšší u žen než u mužů. U starších dobrovolníků (66 až 82 let) bylo C_{max} retigabinu přibližně o 75 % vyšší u žen v porovnání s muži. Pokud bylo C_{max} korigováno podle tělesné hmotnosti, jeho hodnoty byly přibližně o 30 % vyšší u mladých žen než u mužů a o 40 % vyšší u starších žen v porovnání s muži. V clearance korigované podle tělesné hmotnosti však nebyl mezi pohlavími zásadní rozdíl. Protože se retigabin titruje podle odpovědi a snášenlivosti jednotlivého pacienta, není nutná úprava dávky s ohledem na pohlaví.

Rasy

Post-hoc analýza mnoha studií se zdravými dobrovolníky prokázala 20 % snížení clearance retigabinu u zdravých černošských dobrovolníků v porovnání se zdravými dobrovolníky bílé rasy. Tento účinek se však nepovažuje za klinicky významný a proto se úprava dávky přípravku Trobalt nedoporučuje.

Pediatrická populace

Farmakokinetika retigabinu u dětí do 12 let nebyla dosud hodnocena.

Otevřená, vícedávková studie farmakokinetiky, bezpečnosti a snášenlivosti na pěti subjektech ve věku od 12 let do 18 let s parciálními záchvaty ukázala, že farmakokinetika retigabinu u dospívajících je shodná s farmakokinetikou retigabinu u dospělých.

Nicméně, účinnost a bezpečnost retigabinu nebyla u dospívajících stanovena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Maximální dávky ve studiích toxicity po opakovaném podávání byly limitovány příliš výraznými farmakologickými účinky retigabinu (včetně ataxie, hypokineze a třesu). Při hladinách, při kterých nebyly pozorovány účinky, byla v těchto studiích expozice u zvířat obecně nižší než expozice, které se dosahuje u člověka při podávání doporučených klinických dávek.

Ve studiích se psy byla pozorována distenze žlučníku, ale nebyla u nich prokázána cholestáza ani jiné známky poruchy funkce žlučníku a objem vylučované žluči byl nezměněný. Distenze žlučníku u psů vedla k fokální kompresi jater. Klinicky nebyly pozorovány žádné známky poruchy funkce žlučníku.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií genotoxicity nebo hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční toxicita

Retigabin nemá žádné účinky na fertilitu ani reprodukci.

U potkanů procházel retigabin a/nebo jeho metabolity placentou, což vedlo k podobným tkáňovým koncentracím u matky i plodu.

Po podání retigabinu březím samicím v průběhu organogeneze nebyly prokázány žádné známky teratogenicity. Ve studii peri a postnatálního vývoje u potkanů bylo podávání retigabinu během březosti spojeno se zvýšením perinatální mortality mláďat. Docházelo zde navíc ke zpoždění vývoje sluchové úlekové reakce. Tyto nálezy byly zřejmé při nižších hladinách expozice, než jsou hladiny dosahované při podávání klinicky doporučených dávek a byly doprovázeny maternální toxicitou (včetně ataxie, hypokineze, tremoru a snížení nárůstu tělesné hmotnosti). Maternální toxicita zabráňovala vyššímu dávkování u samic a tudíž i odvození bezpečného rozsahu dávek s ohledem na léčbu člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelosy
Hypromelosa
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulóza.

Potahová vrstva

50 mg tablety:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Mastek (E553b)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Karmín (E120)
Sójový lecithin
Xanthanová klovatina.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Drah obalu a obsah balení

50 mg tablety:

Neprůhledné PVC-PVDC-Al blistry. Balení obsahuje 21 nebo 84 potahovaných tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)
EU/1/11/681/001, EU/1/11/681/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE
Datum první registrace: 28. března 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 14. ledna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trobalt 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje retigabinum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Zelené kulaté potahované tablety o velikosti 7,1 mm, označené „RTG 100“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Trobalt je indikován jako přídatná léčba farmakoresistentních parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u pacientů s epilepsií ve věku 18 let a starších. Je indikován v případech, kdy se jiná vhodná kombinovaná léčba ukázala jako nedostačující nebo nebyla dobře tolerována.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Trobalt je nutné titrovat podle individuální odpovědi pacienta, aby se dosáhlo co nejlepší rovnováhy mezi účinností a snášenlivostí.

Maximální celková denní úvodní dávka je 300 mg (100 mg třikrát denně). Poté se celková denní dávka postupně zvyšuje o maximálně 150 mg každý týden, podle odpovědi a snášenlivosti jednotlivého pacienta. Předpokládá se, že se účinná udržovací dávka bude pohybovat mezi 600 mg/den a 1200 mg/den.

Maximální celková udržovací dávka je 1200 mg/den. Bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 1200 mg/den nebyla stanovena.

Pokud pacient vynechá jednu nebo více dávek, doporučuje se, aby si jednotlivou dávku vzal co nejdříve poté, co si to uvědomí.

Po užití vynechané dávky je třeba ponechat alespoň 3 hodiny před užitím následující dávky a poté se již postupuje dále podle původního dávkovacího schématu.

Při vysazování přípravku Trobalt je nutné dávky snižovat postupně v průběhu nejméně 3 týdnů (viz bod 4.4).

Starší pacienti (ve věku 65 let a starší)

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti retigabinu u pacientů ve věku 65 let a starších. U starších pacientů se doporučuje snížit úvodní i udržovací dávky přípravku Trobalt. Celková denní úvodní dávka je 150 mg/den a během období titrace je třeba celkovou denní

dávku zvyšovat maximálně o 150 mg každý týden, podle odpovědi a snášenlivosti u jednotlivého pacienta. Nedoporučuje se podávat dávky vyšší než 900 mg/den (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha renálních funkcí

Retigabin a jeho metabolity jsou vylučovány převážně renální exkrecí.

U pacientů s mírnou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) není nutná žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu < 50 ml/min) se doporučuje 50% snížení úvodní i udržovací dávky přípravku Trobalt (viz bod 5.2). Celková denní úvodní dávka je 150 mg a během období titrace se doporučuje, aby se dávka zvyšovala o 50 mg každý týden až do maximální celkové dávky 600 mg/den.

Porucha jaterních funkcí

U pacientů s mírnou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre 5 až 6) není nutná žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre ≥ 7) je doporučeno 50% snížení úvodní i udržovací dávky přípravku Trobalt (viz bod 5.2). Celková denní úvodní dávka je 150 mg a během období titrace se doporučuje dávku zvyšovat o 50 mg každý týden až do maximální celkové dávky 600 mg/den.

U pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin podstupujících hemodialýzu je třeba v den dialýzy jako obvykle užít tři denní dávky. Kromě toho se doporučuje přidat jednu dodatečnou dávku ihned po hemodialýze. Dojde-li k záchvatu ke konci dialýzy, může být zvážena další dodatečná dávka na počátku následných dialýz.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost retigabinu u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena (viz bod 5.2). Současné dostupné farmakokinetické údaje jsou popsány v bodě 5.2, nemohou být ale dána žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek Trobalt je určen k perorálnímu podání. Tablety je nutné užívat ve třech dílčích dávkách každý den. Tablety je třeba spolknout celé, nesmí se kousat, drtit ani dělit.

Přípravek Trobalt lze užívat s jídlem i nebo nalačno (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oční poruchy

V dlouhodobých klinických studiích s retigabinem byly hlášeny změny pigmentace (diskolorace) oční tkáně včetně sítnice, které se někdy, ale ne vždy, vyskytly současně se změnou pigmentace kůže, rtů nebo nehtů (viz odstavec níže a bod 4.8). U některých jedinců byla hlášena reverzibilita pigmentace

sítnice po vysazení retigabinu. Dlouhodobá prognóza těchto nálezů není v současné době známa, ale některá hlášení byla spojena se zhoršením zraku.

Navíc byla též identifikována zvláštní forma makulopatie s viteliformním charakterem léze (viz bod 4.8), ve většině případů diagnostikovaná pomocí optické koherentní tomografie (OCT). Rychlost progresu viteliformní makulopatie a jejího dopadu na retinální a makulární funkce a na zrak je nejasná. Byly hlášeny abnormality vizu (zúžení zorného pole, ztráta senzitivity centrální části sítnice a snížená ostrost zraku).

Všichni pacienti by se měli podrobit podrobným oftalmologickým vyšetřením na začátku léčby a dále alespoň jednou za 6 měsíců, která by měla zahrnovat vyšetření ostrosti zraku, vyšetření šterbinovou lampou, vyšetření očního pozadí v mydriáze s pořízením fotografie a makulární OCT.

Pokud jsou zaznamenány změny pigmentace retiny, viteliformní makulopatie nebo změny vidění, léčba Trobaltem by měla pokračovat pouze po pečlivém přehodnocení přínosů léčby a rizik. Pokud se v léčbě pokračuje, pacienti by měli být blíže sledováni.

Kožní poruchy

Byly hlášeny změny pigmentace (diskolorace) kůže, rtů nebo nehtů v dlouhodobých klinických studiích s retigabinem, které se někdy, ale ne vždy, vyskytly současně se změnou pigmentace oční tkáně (viz odstavec výše a bod 4.8). U pacientů, u kterých se objeví tyto změny, by léčba Trobaltem měla pokračovat jedině po pečlivém přehodnocení přínosu léčby a rizik.

Retence moči

Retence moči, dysurie a obtížný start močení byly hlášeny v kontrolovaných klinických studiích s retigabinem obvykle během prvních 8 týdnů léčby (viz bod 4.8). Přípravek Trobalt je nutné u pacientů s rizikem retence moči podávat s opatrností a doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možném riziku těchto nežádoucích účinků.

QT interval

Studie vedení vzruchu v srdečním svalu u zdravých subjektů ukázala, že retigabin titrovaný na dávku 1200 mg/den vedl k prodloužení QT intervalu. Do 3 hodin po podání dávky bylo pozorováno průměrné prodloužení individuálně korigovaného QT intervalu (QTcI, Individual Corrected QT interval) o až 6,7 ms (horní hranice 95 % jednostranného CI 12,6 ms). Pokud je přípravek Trobalt předepisován spolu s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, je třeba postupovat s opatrností. Se stejnou opatrností je nutno postupovat při předepisování přípravku Trobalt pacientům, u kterých bylo diagnostikováno prodloužení QT intervalu, pacientům s městnavým srdečním selháním, ventrikulární hypertrofií, hypokalémií nebo hypomagnezémií a při zahájení léčby u pacientů ve věku 65 let a starších.

U těchto pacientů se doporučuje provést před zahájením léčby přípravkem Trobalt elektrokaardiografické vyšetření (EKG). Pacientům s korigovaným QT intervalem >440 ms před zahájením léčby je pak třeba provést EKG vyšetření po dosažení udržovací dávky.

Psychiatrické poruchy

V kontrolovaných klinických studiích s retigabinem byly hlášeny stavy zmatenosti, psychotické poruchy a halucinace (viz bod 4.8). Tyto účinky se obvykle objevovaly v průběhu prvních 8 týdnů léčby a často vedly u těchto pacientů k ukončení léčby. Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možném riziku těchto nežádoucích účinků.

Riziko sebevraždy

Sebevražedné myšlenky a chování byly hlášeny u pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích. Metaanalýza randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií s antiepileptiky rovněž prokázala malé zvýšení rizika sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšení rizika při podávání retigabinu.

Pacienty je proto třeba pečlivě sledovat, zda se u nich neobjeví známky sebevražedných myšlenek a chování, a popřípadě zvážit vhodnou léčbu. Pacienty (a jejich pečovatele) je nutné poučit, aby v případě, že se objeví náznaky sebevražedných myšlenek nebo chování, okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Starší pacienti (65 let a starší)

U starších pacientů může být zvýšené riziko nežádoucích účinků na centrální nervový systém, retence moči a fibrilace síní. Těmto pacientům je nutné podávat přípravek Trobalt s opatrností a doporučuje se zde snížit úvodní i udržovací dávku (viz body 4.2 a 5.2).

Křeče při vysazení

Přípravek Trobalt je nutné vysazovat postupně, aby se minimalizovalo riziko relapsu záchvatů (rebound záchvaty). Dávku přípravku Trobalt se doporučuje snižovat v průběhu alespoň 3 týdnů, pokud z důvodu bezpečnosti není nutné přípravek vysadit okamžitě (viz bod 4.2).

Výsledky laboratorních vyšetření

Bylo prokázáno, že retigabin interferuje s klinickými laboratorními testy ke stanovení bilirubinu v séru i v moči, což může vést k falešně zvýšeným hodnotám.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Další antiepileptika

Údaje *in vitro* ukázaly nízký potenciál pro vzájemné interakce s dalšími antiepileptiky (viz bod 5.2). Potenciál pro lékové interakce byl proto hodnocen na základě souhrnné analýzy napříč klinickými studiemi. I když taková analýza není považována za tak vypovídající, jako vlastní studie lékových interakcí, její výsledky dokládají údaje *in vitro*.

Na základě těchto souhrnných údajů bylo prokázáno, že podání retigabinu nemělo klinicky významné účinky na údolní (trough) plazmatické koncentrace následujících antiepileptik:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, pregabalin, topiramát, valproát, zonisamid.

Kromě toho souhrnné údaje ukázaly, že podávání následujících antiepileptik nemělo žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku retigabinu:

- lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, topiramát, valproát.

Tato analýza rovněž neprokázala žádný klinicky významný vliv induktorů (fenytoin, karbamazepin a fenobarbital) na clearance retigabinu.

Údaje v ustáleném stavu získané od omezeného počtu pacientů z menších studií fáze II však ukázaly, že:

- fenytoin může snižovat systémovou expozici retigabinu o 35 %;
- karbamazepin může snižovat systémovou expozici retigabinu o 33 %.

Interakce s digoxinem

Údaje z jedné studie *in vitro* prokázaly, že N-acetyl metabolit retigabinu (NAMR) inhiboval glykoproteinem P zprostředkovaný transport digoxinu, přičemž tento inhibiční účinek byl závislý na koncentraci.

Podle studie provedené u zdravých dobrovolníků způsobují terapeutické dávky retigabinu (600 – 1200 mg/den) malé (8 – 18 %) zvýšení AUC digoxinu po podání jedné perorální dávky digoxinu. Zdá se, že toto zvýšení není závislé na dávce retigabinu a není považováno za klinicky významné. V C_{max} digoxinu nedošlo k významné změně. Úprava dávky digoxinu není nutná.

Interakce s anestetiky

Přípravek Trobalt může prodlužovat trvání anestezie indukované některými anestetiky (např. sodnou solí thiopentalu, viz bod 5.1).

Interakce s alkoholem

Společné podávání etanolu (1,0 g/kg) s retigabinem (200 mg) vedlo u zdravých dobrovolníků ke zvýšení výskytu rozmazaného vidění. Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možných nežádoucích účincích na jejich zrak, pokud užívají přípravek Trobalt spolu s alkoholem.

Perorální antikoncepce

Při dávkách retigabinu až do 750 mg/den nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv retigabinu na farmakokinetiku estrogenové (ethinylestradiol) ani progesteronové (norethisteron) složky perorální antikoncepce. Nízké dávky kombinované perorální antikoncepce navíc neměly žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku retigabinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko související s podáváním antiepileptik obecně

Všechny ženy ve fertilním věku by měly být poučeny odborným lékařem. Nutnost podávání antiepileptik je třeba znovu zhodnotit, pokud žena plánuje těhotenství. U žen, které jsou léčeny pro epilepsii, je nutné se vyvarovat náhlého vysazení antiepileptik, protože to by mohlo vést k relapsu záchvatů, což by mohlo mít závažné následky pro ženu i pro nenarozené dítě.

Riziko vrozených malformací je u dětí matek léčených antiepileptiky 2-3násobně vyšší v porovnání s incidencí očekávanou v běžné populaci, která je přibližně 3 %. Nejčastěji hlášenými defekty jsou rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekty neurální trubice. Léčba více antiepileptiky je spojena s vyšším rizikem kongenitálních malformací než monoterapie, a proto je třeba monoterapii použít všude tam, kde je to možné.

Riziko související s přípravkem Trobalt

O podávání retigabinu těhotným ženám nejsou k dispozici dostatečné údaje. Studie na zvířatech nejsou dostatečné s ohledem na reprodukční toxicitu, protože plazmatické hladiny, kterých bylo dosaženo v těchto studiích, byly nižší než hladiny, kterých se dosahuje u člověka při podávání doporučených dávek (viz bod 5.3). Ve vývojových studiích u potkanů bylo u mláďat, jejichž matky byly léčeny retigabinem během březosti, zaznamenáno zpoždění ve vývoji sluchové úlekové reakce (viz bod 5.3). Klinický význam tohoto nálezu není znám.

Přípravek Trobalt se nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se retigabin vylučuje do mateřského mléka u člověka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování retigabinu a/nebo jeho metabolitů do mateřského mléka. Rozhodnutí o tom, zda pokračovat v kojení nebo zda ho přerušit, nebo zda pokračovat v léčbě přípravkem Trobalt nebo ji přerušit, je třeba provádět vždy po pečlivém zvážení prospěchu z kojení pro dítě a prospěchu z léčby přípravkem Trobalt pro ženu.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyly prokázány žádné účinky na fertilitu související s léčbou retigabinem. Plazmatické hladiny, kterých bylo v těchto studiích dosaženo, však byly nižší než hladiny, kterých se dosahuje u člověka při podávání doporučených dávek (viz bod 5.3).

Účinky retigabinu na fertilitu u člověka nebyly dosud stanoveny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V kontrolovaných klinických studiích, zvláště při titrování dávky, byly hlášeny nežádoucí účinky jako je závrať, somnolence, diplopie a rozmazané vidění (viz bod 4.8). Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možném riziku výskytu těchto nežádoucích účinků při zahájení léčby a při každém dalším kroku titrace dávky a aby byli rovněž poučeni, že nemají řídit dopravní prostředky ani obsluhovat stroje, dokud nezjistí, jak je přípravek Trobalt ovlivňuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Dle souhrnných údajů týkajících se bezpečnosti, které byly získány ze tří multicentrických randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studií, byly nežádoucí účinky obvykle mírné a střední intenzity a byly nejčastěji hlášeny v průběhu prvních 8 týdnů léčby. U závratí, somnolence, stavů zmatenosti, afázie, poruch koordinace, tremoru, poruch rovnováhy, poruch paměti, poruch chůze, rozmazaného vidění a zácpy byla prokázána zřejmá závislost na dávce přípravku.

Nežádoucí účinky, které podle hlášení vedly nejčastěji k přerušení léčby, byly závrať, somnolence, únava a stavy zmatenosti.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků byla klasifikována následujícím způsobem:

Velmi časté: $\geq 1/10$
Časté: $\geq 1/100$ až $<1/10$
Méně časté: $\geq 1/1\,000$ až $<1/100$
Vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$
Velmi vzácné: $<1/10\,000$.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu	
Psychiatrické poruchy		Stavy zmatenosti, psychotické poruchy, halucinace, dezorientace, úzkost	

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy nervového systému	Závrať, somnolence	Amnézie, afázie, poruchy koordinace, vertigo, parestezie, tremor, poruchy rovnováhy, poruchy paměti, dysfázie, dysartrie, poruchy pozornosti, poruchy chůze, myoklonus	Hypokineze
Poruchy oka	Změny pigmentace (diskolorace) oční tkáně včetně sítnice byly pozorovány po několika letech léčby. Některá z těchto hlášení byla spojena se zhoršením zraku.	Diplopie, rozmazané vidění, získaná viteliformní makulopatie	
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zácpa, dyspepsie, sucho v ústech	Dysfagie
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení hodnot jaterních testů	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Modro-šedá diskolorace nehtů, rtů a/nebo kůže byla pozorována obecně při vyšších dávkách a po několika letech léčby.		Kožní vyrážka, hyperhidróza
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie, opožděný start močení, hematurie, chromaturie	Retence moči, nefrolitiáza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Astenie, malátnost, periferní otok	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které souvisí s funkční poruchou močení, včetně retence moči, byly hlášeny u 5 % pacientů léčených retigabinem v souboru, u kterého byly získány souhrnné údaje týkající se bezpečnosti (viz bod 4.4). Většina těchto účinků se objevila v průběhu prvních 8 týdnů léčby a nebyla u nich zřejmá souvislost s dávkou.

V souboru souhrnných údajů pacientů léčených retigabinem byly hlášeny stavy zmatenosti u 9 % pacientů, halucinace u 2 % pacientů a psychotické poruchy u 1 % pacientů (viz bod 4.4). Většina nežádoucích účinků se objevila v prvních 8 týdnech léčby a zřejmá závislost na dávce byla pozorována pouze u stavů zmatenosti.

Údaje o nežádoucích účincích u subjektů z klinického hodnocení ukázaly, že míra výskytu diskolorací nehtů, rtů, kůže a/nebo sliznice na pacientůrok expozice je 3,6 %. Kumulativní výskyt těchto příhod v 1 roce, 2 letech, 3 letech, 4 letech a 5 letech působení je přibližně 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% a 16,7%, resp.

Přibližně 30-40 % subjektů klinického hodnocení, kteří byli léčeni retigabinem a podstoupili kožní

a/nebo oftalmologické vyšetření, měli nález diskolorace nehtů, rtů, kůže a/nebo sliznic a oční pigmentace mimo sítnici a přibližně 15-30 % subjektů klinického hodnocení, kteří byli léčeni retigabinem a podrobili se oftalmologickému vyšetření, měli nález pigmentací na sítnici. Kromě toho byly zjištěny případy získaného viteliformního typu makulopatie a to jak v klinických studiích, tak ve spontánních hlášení.

Údaje od starších pacientů naznačují, že u nich může častěji docházet k určitým nežádoucím účinkům na centrální nervový systém, včetně somnolence, amnézie, poruch koordinace, vertiga, tremoru, poruch rovnováhy, poruch paměti a poruch chůze.

Hlášení podezření na nežádoucí účinek

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Subjektivní a objektivní příznaky

S předávkováním retigabinem jsou pouze omezené zkušenosti.

V průběhu klinických studií byla hlášena předávkování retigabinem dávkami přesahujícími 2500 mg/den. Kromě nežádoucích účinků, které jsou pozorovány při terapeutických dávkách, zahrnovaly příznaky předávkování retigabinem agitovanost, agresivní chování a podrážděnost. Následky předávkování nebyly hlášeny.

Ve studii s dobrovolníky se u 2 subjektů v průběhu 3 hodin po podání jednotlivé dávky 900 mg retigabinu objevila srdeční arytmie (srdeční zástava a systolie nebo ventrikulární tachykardie). Tyto arytmie spontánně odezněly a oba dobrovolníci se uzdravili bez následků.

Léčba

Pokud dojde k předávkování, doporučuje se odpovídající podpůrná léčba podle klinických příznaků pacienta, včetně monitorování elektrokardiogramu (EKG). Další opatření se provádějí na základě doporučení příslušného národního toxikologického centra-Toxikologického informačního střediska.

Ukázalo se, že hemodialýza snižuje plazmatické koncentrace retigabinu a NAMR o přibližně 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX21

Mechanismus účinku

Draslíkové kanály jsou jedny z napětově řízených iontových kanálů, které se nacházejí v neuronech a jsou důležitými činiteli neuronální aktivity. Studie *in vitro* ukazují, že retigabin účinkuje primárně prostřednictvím otevření neuronálních draslíkových kanálů (KCNQ2 [Kv7.2] a KCNQ3 [Kv7.3]). Tím stabilizuje klidový membránový potenciál a kontroluje podprahovou elektrickou excitabilitu neuronů, čímž předchází vzniku epileptiformních výbojů akčních potenciálů. Mutace v KCNQ kanálech tvoří základ několika dědičných poruch u člověka, včetně epilepsie (KCNQ2 a 3). Mechanismus účinku retigabinu na draslíkové kanály byl velmi dobře zdokumentován, další mechanismy, pomocí kterých se může uplatňovat antiepileptický účinek retigabinu, však nebyly dosud plně objasněny.

V řadě modelů epileptických záchvatů zvyšoval retigabin práh pro spouštění epileptických záchvatů vyvolaných maximálními elektrošoky, pentylenetrazolem, pikrotoxinem a N-methyl-D-aspartátem (NMDA). Retigabin rovněž vykazoval inhibiční vlastnosti v mnoha modelech rozněcování (kindling model), např. při plně vybuzeném stavu (fully kindled state) a v některých případech v průběhu vývoje rozněcování (kindling). Retigabin byl navíc účinný v prevenci záchvatů status epilepticus u hlodavců s epileptogenními lézemi indukovanými kobaltem a v inhibici tonických extenzorových záchvatů u geneticky vnímavých myší. Význam těchto modelů pro epilepsii u člověka však není znám.

Farmakodynamické účinky

U potkanů prodlužuje retigabin dobu spánku navozeného sodnou solí thiopentalu z přibližně 4 minut na 53 minut a propofolem navozenou dobu spánku z přibližně 8 minut na 12 minut. Na dobu spánku navozeného halotanem ani sodnou solí methohexitalu neměl žádný vliv. Retigabin může prodlužovat trvání anestezie navozené některými anestetiky (např. sodnou solí thiopentalu).

Klinická účinnost přídatné léčby retigabinem u parciálních záchvatů

Ke stanovení účinnosti retigabinu jako přídatné léčby parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní byly prováděny multicentrické randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studie u celkem 1239 dospělých pacientů. Všichni pacienti, kteří byli zařazeni do studie, měli záchvaty, které nebyly dostatečně kontrolované pomocí 1 až 3 společně podávaných antiepileptik, a více než 75 % všech pacientů užívalo ≥ 2 antiepileptika současně. Průměrná délka trvání epilepsie napříč všemi studiemi byla 22 let a medián výchozí frekvence záchvatů se pohyboval v rozmezí od 8 do 12 záchvatů za 28 dnů. Pacienti byli randomizováni do skupiny s placebem nebo retigabinem v dávce 600, 900 nebo 1200 mg/den (viz tabulka 1). V průběhu 8týdenní vstupní fáze museli pacienti prodělat ≥ 4 parciální záchvaty za 28 dní. Pacienti nemohli být bez záchvatu ≥ 21 dnů. Délka udržovací fáze byla 8 až 12 týdnů.

Primární cíle posuzující účinnost byly:

- procentuální změna celkové frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů od vstupu do fáze dvojitého zaslepení (kombinace fáze titrace a udržovací léčby), ve všech třech studiích;
- podíl respondérů (definovaný jako procento pacientů s $\geq 50\%$ snížením celkové frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů) od vstupu do udržovací fáze (pouze studie 301 a 302).

Retigabin byl účinný jako přídatná léčba dospělých s parciálními záchvaty ve třech klinických studiích (tabulka 1). Retigabin byl statisticky významně superiorní oproti placebu v dávkách 600 mg/den (jedna studie), 900 mg/den (dvě studie) a 1200 mg/den (dvě studie).

Studie nebyly navrženy tak, aby hodnotily specifické kombinace antiepileptik. Proto účinnost a bezpečnost retigabinu podávaného současně s dalšími antiepileptiky, která jsou užívána méně často jako základní léčba v klinických studiích (včetně levetiracetamu), nebyla zatím definitivně prokázána.

Tabulka 1: Shrnutí změn celkové frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů a podílu respondérů (v procentech)

Studie (n=populace ve dvojité zaslepené fázi, n=populace v udržovací fázi)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/den	900 mg/den	1 200 mg/den
Studie 205 (n=396; n=303)				
Změna celkové frekvence parciálních záchvatů (medián) (v %)	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Podíl respondérů (sekundární cílový parametr)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305; n=256)				
Změna celkové frekvence parciálních záchvatů (medián) (v %)	-18 %	~	~	-44 %*
Podíl respondérů	23 %	~	~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Změna celkové frekvence parciálních záchvatů (medián) (v %)	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Podíl respondérů	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statisticky významný, $p \leq 0,05$

~ Dávka nebyla posuzována

V otevřených prodlouženích výše zmíněných tří placebem kontrolovaných studiích přetrvávala účinnost po celou dobu sledování trvající nejméně 12 měsíců (365 pacientů).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Trobalt u pediatrických pacientů ve věku 0 až (méně než) 2 roky se syndromem Lennox-Gastaut (informace o podávání u pediatrické populace viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Trobalt u pediatrických pacientů ve věku 2 roky až (méně než) 18 let se syndromem Lennox-Gastaut a u pediatrických pacientů ve věku 0 až (méně než) 18 let s parciálními záchvaty (informace o podávání u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání jednotlivé opakované perorální dávky je retigabin rychle absorbován s mediánem hodnot $t_{\max}$ obecně mezi 0,5 a 2 hodinami. Absolutní biologická dostupnost retigabinu po perorálním podání odpovídá přibližně 60 % absolutní biologické dostupnosti po podání jednotlivé intravenózní dávky.

Podání retigabinu spolu s tučným jídlem nevedlo k žádným změnám celkového rozsahu absorpce retigabinu, ale jídlo snížilo variabilitu $C_{\max}$ (23 %) mezi subjekty ve srovnání se stavem nalačno (41 %) a vedlo ke zvýšení $C_{\max}$ (38 %). Neočekává se, že by účinek jídla na $C_{\max}$ za obvyklých klinických podmínek byl klinicky významný. Proto lze přípravek Trobalt užívat s jídlem nebo nalačno.

Distribuce

Při koncentracích 0,1 až 2 $\mu\text{g/ml}$ je retigabin přibližně z 80 % vázán na plazmatické bílkoviny. Distribuční objem retigabinu v rovnovážném stavu po intravenózním podání je 2 až 3 l/kg.

Biologická transformace

Retigabin je u člověka extensivně metabolizován. Podstatná část dávky retigabinu je přeměněna na inaktivní N-glukuronidy. Retigabin je rovněž metabolizován na N-acetyl metabolit (NAMR), který je rovněž následně glukuronizován. NAMR má antiepileptickou aktivitu, ale v modelech epileptických záchvatů u zvířat je méně účinný než retigabin.

Nejsou důkazy o jaterním oxidativním metabolismu retigabinu ani NAMR enzymy cytochromu P450. Proto je nepravděpodobné, že by společné podávání s inhibitory nebo induktory enzymů cytochromu P450 ovlivnilo farmakokinetiku retigabinu nebo NAMR.

Studie *in vitro* používající lidské jaterní mikrozomy prokázaly malý nebo žádný potenciál retigabinu inhibovat hlavní izoenzymy cytochromu P450 (včetně CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4/5). Retigabin a NAMR navíc neindukovaly CYP1A2 ani CYP3A4/5 v primárních hepatocytech u člověka. Proto je nepravděpodobné, že by retigabin ovlivňoval farmakokinetiku substrátů hlavních izoenzymů cytochromu P450 prostřednictvím inhibičních nebo indukčních mechanismů.

Eliminace

Eliminace retigabinu probíhá prostřednictvím kombinace jaterního metabolismu a renální exkrece. Celkem přibližně 84 % dávky se objevuje v moči, včetně N-acetyl metabolitu (18 %), N-glukuronidů původní léčivé látky a N-acetyl metabolitu (24 %), nebo původní léčivé látky (36 %). Pouze 14 % retigabinu se vyloučí stolicí. Plazmatický poločas retigabinu je přibližně 6 až 10 hodin. Celková clearance retigabinu z plazmy po intravenózním podání je typicky 0,4 až 0,6 l/h/kg.

Linearita

Farmakokinetika retigabinu je převážně lineární v rozmezí jednotlivých dávek od 25 do 600 mg u zdravých dobrovolníků a až do 1200 mg denně u pacientů s epilepsií, bez žádné neočekávané kumulace po opakovaném podávání.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha renálních funkcí

Ve studii s jednotlivou dávkou byla AUC retigabinu zvýšena přibližně o 30 % u dobrovolníků s mírnou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) a přibližně o 100 % u dobrovolníků se středně těžkou až těžkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu < 50 ml/min), v porovnání se zdravými dobrovolníky. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou renálních funkcí se doporučuje dávky přípravku Trobalt upravit, ale u pacientů s mírnou poruchou renálních funkcí se žádná úprava dávky přípravku Trobalt nedoporučuje (viz bod 4.2).

Ve studii s jednotlivou dávkou u zdravých dobrovolníků a subjektů s terminálním stadiem renálního onemocnění byla AUC retigabinu zvýšena o přibližně 100 % u subjektů s terminálním stadiem renálního onemocnění ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Ve druhé studii s jednotlivou dávkou u subjektů s terminálním stadiem renálního onemocnění, kteří podstupovali chronickou hemodialýzu (n = 8), vedlo zahájení dialýzy přibližně 4 hodiny po jednotlivé dávce retigabinu (100 mg) ke snížení mediánu plazmatických koncentrací retigabinu o 52 % od počátku do konce dialýzy. Procento poklesu plazmatické koncentrace v průběhu dialýzy se pohybovalo od 34 % do 60 % s výjimkou jednoho subjektu, u kterého došlo k 17% snížení.

Porucha jaterních funkcí

Ve studii s jednotlivou dávkou nebyly u dobrovolníků s mírnou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre 5 až 6) prokázány žádné klinicky významné účinky na AUC retigabinu. AUC retigabinu byla zvýšena o přibližně 50 % u dobrovolníků se středně těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre 7 až 9) a o přibližně 100 % u dobrovolníků s těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre > 9), ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Úprava dávky přípravku Trobalt se doporučuje u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou jaterních funkcí (viz bod 4.2).

Tělesná hmotnost

Ve farmakokinetické analýze populací vzrůstala clearance retigabinu se zvyšujícím se tělesným povrchem. Zvýšení však nebylo považováno za klinicky významné a vzhledem k tomu, že se retigabin titruje podle odpovědi a snášenlivosti jednotlivého pacienta, není nutná úprava dávkování s ohledem na tělesnou hmotnost.

Starší pacienti (65 let a starší)

Ve studii s jednotlivou dávkou byl retigabin vylučován pomaleji u zdravých starších dobrovolníků (66 až 82 let) v porovnání se zdravými mladými dospělými dobrovolníky, což vedlo k vyšší AUC (přibližně o 40-50 %) a delšímu eliminačnímu poločasu (o 30 %) (viz bod 4.2).

Pohlaví

Výsledky studie s jednotlivou dávkou prokázaly, že u mladých dospělých dobrovolníků bylo C_{max} retigabinu přibližně o 65 % vyšší u žen než u mužů. U starších dobrovolníků (66 až 82 let) bylo C_{max} retigabinu přibližně o 75 % vyšší u žen v porovnání s muži. Pokud bylo C_{max} korigováno podle tělesné hmotnosti, jeho hodnoty byly přibližně o 30 % vyšší u mladých žen než u mužů a o 40 % vyšší u starších žen v porovnání s muži. V clearance korigované podle tělesné hmotnosti však nebyl mezi pohlavími zásadní rozdíl. Protože se retigabin titruje podle odpovědi a snášenlivosti jednotlivého pacienta, není nutná úprava dávky s ohledem na pohlaví.

Rasy

Post-hoc analýza mnoha studií se zdravými dobrovolníky prokázala 20 % snížení clearance retigabinu u zdravých černošských dobrovolníků v porovnání se zdravými dobrovolníky bílé rasy. Tento účinek se však nepovažuje za klinicky významný a proto se úprava dávky přípravku Trobalt nedoporučuje.

Pediatrická populace

Farmakokinetika retigabinu u dětí do 12 let nebyla dosud hodnocena.

Otevřená, vícedávková studie farmakokinetiky, bezpečnosti a snášenlivosti na pěti subjektech ve věku od 12 let do 18 let s parciálními záchvaty ukázala, že farmakokinetika retigabinu u dospívajících je shodná s farmakokinetikou retigabinu u dospělých.

Nicméně, účinnost a bezpečnost retigabinu nebyla u dospívajících stanovena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Maximální dávky ve studiích toxicity po opakovaném podávání byly limitovány příliš výraznými farmakologickými účinky retigabinu (včetně ataxie, hypokineze a třesu). Při hladinách, při kterých nebyly pozorovány účinky, byla v těchto studiích expozice u zvířat obecně nižší než expozice, které se dosahuje u člověka při podávání doporučených klinických dávek.

Ve studiích se psy byly pozorovány distenze žlučníku, ale nebyla u nich prokázána cholestáza ani jiné známky poruchy funkce žlučníku a objem vylučované žluči byl nezměněn. Distenze žlučníku u psů vedla k lokální kompresi jater. Klinicky nebyly pozorovány žádné známky poruchy funkce žlučníku.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií genotoxicity nebo hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční toxicita

Retigabin nemá žádné účinky na fertilitu ani reprodukci.

U potkanů procházel retigabin a/nebo jeho metabolity placentou, což vedlo k podobným tkáňovým koncentracím u matky i plodu.

Po podání retigabinu březím samicím v průběhu organogeneze nebyly prokázány žádné známky teratogenicity. Ve studii peri a postnatálního vývoje u potkanů bylo podávání retigabinu během březosti spojeno se zvýšením perinatální mortality mláďat. Docházelo zde navíc ke zpoždování

vývoje sluchové úlekové reakce. Tyto nálezy byly zřejmé při nižších hladinách expozice, než jsou hladiny dosahované při podávání klinicky doporučených dávek a byly doprovázeny maternální toxicitou (včetně ataxie, hypokineze, tremoru a snížení nárůstu tělesné hmotnosti). Maternální toxicita zabráňovala vyššímu dávkování u samic a tudíž i odvození bezpečného rozsahu dávek s ohledem na léčbu člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelosy
Hypromelosa
Magnesium-stearát
Mikrokrytalická celulóza.

Potahová vrstva

100 mg tablety:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Mastek (E553b)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Žlutý oxid železitý (E172)
Sójový lecithin Xanthanová klovatina.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

100 mg tablety.

Neprůhledné PVC-PVDC-Al blistry. Balení obsahuje 21 nebo 84 potahovaných tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)
EU/1/11/681/004, EU/1/11/681/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. března 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 14. ledna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trobalt 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje retigabinum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Žluté podlouhlé potahované tablety o velikosti 7.1 mm x 14 mm, označené „RTG-200“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Trobalt je indikován jako přídatná léčba farmakorezistentních parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u pacientů s epilepsi ve věku 18 let a starších. Je indikován v případech, kdy se jiná vhodná kombinovaná léčba ukázala jako nedostačující nebo nebyla dobře tolerována.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Trobalt je nutné titrovat podle individuální odpovědi pacienta, aby se dosáhlo co nejlepší rovnováhy mezi účinností a snášenlivostí.

Maximální celková denní úvodní dávka je 300 mg (100 mg třikrát denně). Poté se celková denní dávka postupně zvyšuje o maximálně 150 mg každý týden, podle odpovědi a snášenlivosti jednotlivého pacienta. Předpokládá se, že se účinná udržovací dávka bude pohybovat mezi 600 mg/den a 1200 mg/den.

Maximální celková udržovací dávka je 1200 mg/den. Bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 1200 mg/den nebyla stanovena.

Pokud pacient vynechá jednu nebo více dávek, doporučuje se, aby si jednotlivou dávku vzal co nejdříve poté, co si to uvědomí.

Po užití vynechané dávky je třeba ponechat alespoň 3 hodiny před užitím následující dávky a poté se již postupuje dále podle původního dávkovacího schématu.

Při vysazování přípravku Trobalt je nutné dávky snižovat postupně v průběhu nejméně 3 týdnů (viz bod 4.4).

Starší pacienti (ve věku 65 let a starší)

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti retigabinu u pacientů ve věku 65 let a starších. U starších pacientů se doporučuje snížit úvodní i udržovací dávky přípravku Trobalt. Celková denní úvodní dávka je 150 mg/den a během období titrace je třeba celkovou denní

dávku zvyšovat maximálně o 150 mg každý týden, podle odpovědi a snášenlivosti u jednotlivého pacienta. Nedoporučuje se podávat dávky vyšší než 900 mg/den (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha renálních funkcí

Retigabin a jeho metabolity jsou vylučovány převážně renální exkrecí.

U pacientů s mírnou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) není nutná žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu < 50 ml/min) se doporučuje 50% snížení úvodní i udržovací dávky přípravku Trobalt (viz bod 5.2). Celková denní úvodní dávka je 150 mg a během období titrace se doporučuje, aby se dávka zvyšovala o 50 mg každý týden až do maximální celkové dávky 600 mg/den.

U pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin podstupujících hemodialýzu je třeba v den dialýzy jako obvykle užít tři denní dávky. Kromě toho se doporučuje přidat jednu dodatečnou dávku ihned po hemodialýze. Dojde-li k záchvatu ke konci dialýzy, může být zvážena další dodatečná dávka na počátku následných dialýz.

Porucha jaterních funkcí

U pacientů s mírnou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre 5 až 6) není nutná žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre ≥ 7) je doporučeno 50% snížení úvodní i udržovací dávky přípravku Trobalt (viz bod 5.2). Celková denní úvodní dávka je 150 mg a během období titrace se doporučuje dávku zvyšovat o 50 mg každý týden až do maximální celkové dávky 600 mg/den.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost retigabinu u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena (viz bod 5.2). Současné dostupné farmakokinetické údaje jsou popsány v bodě 5.2, nemohou být ale dána žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek Trobalt je určen k perorálnímu podání. Tablety je nutné užívat ve třech dílčích dávkách každý den. Tablety je třeba spolknout celé, nesmí se kousat, drtit ani dělit.

Přípravek Trobalt lze užívat s jídlem i nalačno (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oční poruchy

V dlouhodobých klinických studiích s retigabinem byly hlášeny změny pigmentace (diskolorace) oční tkáně včetně sítnice, které se někdy, ale ne vždy, vyskytly současně se změnou pigmentace kůže, rtů nebo nehtů (viz odstavec níže a bod 4.8). U některých jedinců byla hlášena reverzibilita pigmentace sítnice po vysazení retigabinu. Dlouhodobá prognóza těchto nálezů není v současné době známa, ale některá hlášení byla spojena se zhoršením zraku.

Navíc byla též identifikována zvláštní forma makulopatie s viteliformním charakterem léze (viz bod 4.8), ve většině případů diagnostikovaná pomocí optické koherentní tomografie (OCT). Rychlost progresu viteliformní makulopatie a jejího dopadu na retinální a makulární funkce a na zrak je nejasná. Byly hlášeny abnormality vizu (zúžení zorného pole, ztráta senzitivity centrální části sítnice a snížená ostrost zraku).

Všichni pacienti by se měli podrobit podrobným oftalmologickým vyšetřením na začátku léčby a dále alespoň jednou za 6 měsíců, která by měla zahrnovat vyšetření ostrosti zraku, vyšetření stěbinovou lampou, vyšetření očního pozadí v mydriáze s pořízením fotografie a makulární OCT. Pokud jsou zaznamenány změny pigmentace retiny, viteliformní makulopatie nebo změny vidění, léčba Trobaltem by měla pokračovat pouze po pečlivém přehodnocení přínosů léčby a rizik. Pokud se v léčbě pokračuje, pacienti by měli být blíže sledováni.

Kožní poruchy

Byly hlášeny změny pigmentace (diskolorace) kůže, rtů nebo nehtů v dlouhodobých klinických studiích s retigabinem, které se někdy, ale ne vždy, vyskytly současně se změnou pigmentace oční tkáně (viz odstavec výše a bod 4.8). U pacientů, u kterých se objeví tyto změny, by léčba Trobaltem měla pokračovat jedinečně po pečlivém přehodnocení přínosů léčby a rizik.

Retence moči

Retence moči, dysurie a obtížný start močení byly hlášeny v kontrolovaných klinických studiích s retigabinem obvykle během prvních 8 týdnů léčby (viz bod 4.8). Přípravek Trobalt je nutné u pacientů s rizikem retence moči podávat s opatrností a doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možném riziku těchto nežádoucích účinků.

QT interval

Studie vedení vzruchu v srdečním svalu u zdravých subjektů ukázala, že retigabin titrovaný na dávku 1200 mg/den vedl k prodloužení QT intervalu. Do 3 hodin po podání dávky bylo pozorováno průměrné prodloužení individuálně korigovaného QT intervalu (QTcI, Individual Corrected QT interval) o až 6,7 ms (horní hranice 95 % jednostranného CI 12,6 ms). Pokud je přípravek Trobalt předepisován spolu s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, je třeba postupovat s opatrností. Se stejnou opatrností je nutno postupovat při předepisování přípravku Trobalt pacientům, u kterých bylo diagnostikováno prodloužení QT intervalu, pacientům s městnavým srdečním selháním, ventrikulární hypertrofií, hypokalémií nebo hypomagnezémií a při zahájení léčby u pacientů ve věku 65 let a starších.

U těchto pacientů se doporučuje provést před zahájením léčby přípravkem Trobalt elektrokardiografické vyšetření (EKG). Pacientům s korigovaným QT intervalem >440 ms před zahájením léčby je pak třeba provést EKG vyšetření po dosažení udržovací dávky.

Psychiatrické poruchy

V kontrolovaných klinických studiích s retigabinem byly hlášeny stavy zmatenosti, psychotické poruchy a halucinace (viz bod 4.8). Tyto účinky se obvykle objevovaly v průběhu prvních 8 týdnů léčby a často vedly u těchto pacientů k ukončení léčby. Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možném riziku těchto nežádoucích účinků.

Riziko sebevraždy

Sebevražedné myšlenky a chování byly hlášeny u pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích. Metaanalýza randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií s antiepileptiky rovněž prokázala malé zvýšení rizika sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevyklučují možnost zvýšení rizika při podávání retigabinu.

Pacienty je proto třeba pečlivě sledovat, zda se u nich neobjeví známky sebevražedných myšlenek a chování, a popřípadě zvážit vhodnou léčbu. Pacienty (a jejich pečovatele) je nutné poučit, aby v případě, že se objeví náznaky sebevražedných myšlenek nebo chování, okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Starší pacienti (65 let a starší)

U starších pacientů může být zvýšené riziko nežádoucích účinků na centrální nervový systém, retence moči a fibrilace síní. Těmto pacientům je nutné podávat přípravek Trobalt s opatrností a doporučuje se zde snížit úvodní i udržovací dávku (viz body 4.2 a 5.2).

Křeče při vysazení

Přípravek Trobalt je nutné vysazovat postupně, aby se minimalizovalo riziko relapsu záchvatů (rebound záchvaty). Dávku přípravku Trobalt se doporučuje snižovat v průběhu alespoň 3 týdnů, pokud z důvodu bezpečnosti není nutné přípravek vysadit okamžitě (viz bod 4.2).

Výsledky laboratorních vyšetření

Bylo prokázáno, že retigabin interferuje s klinickými laboratorními testy ke stanovení bilirubinu v séru i v moči, což může vést k falešně zvýšeným hodnotám.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Další antiepileptika

Údaje *in vitro* ukázaly nízký potenciál pro vzájemné interakce s dalšími antiepileptiky (viz bod 5.2). Potenciál pro lékové interakce byl proto hodnocen na základě souhrnné analýzy napříč klinickými studiemi. I když taková analýza není považována za tak vypovídající, jako vlastní studie lékových interakcí, její výsledky dokládají údaje *in vitro*.

Na základě těchto souhrnných údajů bylo prokázáno, že podání retigabinu nemělo klinicky významné účinky na údolní (trough) plazmatické koncentrace následujících antiepileptik:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, pregabalin, topiramát, valproát, zonisamid.

Kromě toho souhrnné údaje ukázaly, že podávání následujících antiepileptik nemělo žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku retigabinu:

- lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, topiramát, valproát.

Tato analýza rovněž neprokázala žádný klinicky významný vliv induktorů (fenytoin, karbamazepin a fenobarbital) na clearance retigabinu.

Údaje v ustáleném stavu získané od omezeného počtu pacientů z menších studií fáze II však ukázaly, že:

- fenytoin může snižovat systémovou expozici retigabinu o 35 %;

- karbamazepin může snižovat systémovou expozici retigabinu o 33 %.

Interakce s digoxinem

Údaje z jedné studie *in vitro* prokázaly, že N-acetyl metabolit retigabinu (NAMR) inhiboval glykoproteinem P zprostředkovaný transport digoxinu, přičemž tento inhibiční účinek byl závislý na koncentraci.

Podle studie provedené u zdravých dobrovolníků způsobují terapeutické dávky retigabinu (600 – 1200 mg/den) malé (8 – 18 %) zvýšení AUC digoxinu po podání jedné perorální dávky digoxinu. Zdá se, že toto zvýšení není závislé na dávce retigabinu a není považováno za klinicky významné. V C_{max} digoxinu nedošlo k významné změně. Úprava dávky digoxinu není nutná.

Interakce s anestetiky

Přípravek Trobalt může prodlužovat trvání anestezie indukované některými anestetiky (např. sodnou solí thiopentalu, viz bod 5.1).

Interakce s alkoholem

Společné podávání etanolu (1,0 g/kg) s retigabinem (200 mg) vedlo u zdravých dobrovolníků ke zvýšení výskytu rozmazaného vidění. Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možných nežádoucích účincích na jejich zrak, pokud užívají přípravek Trobalt spolu s alkoholem.

Perorální antikoncepce

Při dávkách retigabinu až do 750 mg/den nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv retigabinu na farmakokinetiku estrogenové (ethinylestradiol) ani progesteronové (norethisteron) složky perorální antikoncepce. Nízké dávky kombinované perorální antikoncepce navíc neměly žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku retigabinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko související s podáváním antiepileptik obecně

Všechny ženy ve fertilním věku by měly být poučeny odborným lékařem. Nutnost podávání antiepileptik je třeba znovu zhodnotit, pokud žena plánuje těhotenství. U žen, které jsou léčeny pro epilepsii, je nutné se vyvarovat náhlého vysazení antiepileptik, protože to by mohlo vést k relapsu záchvatů, což by mohlo mít závažné následky pro ženu i pro nenarozené dítě.

Riziko vrozených malformací je u dětí matek léčených antiepileptiky 2-3násobně vyšší v porovnání s incidencí pozorovanou v běžné populaci, která je přibližně 3 %. Nejčastěji hlášenými defekty jsou rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekty neurální trubice. Léčba více antiepileptiky je spojena s vyšším rizikem kongenitálních malformací než monoterapie, a proto je třeba monoterapii použít všude tam, kde je to možné.

Riziko související s přípravkem Trobalt

O podávání retigabinu těhotným ženám nejsou k dispozici dostatečné údaje. Studie na zvířatech nejsou dostatečné s ohledem na reprodukční toxicitu, protože plazmatické hladiny, kterých bylo dosaženo v těchto studiích, byly nižší než hladiny, kterých se dosahuje u člověka při podávání doporučených dávek (viz bod 5.3). Ve vývojových studiích u potkanů bylo u mláďat, jejichž matky byly léčeny retigabinem během březosti, zaznamenáno zpoždění ve vývoji sluchové úlekové reakce (viz bod 5.3). Klinický význam tohoto nálezu není znám.

Přípravek Trobalt se nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se retigabin vylučuje do mateřského mléka u člověka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování retigabinu a/nebo jeho metabolitů do mateřského mléka. Rozhodnutí o tom, zda pokračovat v kojení nebo zda ho přerušit, nebo zda pokračovat v léčbě přípravkem Trobalt nebo ji přerušit, je třeba provádět vždy po pečlivém zvážení prospěchu z kojení pro dítě a prospěchu z léčby přípravkem Trobalt pro ženu.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyly prokázány žádné účinky na fertilitu související s léčbou retigabinem. Plazmatické hladiny, kterých bylo v těchto studiích dosaženo, však byly nižší než hladiny, kterých se dosahuje u člověka při podávání doporučených dávek (viz bod 5.3).

Účinky retigabinu na fertilitu u člověka nebyly dosud stanoveny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V kontrolovaných klinických studiích, zvláště při titrování dávky, byly hlášeny nežádoucí účinky jako je závrať, somnolence, diplopie a rozmazané vidění (viz bod 4.8). Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možném riziku výskytu těchto nežádoucích účinků při zahájení léčby a při každém dalším kroku titrace dávky a aby byli rovněž poučeni, že nemají řídit dopravní prostředky ani obsluhovat stroje, dokud nezjistí, jak je přípravek Trobalt ovlivňuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Dle souhrnných údajů týkajících se bezpečnosti, které byly získány ze tří multicentrických randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studií, byly nežádoucí účinky obvykle mírné a střední intenzity a byly nejčastěji hlášeny v průběhu prvních 8 týdnů léčby. U závratí, somnolence, stavů zmatenosti, afázie, poruch koordinace, tremoru, poruch rovnováhy, poruch paměti, poruch chůze, rozmazaného vidění a zácpy byla prokázána zřejmá závislost na dávce přípravku.

Nežádoucí účinky, které podle hlášení vedly nejčastěji k přerušení léčby, byly závrať, somnolence, únava a stavy zmatenosti.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků byla klasifikována následujícím způsobem:

Velmi časté: $\geq 1/10$
Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$
Méně časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
Vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
Velmi vzácné: $< 1/10\,000$.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu	
Psychiatrické poruchy		Stavy zmatenosti, psychotické poruchy, halucinace,	

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
		dezorientace, úzkost	
Poruchy nervového systému	Závrať, somnolence	Amnézie, afázie, poruchy koordinace, vertigo, parestezie, tremor, poruchy rovnováhy, poruchy paměti, dysfázie, dysartrie, poruchy pozornosti, poruchy chůze, myoklonus	Hypokineze
Poruchy oka	Změny pigmentace (diskolorace) oční tkáně včetně sítnice byly pozorovány po několika letech léčby. Některá z těchto hlášení byla spojena se zhoršením zraku.	Diplopie, rozmazané vidění, získaná viteliformní makulopatie	
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zácpa, dyspepsie, sucho v ústech	Dysfagie
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení hodnot jaterních testů	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Modro-šedá diskolorace nehtů, rtů a/nebo kůže byla pozorována obecně při vyšších dávkách a po několika letech léčby.		Kožní vyrážka, hyperhidróza
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie, opožděný start močení, hematurie, chromaturie	Retence moči, nefrolitiáza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Astenie, malátnost, periferní otok	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které souvisí s funkční poruchou močení, včetně retence moči, byly hlášeny u 5 % pacientů léčených retigabinem v souboru, u kterého byly získány souhrnné údaje týkající se bezpečnosti (viz bod 4.4). Většina těchto účinků se objevila v průběhu prvních 8 týdnů léčby a nebyla u nich zřejmá souvislost s dávkou.

V souboru souhrnných údajů pacientů léčených retigabinem byly hlášeny stavy zmatenosti u 9 % pacientů, halucinace u 2 % pacientů a psychotické poruchy u 1 % pacientů (viz bod 4.4). Většina nežádoucích účinků se objevila v prvních 8 týdnech léčby a zřejmá závislost na dávce byla pozorována pouze u stavů zmatenosti.

Údaje o nežádoucích účincích u subjektů z klinického hodnocení ukázaly, že míra výskytu diskolorací nehtů, rtů, kůže a/nebo sliznice na pacientorok expozice je 3,6 %. Kumulativní výskyt těchto příhod v 1 roce, 2 letech, 3 letech, 4 letech a 5 letech působení je přibližně 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% a 16,7%, resp.

Přibližně 30-40 % subjektů klinického hodnocení, kteří byli léčeni retigabinem a podstoupili kožní a/nebo oftalmologické vyšetření, měli nález diskolorace nehtů, rtů, kůže a/nebo sliznic a oční pigmentace mimo sítnici a přibližně 15-30 % subjektů klinického hodnocení, kteří byli léčeni retigabinem a podrobili se oftalmologickému vyšetření, měli nález pigmentací na sítnici. Kromě toho byly zjištěny případy získaného viteliformního typu makulopatie a to jak v klinických studiích, tak ve spontánních hlášení.

Údaje od starších pacientů naznačují, že u nich může častěji docházet k určitým nežádoucím účinkům na centrální nervový systém, včetně somnolence, amnézie, poruch koordinace, vertiga, tremoru, poruch rovnováhy, poruch paměti a poruch chůze.

Hlášení podezření na nežádoucí účinek

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Subjektivní a objektivní příznaky

S předávkováním retigabinem jsou pouze omezené zkušenosti.

V průběhu klinických studií byla hlášena předávkování retigabinem dávkami přesahujícími 2500 mg/den. Kromě nežádoucích účinků, které jsou pozorovány při terapeutických dávkách, zahrnovaly příznaky předávkování retigabinem agitovanost, agresivní chování a podrážděnost. Následky předávkování nebyly hlášeny.

Ve studii s dobrovolníky se u 2 subjektů v průběhu 3 hodin po podání jednotlivé dávky 900 mg retigabinu objevila srdeční arytmie (srdeční zástava/asystolie nebo ventrikulární tachykardie). Tyto arytmie spontánně odezněly a oba dobrovolníci se uzdravili bez následků.

Léčba

Pokud dojde k předávkování, doporučuje se odpovídající podpůrná léčba podle klinických příznaků pacienta, včetně monitorování elektrokardiogramu (EKG). Další opatření se provádějí na základě doporučení příslušného národního toxikologického centra-Toxikologického informačního střediska.

Ukázalo se, že hemodialýza snižuje plazmatické koncentrace retigabinu a NAMR o přibližně 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX21

Mechanismus účinku

Draslíkové kanály jsou jedny z napětově řízených iontových kanálů, které se nacházejí v neuronech a jsou důležitými činiteli neuronální aktivity. Studie *in vitro* ukazují, že retigabin účinkuje primárně prostřednictvím otevření neuronálních draslíkových kanálů (KCNQ2 [Kv7.2] a KCNQ3 [Kv7.3]). Tím stabilizuje klidový membránový potenciál a kontroluje podprahovou elektrickou excitabilitu neuronů, čímž předchází vzniku epileptiformních výbojů akčních potenciálů. Mutace v KCNQ kanálech tvoří základ několika dědičných poruch u člověka, včetně epilepsie (KCNQ2 a 3). Mechanismus účinku retigabinu na draslíkové kanály byl velmi dobře zdokumentován, další mechanismy, pomocí kterých se může uplatňovat antiepileptický účinek retigabinu, však nebyly dosud plně objasněny.

V řadě modelů epileptických záchvatů zvyšoval retigabin práh pro spouštění epileptických záchvatů vyvolaných maximálními elektrošoky, pentylenetrazolem, pikrotoxinem a N-methyl-D-aspartátem (NMDA). Retigabin rovněž vykazoval inhibiční vlastnosti v mnoha modelech rozněcování (kindling model), např. při plně vybuzeném stavu (fully kindled state) a v některých případech v průběhu vývoje rozněcování (kindling). Retigabin byl navíc účinný v prevenci záchvatů status epilepticus u hlodavců s epileptogenními lézemi indukovanými kobaltem a v inhibici tonických extenzorových záchvatů u geneticky vnímavých myší. Význam těchto modelů pro epilepsii u člověka však není znám.

Farmakodynamické účinky

U potkanů prodlužuje retigabin dobu spánku navozeného sodnou solí thiopentalu z přibližně 4 minut na 53 minut a propofolem navozenou dobu spánku z přibližně 8 minut na 12 minut. Na dobu spánku navozeného halotanem ani sodnou solí methohexitu neměl žádný vliv. Retigabin může prodlužovat trvání anestezie navozené některými anestetiky (např. sodnou solí thiopentalu).

Klinická účinnost přídatné léčby retigabinem u parciálních záchvatů

Ke stanovení účinnosti retigabinu jako přídatné léčby parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní byly prováděny multicentrické randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studie u celkem 1239 dospělých pacientů. Všichni pacienti, kteří byli zařazeni do studie, měli záchvaty, které nebyly dostatečně kontrolované pomocí 1 až 3 společně podávaných antiepileptik, a více než 75 % všech pacientů užívalo ≥ 2 antiepileptika současně. Průměrná délka trvání epilepsie napříč všemi studiemi byla 22 let a medián výchozí frekvence záchvatů se pohyboval v rozmezí od 8 do 12 záchvatů za 28 dnů. Pacienti byli randomizováni do skupiny s placebem nebo retigabinem v dávce 600, 900 nebo 1200 mg/den (viz tabulka 1). V průběhu 8týdenní vstupní fáze museli pacienti prodělat ≥ 4 parciální záchvaty za 28 dní. Pacienti nemohli být bez záchvatu ≥ 21 dnů. Délka udržovací fáze byla 8 až 12 týdnů.

Primární cíle posuzující účinnost byly:

- procentuální změna celkové frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů od vstupu do fáze dvojitého zaslepení (kombinace fáze titrace a udržovací léčby), ve všech třech studiích;
- podíl respondérů (definovaný jako procento pacientů s $\geq 50\%$ snížením celkové frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů) od vstupu do udržovací fáze (pouze studie 301 a 302).

Retigabin byl účinný jako přídatná léčba dospělých s parciálními záchvaty ve třech klinických studiích (tabulka 1). Retigabin byl statisticky významně superiorní oproti placebu v dávkách 600 mg/den (jedna studie), 900 mg/den (dvě studie) a 1200 mg/den (dvě studie).

Studie nebyly navrženy tak, aby hodnotily specifické kombinace antiepileptik. Proto účinnost a bezpečnost retigabinu podávaného současně s dalšími antiepileptiky, která jsou užívána méně často jako základní léčba v klinických studiích (včetně levetiracetamu), nebyla zatím definitivně prokázána.

Tabulka 1: Shrnutí změn celkové frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů a podílu respondérů (v procentech)

Studie (n=populace ve dvojité zaslepené fázi, n=populace v udržovací fázi)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/den	900 mg/den	1 200 mg/den
Studie 205 (n=396; n=303)				
Změna celkové frekvence parciálních záchvatů (medián) (v %)	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Podíl respondérů (sekundární cílový parametr)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305; n=256)				
Změna celkové frekvence parciálních záchvatů (medián) (v %)	-18 %	~	~	-44 %*
Podíl respondérů	23 %	~	~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Změna celkové frekvence parciálních záchvatů (medián) (v %)	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Podíl respondérů	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statisticky významný, $p \leq 0,05$

~ Dávka nebyla posuzována

V otevřených prodlouženích výše zmíněných tří placebem kontrolovaných studiích přetrvávala účinnost po celou dobu sledování trvající nejméně 12 měsíců (365 pacientů).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Trobalt u pediatrických pacientů ve věku 0 až (méně než) 2 roky se syndromem Lennox-Gastaut (informace o podávání u pediatrické populace viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Trobalt u pediatrických pacientů ve věku 2 roky až (méně než) 18 let se syndromem Lennox-Gastaut a u pediatrických pacientů ve věku 0 až (méně než) 18 let s parciálními záchvaty (informace o podávání u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání jednotlivé opakované perorální dávky je retigabin rychle absorbován s mediánem hodnot $t_{\max}$ obecně mezi 0,5 a 2 hodinami. Absolutní biologická dostupnost retigabinu po perorálním podání odpovídá přibližně 60 % absolutní biologické dostupnosti po podání jednotlivé intravenózní dávky.

Podání retigabinu spolu s tučným jídlem nevedlo k žádným změnám celkového rozsahu absorpce retigabinu, ale jídlo snížilo variabilitu $C_{\max}$ (23 %) mezi subjekty ve srovnání se stavem nalačno (41 %) a vedlo ke zvýšení $C_{\max}$ (38 %). Neočekává se, že by účinek jídla na $C_{\max}$ za obvyklých klinických podmínek byl klinicky významný. Proto lze přípravek Trobalt užívat s jídlem nebo nalačno.

Distribuce

Při koncentracích 0,1 až 2 $\mu\text{g/ml}$ je retigabin přibližně z 80 % vázán na plazmatické bílkoviny. Distribuční objem retigabinu v rovnovážném stavu po intravenózním podání je 2 až 3 l/kg.

Biologická transformace

Retigabin je u člověka extensivně metabolizován. Podstatná část dávky retigabinu je přeměněna na inaktivní N-glukuronidy. Retigabin je rovněž metabolizován na N-acetyl metabolit (NAMR), který je rovněž následně glukuronizován. NAMR má antiepileptickou aktivitu, ale v modelech epileptických záchvatů u zvířat je méně účinný než retigabin.

Nejsou důkazy o jaterním oxidativním metabolismu retigabinu ani NAMR enzymy cytochromu P450. Proto je nepravděpodobné, že by společné podávání s inhibitory nebo induktory enzymů cytochromu P450 ovlivnilo farmakokinetiku retigabinu nebo NAMR.

Studie *in vitro* používající lidské jaterní mikrozomy prokázaly malý nebo žádný potenciál retigabinu inhibovat hlavní izoenzymy cytochromu P450 (včetně CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4/5). Retigabin a NAMR navíc neindukoval CYP1A2 ani CYP3A4/5 v primárních hepatocytech u člověka. Proto je nepravděpodobné, že by retigabin ovlivňoval farmakokinetiku substrátů hlavních izoenzymů cytochromu P450 prostřednictvím inhibičních nebo indukčních mechanismů.

Eliminace

Eliminace retigabinu probíhá prostřednictvím kombinace jaterního metabolismu a renální exkrece. Celkem přibližně 84 % dávky se objevuje v moči, včetně N-acetyl metabolitu (18 %), N-glukuronidů původní léčivé látky a N-acetyl metabolitu (24 %), nebo původní léčivé látky (36 %). Pouze 14 % retigabinu se vyloučí stolicí. Plazmatický poločas retigabinu je přibližně 3 až 10 hodin. Celková clearance retigabinu z plazmy po intravenózním podání je typicky 0,4 až 0,6 l/h/kg.

Linearita

Farmakokinetika retigabinu je převážně lineární v rozmezí jednotlivých dávek od 25 do 600 mg u zdravých dobrovolníků a až do 1200 mg denně u pacientů s epilepsií, bez žádné neočekávané kumulace po opakovaném podávání.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha renálních funkcí

Ve studii s jednotlivou dávkou byla AUC retigabinu zvýšena přibližně o 30 % u dobrovolníků s mírnou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) a přibližně o 100 % u dobrovolníků se středně těžkou až těžkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu < 50 ml/min), v porovnání se zdravými dobrovolníky. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou renálních funkcí se doporučuje dávky přípravku Trobalt upravit, ale u pacientů s mírnou poruchou renálních funkcí se žádná úprava dávky přípravku Trobalt nedoporučuje (viz bod 4.2).

Ve studii s jednotlivou dávkou u zdravých dobrovolníků a subjektů s terminálním stadiem renálního onemocnění byla AUC retigabinu zvýšena o přibližně 100 % u subjektů s terminálním stadiem renálního onemocnění ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Ve druhé studii s jednotlivou dávkou u subjektů s terminálním stadiem renálního onemocnění, kteří podstupovali chronickou hemodialýzu (n = 8), vedlo zahájení dialýzy přibližně 4 hodiny po jednotlivé dávce retigabinu (100 mg) ke snížení mediánu plazmatických koncentrací retigabinu o 52 % od počátku do konce dialýzy. Procento poklesu plazmatické koncentrace v průběhu dialýzy se pohybovalo od 34 % do 60 % s výjimkou jednoho subjektu, u kterého došlo k 17% snížení.

Porucha jaterních funkcí

Ve studii s jednotlivou dávkou nebyly u dobrovolníků s mírnou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre 5 až 6) prokázány žádné klinicky významné účinky na AUC retigabinu. AUC retigabinu byla zvýšena o přibližně 50 % u dobrovolníků se středně těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre 7 až 9) a o přibližně 100 % u dobrovolníků s těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre > 9), ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Úprava dávky přípravku Trobalt se doporučuje u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou jaterních funkcí (viz bod 4.2).

Tělesná hmotnost

Ve farmakokinetické analýze populací vzrůstala clearance retigabinu se zvyšujícím se tělesným povrchem. Zvýšení však nebylo považováno za klinicky významné a vzhledem k tomu, že se retigabin titruje podle odpovědi a snášenlivosti jednotlivého pacienta, není nutná úprava dávkování s ohledem na tělesnou hmotnost.

Starší pacienti (65 let a starší)

Ve studii s jednotlivou dávkou byl retigabin vylučován pomaleji u zdravých starších dobrovolníků (66 až 82 let) v porovnání se zdravými mladými dospělými dobrovolníky, což vedlo k vyšší AUC (přibližně o 40-50 %) a delšímu eliminačnímu poločasu (o 30 %) (viz bod 4.2).

Pohlaví

Výsledky studie s jednotlivou dávkou prokázaly, že u mladých dospělých dobrovolníků bylo C_{max} retigabinu přibližně o 65 % vyšší u žen než u mužů. U starších dobrovolníků (66 až 82 let) bylo C_{max} retigabinu přibližně o 75 % vyšší u žen v porovnání s muži. Pokud bylo C_{max} korigováno podle tělesné hmotnosti, jeho hodnoty byly přibližně o 30 % vyšší u mladých žen než u mužů a o 40 % vyšší u starších žen v porovnání s muži. V clearance korigované podle tělesné hmotnosti však nebyl mezi pohlavími zásadní rozdíl. Protože se retigabin titruje podle odpovědi a snášenlivosti jednotlivého pacienta, není nutná úprava dávky s ohledem na pohlaví.

Rasy

Post-hoc analýza mnoha studií se zdravými dobrovolníky prokázala 20 % snížení clearance retigabinu u zdravých černošských dobrovolníků v porovnání se zdravými dobrovolníky bílé rasy. Tento účinek se však nepovažuje za klinicky významný a proto se úprava dávky přípravku Trobalt nedoporučuje.

Pediatrická populace

Farmakokinetika retigabinu u dětí do 12 let nebyla dosud hodnocena.

Otevřená, vícedávková studie farmakokinetiky, bezpečnosti a snášenlivosti na pěti subjektech ve věku od 12 let do 18 let s parciálními záchvaty ukázala, že farmakokinetika retigabinu u dospívajících je shodná s farmakokinetikou retigabinu u dospělých.

Nicméně, účinnost a bezpečnost retigabinu nebyla u dospívajících stanovena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Maximální dávky ve studiích toxicity po opakovaném podávání byly limitovány příliš výraznými farmakologickými účinky retigabinu (včetně ataxie, hypokineze a třesu). Při hladinách, při kterých nebyly pozorovány účinky, byla v těchto studiích expozice u zvířat obecně nižší než expozice, které se dosahuje u člověka při podávání doporučených klinických dávek.

Ve studiích se psy byly pozorovány distenze žlučníku, ale nebyla u nich prokázána cholestáza ani jiné známky poruchy funkce žlučníku a objem vylučované žluči byl nezměněn. Distenze žlučníku u psů vedla k lokální kompresi jater. Klinicky nebyly pozorovány žádné známky poruchy funkce žlučníku.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií genotoxicity nebo hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční toxicita

Retigabin nemá žádné účinky na fertilitu ani reprodukci.

U potkanů procházel retigabin a/nebo jeho metabolity placentou, což vedlo k podobným tkáňovým koncentracím u matky i plodu.

Po podání retigabinu březím samicím v průběhu organogeneze nebyly prokázány žádné známky teratogenicity. Ve studii peri a postnatálního vývoje u potkanů bylo podávání retigabinu během březosti spojeno se zvýšením perinatální mortality mláďat. Docházelo zde navíc ke zpoždování

vývoje sluchové úlekové reakce. Tyto nálezy byly zřejmé při nižších hladinách expozice, než jsou hladiny dosahované při podávání klinicky doporučených dávek a byly doprovázeny maternální toxicitou (včetně ataxie, hypokineze, tremoru a snížení nárůstu tělesné hmotnosti). Maternální toxicita zabráňovala vyššímu dávkování u samic a tudíž i odvození bezpečného rozsahu dávek s ohledem na léčbu člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelosy
Hypromelosa
Magnesium-stearát
Mikrokrytalická celulóza.

Potahová vrstva

200 mg tablety:
Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Mastek (E553b)
Žlutý oxid železitý (E172)
Sójový lecithin Xanthanová klovatina.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

200 mg tablety.
Neprůhledné PVC-PVDC-Al blistry. Balení obsahuje 84 potahovaných tablet, multipack obsahuje 168 (2x84) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)
EU/1/11/681/007, EU/1/11/681/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE
Datum první registrace: 28. března 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 14. ledna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trobalt 300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje retigabinum 300 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Zelené podlouhlé potahované tablety o velikosti 7,1 mm x 16 mm, označené „RTG 300“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Trobalt je indikován jako přídatná léčba farmakorezistentních parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u pacientů s epilepsi ve věku 18 let a starších. Je indikován v případech, kdy se jiná vhodná kombinovaná léčba ukázala jako nedostačující nebo nebyla dobře tolerována.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Trobalt je nutné titrovat podle individuální odpovědi pacienta, aby se dosáhlo co nejlepší rovnováhy mezi účinností a snášenlivostí.

Maximální celková denní úvodní dávka je 300 mg (100 mg třikrát denně). Poté se celková denní dávka postupně zvyšuje o maximálně 150 mg každý týden, podle odpovědi a snášenlivosti jednotlivého pacienta. Předpokládá se, že se účinná udržovací dávka bude pohybovat mezi 600 mg/den a 1200 mg/den.

Maximální celková udržovací dávka je 1200 mg/den. Bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 1200 mg/den nebyla stanovena.

Pokud pacient vynechá jednu nebo více dávek, doporučuje se, aby si jednotlivou dávku vzal co nejdříve poté, co si to uvědomí.

Po užití vynechané dávky je třeba ponechat alespoň 3 hodiny před užitím následující dávky a poté se již postupuje dále podle původního dávkovacího schématu.

Při vysazování přípravku Trobalt je nutné dávky snižovat postupně v průběhu nejméně 3 týdnů (viz bod 4.4).

Starší pacienti (ve věku 65 let a starší)

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti retigabinu u pacientů ve věku 65 let a starších. U starších pacientů se doporučuje snížit úvodní i udržovací dávky přípravku

Trobalt. Celková denní úvodní dávka je 150 mg/den a během období titrace je třeba celkovou denní dávku zvyšovat maximálně o 150 mg každý týden, podle odpovědi a snášenlivosti u jednotlivého pacienta. Nedoporučuje se podávat dávky vyšší než 900 mg/den (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha renálních funkcí

Retigabin a jeho metabolity jsou vylučovány převážně renální exkrecí.

U pacientů s mírnou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) není nutná žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu < 50 ml/min) se doporučuje 50% snížení úvodní i udržovací dávky přípravku Trobalt (viz bod 5.2). Celková denní úvodní dávka je 150 mg a během období titrace se doporučuje, aby se dávka zvyšovala o 50 mg každý týden až do maximální celkové dávky 600 mg/den.

U pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin podstupujících hemodialýzu je třeba v den dialýzy jako obvykle užít tři denní dávky. Kromě toho se doporučuje přidat jednu dodatečnou dávku ihned po hemodialýze. Dojde-li k záchvatu ke konci dialýzy, může být zvážena další dodatečná dávka na počátku následných dialýz.

Porucha jaterních funkcí

U pacientů s mírnou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre 5 až 6) není nutná žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre ≥ 7) je doporučeno 50% snížení úvodní i udržovací dávky přípravku Trobalt (viz bod 5.2). Celková denní úvodní dávka je 150 mg a během období titrace se doporučuje dávku zvyšovat o 50 mg každý týden až do maximální celkové dávky 600 mg/den.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost retigabinu u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena (viz bod 5.2). Současné dostupné farmakokinetické údaje jsou popsány v bodě 5.2, nemohou být ale dána žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek Trobalt je určen k perorálnímu podání. Tablety je nutné užívat ve třech dílčích dávkách každý den. Tablety je třeba spolknout celé, nesmí se kousat, drtit ani dělit.

Přípravek Trobalt lze užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oční poruchy

V dlouhodobých klinických studiích s retigabinem byly hlášeny změny pigmentace (diskolorace) oční tkáně včetně sítnice, které se někdy, ale ne vždy, vyskytly současně se změnou pigmentace kůže, rtů nebo nehtů (viz odstavec níže a bod 4.8). U některých jedinců byla hlášena reverzibilita pigmentace

sítnice po vysazení retigabinu. Dlouhodobá prognóza těchto nálezů není v současné době známa, ale některá hlášení byla spojena se zhoršením zraku.

Navíc byla též identifikována zvláštní forma makulopatie s viteliformním charakterem léze (viz bod 4.8), ve většině případů diagnostikovaná pomocí optické koherentní tomografie (OCT). Rychlost progresu viteliformní makulopatie a jejího dopadu na retinální a makulární funkce a na zrak je nejasná. Byly hlášeny abnormality vizu (zúžení zorného pole, ztráta senzitivity centrální části sítnice a snížená ostrost zraku).

Všichni pacienti by se měli podrobit podrobným oftalmologickým vyšetřením na začátku léčby a dále alespoň jednou za 6 měsíců, která by měla zahrnovat vyšetření ostrosti zraku, vyšetření šterbinovou lampou, vyšetření očního pozadí v mydriáze s pořízením fotografie a makulární OCT.

Pokud jsou zaznamenány změny pigmentace retiny, viteliformní makulopatie nebo změny vidění, léčba Trobaltem by měla pokračovat pouze po pečlivém přehodnocení přínosů léčby a rizik. Pokud se v léčbě pokračuje, pacienti by měli být blíže sledováni.

Kožní poruchy

Byly hlášeny změny pigmentace (diskolorace) kůže, rtů nebo nehtů v dlouhodobých klinických studiích s retigabinem, které se někdy, ale ne vždy, vyskytly současně se změnou pigmentace oční tkáně (viz odstavec výše a bod 4.8). U pacientů, u kterých se objeví tyto změny, by léčba Trobaltem měla pokračovat jedině po pečlivém přehodnocení přínosu léčby a rizik.

Retence moči

Retence moči, dysurie a obtížný start močení byly hlášeny v kontrolovaných klinických studiích s retigabinem obvykle během prvních 8 týdnů léčby (viz bod 4.8). Přípravek Trobalt je nutné u pacientů s rizikem retence moči podávat s opatrností. Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možném riziku těchto nežádoucích účinků.

QT interval

Studie vedení vzruchu v srdečním svalu u zdravých subjektů ukázala, že retigabin titrovaný na dávku 1200 mg/den vedl k prodloužení QT intervalu. Do 3 hodin po podání dávky bylo pozorováno průměrné prodloužení individuálně korigovaného QT intervalu (QTcI, Individual Corrected QT interval) o až 6,7 ms (horní hranice 95 % jednostranného CI 12,6 ms). Pokud je přípravek Trobalt předepisován spolu s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, je třeba postupovat s opatrností. Se stejnou opatrností je nutno postupovat při předepisování přípravku Trobalt pacientům, u kterých bylo diagnostikováno prodloužení QT intervalu, pacientům s městnavým srdečním selháním, ventrikulární hypertrofií, hypokalémií nebo hypomagnezémií a při zahájení léčby u pacientů ve věku 65 let a starších.

U těchto pacientů se doporučuje provést před zahájením léčby přípravkem Trobalt elektrokaardiografické vyšetření (EKG). Pacientům s korigovaným QT intervalem >440 ms před zahájením léčby je pak třeba provést EKG vyšetření po dosažení udržovací dávky.

Psychiatrické poruchy

V kontrolovaných klinických studiích s retigabinem byly hlášeny stavy zmatenosti, psychotické poruchy a halucinace (viz bod 4.8). Tyto účinky se obvykle objevovaly v průběhu prvních 8 týdnů léčby a často vedly u těchto pacientů k ukončení léčby. Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možném riziku těchto nežádoucích účinků.

Riziko sebevraždy

Sebevražedné myšlenky a chování byly hlášeny u pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích. Metaanalýza randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií s antiepileptiky rovněž prokázala malé zvýšení rizika sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšení rizika při podávání retigabinu.

Pacienty je proto třeba pečlivě sledovat, zda se u nich neobjeví známky sebevražedných myšlenek a chování, a popřípadě zvážit vhodnou léčbu. Pacienty (a jejich pečovatele) je nutné poučit, aby v případě, že se objeví náznaky sebevražedných myšlenek nebo chování, okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Starší pacienti (65 let a starší)

U starších pacientů může být zvýšené riziko nežádoucích účinků na centrální nervový systém, retence moči a fibrilace síní. Těmto pacientům je nutné podávat přípravek Trobalt s opatrností a doporučuje se zde snížit úvodní i udržovací dávku (viz body 4.2 a 5.2).

Křeče při vysazení

Přípravek Trobalt je nutné vysazovat postupně, aby se minimalizovalo riziko relapsu záchvatů (rebound záchvaty). Dávku přípravku Trobalt se doporučuje snižovat v průběhu alespoň 3 týdnů, pokud z důvodu bezpečnosti není nutné přípravek vysadit okamžitě (viz bod 4.2).

Výsledky laboratorních vyšetření

Bylo prokázáno, že retigabin interferuje s klinickými laboratorními testy ke stanovení bilirubinu v séru i v moči, což může vést k falešně zvýšeným hodnotám.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Další antiepileptika

Údaje *in vitro* ukázaly nízký potenciál pro vzájemné interakce s dalšími antiepileptiky (viz bod 5.2). Potenciál pro lékové interakce byl proto hodnocen na základě souhrnné analýzy napříč klinickými studiemi. I když taková analýza není považována za tak vypovídající, jako vlastní studie lékových interakcí, její výsledky dokládají údaje *in vitro*.

Na základě těchto souhrnných údajů bylo prokázáno, že podání retigabinu nemělo klinicky významné účinky na údolní (trough) plazmatické koncentrace následujících antiepileptik:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, pregabalin, topiramát, valproát, zonisamid.

Kromě toho souhrnné údaje ukázaly, že podávání následujících antiepileptik nemělo žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku retigabinu:

- lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, topiramát, valproát.

Tato analýza rovněž neprokázala žádný klinicky významný vliv induktorů (fenytoin, karbamazepin a fenobarbital) na clearance retigabinu.

Údaje v ustáleném stavu získané od omezeného počtu pacientů z menších studií fáze II však ukázaly, že:

- fenytoin může snižovat systémovou expozici retigabinu o 35 %;
- karbamazepin může snižovat systémovou expozici retigabinu o 33 %.

Interakce s digoxinem

Údaje z jedné studie *in vitro* prokázaly, že N-acetyl metabolit retigabinu (NAMR) inhiboval glykoproteinem P zprostředkovaný transport digoxinu, přičemž tento inhibiční účinek byl závislý na koncentraci.

Podle studie provedené u zdravých dobrovolníků způsobují terapeutické dávky retigabinu (600 – 1200 mg/den) malé (8 – 18 %) zvýšení AUC digoxinu po podání jedné perorální dávky digoxinu. Zdá se, že toto zvýšení není závislé na dávce retigabinu a není považováno za klinicky významné. V C_{max} digoxinu nedošlo k významné změně. Úprava dávky digoxinu není nutná.

Interakce s anestetiky

Přípravek Trobalt může prodlužovat trvání anestezie indukované některými anestetiky (např. sodnou solí thiopentalu, viz bod 5.1).

Interakce s alkoholem

Společné podávání etanolu (1,0 g/kg) s retigabinem (200 mg) vedlo u zdravých dobrovolníků ke zvýšení výskytu rozmazaného vidění. Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možných nežádoucích účincích na jejich zrak, pokud užívají přípravek Trobalt spolu s alkoholem.

Perorální antikoncepce

Při dávkách retigabinu až do 750 mg/den nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv retigabinu na farmakokinetiku estrogenové (ethinylestradiol) ani progesteronové (norethisteron) složky perorální antikoncepce. Nízké dávky kombinované perorální antikoncepce navíc neměly žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku retigabinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko související s podáváním antiepileptik obecně

Všechny ženy ve fertilním věku by měly být poučeny odborným lékařem. Nutnost podávání antiepileptik je třeba znovu zhodnotit, pokud žena plánuje těhotenství. U žen, které jsou léčeny pro epilepsii, je nutné se vyvarovat náhlého vysazení antiepileptik, protože to by mohlo vést k relapsu záchvatů, což by mohlo mít závažné následky pro ženu i pro nenarozené dítě.

Riziko vrozených malformací je u dětí matek léčených antiepileptiky 2-3násobně vyšší v porovnání s incidencí očekávanou v běžné populaci, která je přibližně 3 %. Nejčastěji hlášenými defekty jsou rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekty neurální trubice. Léčba více antiepileptiky je spojena s vyšším rizikem kongenitálních malformací než monoterapie, a proto je třeba monoterapii použít všude tam, kde je to možné.

Riziko související s přípravkem Trobalt

O podávání retigabinu těhotným ženám nejsou k dispozici dostatečné údaje. Studie na zvířatech nejsou dostatečné s ohledem na reprodukční toxicitu, protože plazmatické hladiny, kterých bylo dosaženo v těchto studiích, byly nižší než hladiny, kterých se dosahuje u člověka při podávání doporučených dávek (viz bod 5.3). Ve vývojových studiích u potkanů bylo u mláďat, jejichž matky byly léčeny retigabinem během březosti, zaznamenáno zpoždění ve vývoji sluchové úlekové reakce (viz bod 5.3). Klinický význam tohoto nálezu není znám.

Přípravek Trobalt se nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se retigabin vylučuje do mateřského mléka u člověka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování retigabinu a/nebo jeho metabolitů do mateřského mléka. Rozhodnutí o tom, zda pokračovat v kojení nebo zda ho přerušit, nebo zda pokračovat v léčbě přípravkem Trobalt nebo ji přerušit, je třeba provádět vždy po pečlivém zvážení prospěchu z kojení pro dítě a prospěchu z léčby přípravkem Trobalt pro ženu.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyly prokázány žádné účinky na fertilitu související s léčbou retigabinem. Plazmatické hladiny, kterých bylo v těchto studiích dosaženo, však byly nižší než hladiny, kterých se dosahuje u člověka při podávání doporučených dávek (viz bod 5.3).

Účinky retigabinu na fertilitu u člověka nebyly dosud stanoveny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V kontrolovaných klinických studiích, zvláště při titrování dávky, byly hlášeny nežádoucí účinky jako je závrať, somnolence, diplopie a rozmazané vidění (viz bod 4.8). Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možném riziku výskytu těchto nežádoucích účinků při zahájení léčby a při každém dalším kroku titrace dávky a aby byli rovněž poučeni, že nemají řídit dopravní prostředky ani obsluhovat stroje, dokud nezjistí, jak je přípravek Trobalt ovlivňuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Dle souhrnných údajů týkajících se bezpečnosti, které byly získány ze tří multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií byly nežádoucí účinky obvykle mírné a střední intenzity a byly nejčastěji hlášeny v průběhu prvních 8 týdnů léčby. U závratí, somnolence, stavů zmatenosti, afázie, poruch koordinace, tremoru, poruch rovnováhy, poruch paměti, poruch chůze, rozmazaného vidění a zácpy byla prokázána zřejmá závislost na dávce přípravku.

Nežádoucí účinky, které podle hlášení vedly nejčastěji k přerušení léčby, byly závrať, somnolence, únava a stavy zmatenosti.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků byla klasifikována následujícím způsobem:

Velmi časté: $\geq 1/10$
Časté: $\geq 1/100$ až $<1/10$
Méně časté: $\geq 1/1\,000$ až $<1/100$
Vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$
Velmi vzácné: $<1/10\,000$.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu	
Psychiatrické poruchy		Stavy zmatenosti, psychotické poruchy, halucinace, dezorientace, úzkost	

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy nervového systému	Závrať, somnolence	Amnézie, afázie, poruchy koordinace, vertigo, parestezie, tremor, poruchy rovnováhy, poruchy paměti, dysfázie, dysartrie, poruchy pozornosti, poruchy chůze, myoklonus	Hypokineze
Poruchy oka	Změny pigmentace (diskolorace) oční tkáně včetně sítnice byly pozorovány po několika letech léčby. Některá z těchto hlášení byla spojena se zhoršením zraku.	Diplopie, rozmazané vidění, získaná viteliformní makulopatie	
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zácpa, dyspepsie, sucho v ústech	Dysfagie
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení hodnot jaterních testů	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Modro-šedá diskolorace nehtů, rtů a/nebo kůže byla pozorována obecně při vyšších dávkách a po několika letech léčby.		Kožní vyrážka, hyperhidróza
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie, opožděný start močení, hematurie, chromaturie	Retence moči, nefrolitiáza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Astenie, malátnost, periferní otok	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které souvisí s funkční poruchou močení, včetně retence moči, byly hlášeny u 5 % pacientů léčených retigabinem v souboru, u kterého byly získány souhrnné údaje týkající se bezpečnosti (viz bod 4.4). Většina těchto účinků se objevila v průběhu prvních 8 týdnů léčby a nebyla u nich zřejmá souvislost s dávkou.

V souboru souhrnných údajů pacientů léčených retigabinem byly hlášeny stavy zmatenosti u 9 % pacientů, halucinace u 2 % pacientů a psychotické poruchy u 1 % pacientů (viz bod 4.4). Většina nežádoucích účinků se objevila v prvních 8 týdnech léčby a zřejmá závislost na dávce byla pozorována pouze u stavů zmatenosti.

Údaje o nežádoucích účincích u subjektů z klinického hodnocení ukázaly, že míra výskytu diskolorací nehtů, rtů, kůže a/nebo sliznice na pacientorok expozice je 3,6 %. Kumulativní výskyt těchto příhod v 1 roce, 2 letech, 3 letech, 4 letech a 5 letech působení je přibližně 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% a 16,7%, resp.

Přibližně 30-40 % subjektů klinického hodnocení, kteří byli léčeni retigabinem a podstoupili kožní

a/nebo oftalmologické vyšetření, měli nález diskolorace nehtů, rtů, kůže a/nebo sliznic a oční pigmentace mimo sítnici a přibližně 15-30 % subjektů klinického hodnocení, kteří byli léčeni retigabinem a podrobili se oftalmologickému vyšetření, měli nález pigmentací na sítnici. Kromě toho byly zjištěny případy získaného viteliformního typu makulopatie a to jak v klinických studiích, tak ve spontánních hlášení.

Údaje od starších pacientů naznačují, že u nich může častěji docházet k určitým nežádoucím účinkům na centrální nervový systém, včetně somnolence, amnézie, poruch koordinace, vertiga, tremoru, poruch rovnováhy, poruch paměti a poruch chůze.

Hlášení podezření na nežádoucí účinek

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Subjektivní a objektivní příznaky

S předávkováním retigabinem jsou pouze omezené zkušenosti.

V průběhu klinických studií byla hlášena předávkování retigabinem dávkami přesahujícími 2500 mg/den. Kromě nežádoucích účinků, které jsou pozorovány při terapeutických dávkách, zahrnovaly příznaky předávkování retigabinem agitovanost, agresivní chování a podrážděnost. Následky předávkování nebyly hlášeny.

Ve studii s dobrovolníky se u 2 subjektů v průběhu 3 hodin po podání jednotlivé dávky 900 mg retigabinu objevila srdeční arytmie (srdeční zástava/asystolie nebo ventrikulární tachykardie). Tyto arytmie spontánně odezněly a oba dobrovolníci se uzdravili bez následků.

Léčba

Pokud dojde k předávkování, doporučuje se odpovídající podpurná léčba podle klinických příznaků pacienta, včetně monitorování elektrokardiogramu (EKG). Další opatření se provádějí na základě doporučení příslušného národního toxikologického centra- Toxikologického informačního střediska.

Ukázalo se, že hemodialýza snižuje plazmatické koncentrace retigabinu a NAMR o přibližně 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX21

Mechanismus účinku

Draslíkové kanály jsou jedny z napěťově řízených iontových kanálů, které se nacházejí v neuronech a jsou důležitými činiteli neuronální aktivity. Studie *in vitro* ukazují, že retigabin účinkuje primárně prostřednictvím otevření neuronálních draslíkových kanálů (KCNQ2 [Kv7.2] a KCNQ3 [Kv7.3]). Tím stabilizuje klidový membránový potenciál a kontroluje podprahovou elektrickou excitabilitu neuronů, čímž předchází vzniku epileptiformních výbojů akčních potenciálů. Mutace v KCNQ kanálech tvoří základ několika dědičných poruch u člověka, včetně epilepsie (KCNQ2 a 3). Mechanismus účinku retigabinu na draslíkové kanály byl velmi dobře zdokumentován, další mechanismy, pomocí kterých se může uplatňovat antiepileptický účinek retigabinu, však nebyly dosud plně objasněny.

V řadě modelů epileptických záchvatů zvyšoval retigabin práh pro spouštění epileptických záchvatů vyvolaných maximálními elektrošoky, pentylenetrazolem, pikrotoxinem a N-methyl-D-aspartátem (NMDA). Retigabin rovněž vykazoval inhibiční vlastnosti v mnoha modelech rozněcování (kindling model), např. při plně vybuzeném stavu (fully kindled state) a v některých případech v průběhu vývoje rozněcování (kindling). Retigabin byl navíc účinný v prevenci záchvatů status epilepticus u hlodavců s epileptogenními lézemi indukovanými kobaltem a v inhibici tonických extenzorových záchvatů u geneticky vnímavých myší. Význam těchto modelů pro epilepsii u člověka však není znám.

Farmakodynamické účinky

U potkanů prodlužuje retigabin dobu spánku navozeného sodnou solí thiopentalu z přibližně 4 minut na 53 minut a propofolem navozenou dobu spánku z přibližně 8 minut na 12 minut. Na dobu spánku navozeného halotanem ani sodnou solí methohexitalu neměl žádný vliv. Retigabin může prodlužovat trvání anestezie navozené některými anestetiky (např. sodnou solí thiopentalu).

Klinická účinnost přídatné léčby retigabinem u parciálních záchvatů

Ke stanovení účinnosti retigabinu jako přídatné léčby parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní byly prováděny multicentrické randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studie u celkem 1239 dospělých pacientů. Všichni pacienti, kteří byli zařazeni do studie, měli záchvaty, které nebyly dostatečně kontrolované pomocí 1 až 3 společně podávaných antiepileptik, a více než 75 % všech pacientů užívalo ≥ 2 antiepileptika současně. Průměrná délka trvání epilepsie napříč všemi studiemi byla 22 let a medián výchozí frekvence záchvatů se pohyboval v rozmezí od 8 do 12 záchvatů za 28 dnů. Pacienti byli randomizováni do skupiny s placebem nebo retigabinem v dávce 600, 900 nebo 1200 mg/den (viz tabulka 1). V průběhu 8týdenní vstupní fáze museli pacienti prodělat ≥ 4 parciální záchvaty za 28 dní. Pacienti nemohli být bez záchvatu ≥ 21 dnů. Délka udržovací fáze byla 8 až 12 týdnů.

Primární cíle posuzující účinnost byly:

- procentuální změna celkové frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů od vstupu do fáze dvojitého zaslepení (kombinace fáze titrace a udržovací léčby), ve všech třech studiích;
- podíl respondérů (definovaný jako procento pacientů s $\geq 50\%$ snížením celkové frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů) od vstupu do udržovací fáze (pouze studie 301 a 302).

Retigabin byl účinný jako přídatná léčba dospělých s parciálními záchvaty ve třech klinických studiích (tabulka 1). Retigabin byl statisticky významně superiorní oproti placebu v dávkách 600 mg/den (jedna studie), 900 mg/den (dvě studie) a 1200 mg/den (dvě studie).

Studie nebyly navrženy tak, aby hodnotily specifické kombinace antiepileptik. Proto účinnost a bezpečnost retigabinu podávaného současně s dalšími antiepileptiky, která jsou užívána méně často jako základní léčba v klinických studiích (včetně levetiracetamu), nebyla zatím definitivně prokázána.

Tabulka 1: Shrnutí změn celkové frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů a podílu respondérů (v procentech)

Studie (n=populace ve dvojité zaslepené fázi, n=populace v udržovací fázi)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/den	900 mg/den	1 200 mg/den
Studie 205 (n=396; n=303)				
Změna celkové frekvence parciálních záchvatů (medián) (v %)	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Podíl respondérů (sekundární cílový parametr)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305; n=256)				
Změna celkové frekvence parciálních záchvatů (medián) (v %)	-18 %	~	~	-44 %*
Podíl respondérů	23 %	~	~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Změna celkové frekvence parciálních záchvatů (medián) (v %)	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Podíl respondérů	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statisticky významný, $p \leq 0,05$

~ Dávka nebyla posuzována

V otevřených prodlouženích výše zmíněných tří placebem kontrolovaných studiích přetrvávala účinnost po celou dobu sledování trvající nejméně 12 měsíců (365 pacientů).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Trobalt u pediatrických pacientů ve věku 0 až (méně než) 2 roky se syndromem Lennox-Gastaut (informace o podávání u pediatrické populace viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Trobalt u pediatrických pacientů ve věku 2 roky až (méně než) 18 let se syndromem Lennox-Gastaut a u pediatrických pacientů ve věku 0 až (méně než) 18 let s parciálními záchvaty (informace o podávání u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání jednotlivé opakované perorální dávky je retigabin rychle absorbován s mediánem hodnot $t_{\max}$ obecně mezi 0,5 a 2 hodinami. Absolutní biologická dostupnost retigabinu po perorálním podání odpovídá přibližně 60 % absolutní biologické dostupnosti po podání jednotlivé intravenózní dávky.

Podání retigabinu spolu s tučným jídlem nevedlo k žádným změnám celkového rozsahu absorpce retigabinu, ale jídlo snížilo variabilitu $C_{\max}$ (23 %) mezi subjekty ve srovnání se stavem nalačno (41 %) a vedlo ke zvýšení $C_{\max}$ (38 %). Neočekává se, že by účinek jídla na $C_{\max}$ za obvyklých klinických podmínek byl klinicky významný. Proto lze přípravek Trobalt užívat s jídlem nebo nalačno.

Distribuce

Při koncentracích 0,1 až 2 $\mu\text{g/ml}$ je retigabin přibližně z 80 % vázán na plazmatické bílkoviny. Distribuční objem retigabinu v rovnovážném stavu po intravenózním podání je 2 až 3 l/kg.

Biologická transformace

Retigabin je u člověka extensivně metabolizován. Podstatná část dávky retigabinu je přeměněna na inaktivní N-glukuronidy. Retigabin je rovněž metabolizován na N-acetyl metabolit (NAMR), který je rovněž následně glukuronizován. NAMR má antiepileptickou aktivitu, ale v modelech epileptických záchvatů u zvířat je méně účinný než retigabin.

Nejsou důkazy o jaterním oxidativním metabolismu retigabinu ani NAMR enzymy cytochromu P450. Proto je nepravděpodobné, že by společné podávání s inhibitory nebo induktory enzymů cytochromu P450 ovlivnilo farmakokinetiku retigabinu nebo NAMR.

Studie *in vitro* používající lidské jaterní mikrozomy prokázaly malý nebo žádný potenciál retigabinu inhibovat hlavní izoenzymy cytochromu P450 (včetně CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4/5). Retigabin a NAMR navíc neindukovaly CYP1A2 ani CYP3A4/5 v primárních hepatocytech u člověka. Proto je nepravděpodobné, že by retigabin ovlivňoval farmakokinetiku substrátů hlavních izoenzymů cytochromu P450 prostřednictvím inhibičních nebo indukčních mechanismů.

Eliminace

Eliminace retigabinu probíhá prostřednictvím kombinace jaterního metabolismu a renální exkrece. Celkem přibližně 84 % dávky se objevuje v moči, včetně N-acetyl metabolitu (18 %), N-glukuronidů původní léčivé látky a N-acetyl metabolitu (24 %), nebo původní léčivé látky (36 %). Pouze 14 % retigabinu se vyloučí stolicí. Plazmatický poločas retigabinu je přibližně 3 až 10 hodin. Celková clearance retigabinu z plazmy po intravenózním podání je typicky 0,4 až 0,6 l/h/kg.

Linearita

Farmakokinetika retigabinu je převážně lineární v rozmezí jednotlivých dávek od 25 do 600 mg u zdravých dobrovolníků a až do 1200 mg denně u pacientů s epilepsií, bez žádné neočekávané kumulace po opakovaném podávání.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha renálních funkcí

Ve studii s jednotlivou dávkou byla AUC retigabinu zvýšena přibližně o 30 % u dobrovolníků s mírnou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) a přibližně o 100 % u dobrovolníků se středně těžkou až těžkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu < 50 ml/min), v porovnání se zdravými dobrovolníky. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou renálních funkcí se doporučuje dávky přípravku Trobalt upravit, ale u pacientů s mírnou poruchou renálních funkcí se žádná úprava dávky přípravku Trobalt nedoporučuje (viz bod 4.2).

Ve studii s jednotlivou dávkou u zdravých dobrovolníků a jedinců s terminálním stadiem renálního onemocnění byla AUC retigabinu zvýšena o přibližně 100 % u subjektů s terminálním stadiem renálního onemocnění ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Ve druhé studii s jednotlivou dávkou u subjektů s terminálním stadiem renálního onemocnění, kteří podstupovali chronickou hemodialýzu (n = 8), vedlo zahájení dialýzy přibližně 4 hodiny po jednotlivé dávce retigabinu (100 mg) ke snížení mediánu plazmatických koncentrací retigabinu o 52 % od počátku do konce dialýzy. Procento poklesu plazmatické koncentrace v průběhu dialýzy se pohybovalo od 34 % do 60 % s výjimkou jednoho subjektu, u kterého došlo k 17% snížení.

Porucha jaterních funkcí

Ve studii s jednotlivou dávkou nebyly u dobrovolníků s mírnou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre 5 až 6) prokázány žádné klinicky významné účinky na AUC retigabinu. AUC retigabinu byla zvýšena o přibližně 50 % u dobrovolníků se středně těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre 7 až 9) a o přibližně 100 % u dobrovolníků s těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre > 9), ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Úprava dávky přípravku Trobalt se doporučuje u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou jaterních funkcí (viz bod 4.2).

Tělesná hmotnost

Ve farmakokinetické analýze populací vzrůstala clearance retigabinu se zvyšujícím se tělesným povrchem. Zvýšení však nebylo považováno za klinicky významné a vzhledem k tomu, že se retigabin titruje podle odpovědi a snášenlivosti jednotlivého pacienta, není nutná úprava dávkování s ohledem na tělesnou hmotnost.

Starší pacienti (65 let a starší)

Ve studii s jednotlivou dávkou byl retigabin vylučován pomaleji u zdravých starších dobrovolníků (66 až 82 let) v porovnání se zdravými mladými dospělými dobrovolníky, což vedlo k vyšší AUC (přibližně o 40-50 %) a delšímu eliminačnímu poločasu (o 30 %) (viz bod 4.2).

Pohlaví

Výsledky studie s jednotlivou dávkou prokázaly, že u mladých dospělých dobrovolníků bylo C_{max} retigabinu přibližně o 65 % vyšší u žen než u mužů. U starších dobrovolníků (66 až 82 let) bylo C_{max} retigabinu přibližně o 75 % vyšší u žen v porovnání s muži. Pokud bylo C_{max} korigováno podle tělesné hmotnosti, jeho hodnoty byly přibližně o 30 % vyšší u mladých žen než u mužů a o 40 % vyšší u starších žen v porovnání s muži. V clearance korigované podle tělesné hmotnosti však nebyl mezi pohlavími zásadní rozdíl. Protože se retigabin titruje podle odpovědi a snášenlivosti jednotlivého pacienta, není nutná úprava dávky s ohledem na pohlaví.

Rasy

Post-hoc analýza mnoha studií se zdravými dobrovolníky prokázala 20 % snížení clearance retigabinu u zdravých černošských dobrovolníků v porovnání se zdravými dobrovolníky bílé rasy. Tento účinek se však nepovažuje za klinicky významný a proto se úprava dávky přípravku Trobalt nedoporučuje.

Pediatrická populace

Farmakokinetika retigabinu u dětí do 12 let nebyla dosud hodnocena.

Otevřená, vícedávková studie farmakokinetiky, bezpečnosti a snášenlivosti na pěti subjektech ve věku od 12 let do 18 let s parciálními záchvaty ukázala, že farmakokinetika retigabinu u dospívajících je shodná s farmakokinetikou retigabinu u dospělých.

Nicméně, účinnost a bezpečnost retigabinu nebyla u dospívajících stanovena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Maximální dávky ve studiích toxicity po opakovaném podávání byly limitovány příliš výraznými farmakologickými účinky retigabinu (včetně ataxie, hypokineze a třesu). Při hladinách, při kterých nebyly pozorovány účinky, byla v těchto studiích expozice u zvířat obecně nižší než expozice, které se dosahuje u člověka při podávání doporučených klinických dávek.

Ve studiích se psy byla pozorována distenze žlučníku, ale nebyla u nich prokázána cholestáza ani jiné známky poruchy funkce žlučníku a objem vylučované žluči byl nezměněn. Distenze žlučníku u psů vedla k fokální kompresi jater. Klinicky nebyly pozorovány žádné známky poruchy funkce žlučníku.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií genotoxicity nebo hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční toxicita

Retigabin nemá žádné účinky na fertilitu ani reprodukci.

U potkanů procházel retigabin a/nebo jeho metabolity placentou, což vedlo k podobným tkáňovým koncentracím u matky i plodu.

Po podání retigabinu březím samicím v průběhu organogeneze nebyly prokázány žádné známky teratogenicity. Ve studii peri a postnatálního vývoje u potkanů bylo podávání retigabinu během březosti spojeno se zvýšením perinatální mortality mláďat. Docházelo zde navíc ke zpoždování vývoje sluchové úlekové reakce. Tyto nálezy byly zřejmé při nižších hladinách expozice, než jsou

hladiny dosahované při podávání klinicky doporučených dávek a byly doprovázeny maternální toxicitou (včetně ataxie, hypokineze, tremoru a snížení nárůstu tělesné hmotnosti). Maternální toxicita zabráňovala vyššímu dávkování u samic a tudíž i odvození bezpečného rozsahu dávek s ohledem na léčbu člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelosy
Hypromelosa
Magnesium-stearát
Mikrokrytalická celulóza

Potahová vrstva

300 mg tablety:
Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Mastek (E553b)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Žlutý oxid železitý (E172)
Sójový lecithin Xanthanová klovatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

300 mg tablety.
Neprůhledné PVC-PVDC-Al blistry. Balení obsahuje 84 potahovaných tablet, multipack obsahuje 168 (2x84) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)
EU/1/11/681/009, EU/1/11/681/010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. března 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 14. ledna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trobalt 400 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje retigabinum 400 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Fialové podlouhlé potahované tablety o velikosti 8,1 mm x 18 mm, označené "RTG-400" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Trobalt je indikován jako přídatná léčba farmakorezistentních parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u pacientů s epilepsi ve věku 18 let a starších. Je indikován v případech, kdy se jiná vhodná kombinovaná léčba ukázala jako nedostačující nebo nebyla dobře tolerována.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Trobalt je nutné titrovat podle individuální odpovědi pacienta, aby se dosáhlo co nejlepší rovnováhy mezi účinností a snášenlivostí.

Maximální celková denní úvodní dávka je 300 mg (100 mg třikrát denně). Poté se celková denní dávka postupně zvyšuje o maximálně 150 mg každý týden, podle odpovědi a snášenlivosti jednotlivého pacienta. Předpokládá se, že se účinná udržovací dávka bude pohybovat mezi 600 mg/den a 1200 mg/den.

Maximální celková udržovací dávka je 1200 mg/den. Bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 1200 mg/den nebyla stanovena.

Pokud pacient vynechá jednu nebo více dávek, doporučuje se, aby si jednotlivou dávku vzal co nejdříve poté, co si to uvědomí.

Po užití vynechané dávky je třeba ponechat alespoň 3 hodiny před užitím následující dávky a poté se již postupuje dále podle původního dávkovacího schématu.

Při vysazování přípravku Trobalt je nutné dávky snižovat postupně v průběhu nejméně 3 týdnů (viz bod 4.4).

Starší pacienti (ve věku 65 let a starší)

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti retigabinu u pacientů ve věku 65 let a starších. U starších pacientů se doporučuje snížit úvodní i udržovací dávky přípravku

Trobalt. Celková denní úvodní dávka je 150 mg/den a během období titrace je třeba celkovou denní dávku zvyšovat maximálně o 150 mg každý týden, podle odpovědi a snášenlivosti u jednotlivého pacienta. Nedoporučuje se podávat dávky vyšší než 900 mg/den (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha renálních funkcí

Retigabin a jeho metabolity jsou vylučovány převážně renální exkrecí.

U pacientů s mírnou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) není nutná žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu < 50 ml/min) se doporučuje 50% snížení úvodní i udržovací dávky přípravku Trobalt (viz bod 5.2). Celková denní úvodní dávka je 150 mg a během období titrace se doporučuje, aby se dávka zvyšovala o 50 mg každý týden až do maximální celkové dávky 600 mg/den.

U pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin podstupujících hemodialýzu je třeba v den dialýzy jako obvykle užít tři denní dávky. Kromě toho se doporučuje přidat jednu dodatečnou dávku ihned po hemodialýze. Dojde-li k záchvatu ke konci dialýzy, může být zvážena další dodatečná dávka na počátku následných dialýz.

Porucha jaterních funkcí

U pacientů s mírnou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre 5 až 6) není nutná žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre ≥ 7) je doporučeno 50% snížení úvodní i udržovací dávky přípravku Trobalt (viz bod 5.2). Celková denní úvodní dávka je 150 mg a během období titrace se doporučuje dávku zvyšovat o 50 mg každý týden až do maximální celkové dávky 600 mg/den.

Pediatrická populace

Současné dostupné farmakokinetické údaje jsou popsány v bodě 5.2, nemohou být ale dána žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek Trobalt je určen k perorálnímu podání. Tablety je nutné užívat ve třech dílčích dávkách každý den. Tablety je třeba spolknout celé, nesmí se kousat, drtit ani dělit.

Přípravek Trobalt lze užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oční poruchy

V dlouhodobých klinických studiích s retigabinem byly hlášeny změny pigmentace (diskolorace) oční tkáně včetně sítnice, které se někdy, ale ne vždy, vyskytly současně se změnou pigmentace kůže, rtů nebo nehtů (viz odstavec níže a bod 4.8). U některých jedinců byla hlášena reverzibilita pigmentace

sítnice po vysazení retigabinu. Dlouhodobá prognóza těchto nálezů není v současné době známa, ale některá hlášení byla spojena se zhoršením zraku.

Navíc byla též identifikována zvláštní forma makulopatie s viteliformním charakterem léze (viz bod 4.8), ve většině případů diagnostikovaná pomocí optické koherentní tomografie (OCT). Rychlost progresu viteliformní makulopatie a jejího dopadu na retinální a makulární funkce a na zrak je nejasná. Byly hlášeny abnormality vizu (zúžení zorného pole, ztráta senzitivity centrální části sítnice a snížená ostrost zraku).

Všichni pacienti by se měli podrobit podrobným oftalmologickým vyšetřením na začátku léčby a dále alespoň jednou za 6 měsíců, která by měla zahrnovat vyšetření ostrosti zraku, vyšetření šterbinovou lampou, vyšetření očního pozadí v mydriáze s pořízením fotografie a makulární OCT.

Pokud jsou zaznamenány změny pigmentace retiny, viteliformní makulopatie nebo změny vidění, léčba Trobaltem by měla pokračovat pouze po pečlivém přehodnocení přínosů léčby a rizik. Pokud se v léčbě pokračuje, pacienti by měli být blíže sledováni.

Kožní poruchy

Byly hlášeny změny pigmentace (diskolorace) kůže, rtů nebo nehtů v dlouhodobých klinických studiích s retigabinem, které se někdy, ale ne vždy, vyskytly současně se změnou pigmentace oční tkáně (viz odstavec výše a bod 4.8). U pacientů, u kterých se objeví tyto změny, by léčba Trobaltem měla pokračovat jedině po pečlivém přehodnocení přínosu léčby a rizik.

Retence moči

Retence moči, dysurie a obtížný start močení byly hlášeny v kontrolovaných klinických studiích s retigabinem obvykle během prvních 8 týdnů léčby (viz bod 4.8). Přípravek Trobalt je nutné u pacientů s rizikem retence moči podávat s opatrností a doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možném riziku těchto nežádoucích účinků.

QT interval

Studie vedení vzruchu v srdečním svalu u zdravých subjektů ukázala, že retigabin titrovaný na dávku 1200 mg/den vedl k prodloužení QT intervalu. Do 3 hodin po podání dávky bylo pozorováno průměrné prodloužení individuálně korigovaného QT intervalu (QTcI, Individual Corrected QT interval) o až 6,7 ms (horní hranice 95 % jednostranného CI 12,6 ms). Pokud je přípravek Trobalt předepisován spolu s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, je třeba postupovat s opatrností. Se stejnou opatrností je nutno postupovat při předepisování přípravku Trobalt pacientům, u kterých bylo diagnostikováno prodloužení QT intervalu, pacientům s městnavým srdečním selháním, ventrikulární hypertrofií, hypokalémií nebo hypomagnezémií a při zahájení léčby u pacientů ve věku 65 let a starších.

U těchto pacientů se doporučuje provést před zahájením léčby přípravkem Trobalt elektrokaardiografické vyšetření (EKG). Pacientům s korigovaným QT intervalem >440 ms před zahájením léčby je pak třeba provést EKG vyšetření po dosažení udržovací dávky.

Psychiatrické poruchy

V kontrolovaných klinických studiích s retigabinem byly hlášeny stavy zmatenosti, psychotické poruchy a halucinace (viz bod 4.8). Tyto účinky se obvykle objevovaly v průběhu prvních 8 týdnů léčby a často vedly u těchto pacientů k ukončení léčby. Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možném riziku těchto nežádoucích účinků.

Riziko sebevraždy

Sebevražedné myšlenky a chování byly hlášeny u pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích. Metaanalýza randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií s antiepileptiky rovněž prokázala malé zvýšení rizika sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšení rizika při podávání retigabinu.

Pacienty je proto třeba pečlivě sledovat, zda se u nich neobjeví známky sebevražedných myšlenek a chování, a popřípadě zvážit vhodnou léčbu. Pacienty (a jejich pečovatele) je nutné poučit, aby v případě, že se objeví náznaky sebevražedných myšlenek nebo chování, okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Starší pacienti (65 let a starší)

U starších pacientů může být zvýšené riziko nežádoucích účinků na centrální nervový systém, retence moči a fibrilace síní. Těmto pacientům je nutné podávat přípravek Trobalt s opatrností a doporučuje se zde snížit úvodní i udržovací dávku (viz body 4.2 a 5.2).

Křeče při vysazení

Přípravek Trobalt je nutné vysazovat postupně, aby se minimalizovalo riziko relapsu záchvatů (rebound záchvaty). Dávku přípravku Trobalt se doporučuje snižovat v průběhu alespoň 3 týdnů, pokud z důvodu bezpečnosti není nutné přípravek vysadit okamžitě (viz bod 4.2).

Výsledky laboratorních vyšetření

Bylo prokázáno, že retigabin interferuje s klinickými laboratorními testy ke stanovení bilirubinu v séru i v moči, což může vést k falešně zvýšeným hodnotám.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Další antiepileptika

Údaje *in vitro* ukázaly nízký potenciál pro vzájemné interakce s dalšími antiepileptiky (viz bod 5.2). Potenciál pro lékové interakce byl proto hodnocen na základě souhrnné analýzy napříč klinickými studiemi. I když taková analýza není považována za tak vypovídající, jako vlastní studie lékových interakcí, její výsledky dokládají údaje *in vitro*.

Na základě těchto souhrnných údajů bylo prokázáno, že podání retigabinu nemělo klinicky významné účinky na údolní (trough) plazmatické koncentrace následujících antiepileptik:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, pregabalin, topiramát, valproát, zonisamid.

Kromě toho souhrnné údaje ukázaly, že podávání následujících antiepileptik nemělo žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku retigabinu:

- lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, topiramát, valproát.

Tato analýza rovněž neprokázala žádný klinicky významný vliv induktorů (fenytoin, karbamazepin a fenobarbital) na clearance retigabinu.

Údaje v ustáleném stavu získané od omezeného počtu pacientů z menších studií fáze II však ukázaly, že:

- fenytoin může snižovat systémovou expozici retigabinu o 35 %;
- karbamazepin může snižovat systémovou expozici retigabinu o 33 %.

Interakce s digoxinem

Údaje z jedné studie *in vitro* prokázaly, že N-acetyl metabolit retigabinu (NAMR) inhiboval glykoproteinem P zprostředkovaný transport digoxinu, přičemž tento inhibiční účinek byl závislý na koncentraci.

Podle studie provedené u zdravých dobrovolníků způsobují terapeutické dávky retigabinu (600 – 1200 mg/den) malé (8 – 18 %) zvýšení AUC digoxinu po podání jedné perorální dávky digoxinu. Zdá se, že toto zvýšení není závislé na dávce retigabinu a není považováno za klinicky významné. V C_{max} digoxinu nedošlo k významné změně. Úprava dávky digoxinu není nutná.

Interakce s anestetiky

Přípravek Trobalt může prodlužovat trvání anestezie indukované některými anestetiky (např. sodnou solí thiopentalu, viz bod 5.1).

Interakce s alkoholem

Společné podávání etanolu (1,0 g/kg) s retigabinem (200 mg) vedlo u zdravých dobrovolníků ke zvýšení výskytu rozmazaného vidění. Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možných nežádoucích účincích na jejich zrak, pokud užívají přípravek Trobalt spolu s alkoholem.

Perorální antikoncepce

Při dávkách retigabinu až do 750 mg/den nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv retigabinu na farmakokinetiku estrogenové (ethinylestradiol) ani progesteronové (norethisteron) složky perorální antikoncepce. Nízké dávky kombinované perorální antikoncepce navíc neměly žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku retigabinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko související s podáváním antiepileptik obecně

Všechny ženy ve fertilním věku by měly být poučeny odborným lékařem. Nutnost podávání antiepileptik je třeba znovu zhodnotit, pokud žena plánuje těhotenství. U žen, které jsou léčeny pro epilepsii, je nutné se vyvarovat náhlého vysazení antiepileptik, protože to by mohlo vést k relapsu záchvatů, což by mohlo mít závažné následky pro ženu i pro nenarozené dítě.

Riziko vrozených malformací je u dětí matek léčených antiepileptiky 2-3násobně vyšší v porovnání s incidencí očekávanou v běžné populaci, která je přibližně 3 %. Nejčastěji hlášenými defekty jsou rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekty neurální trubice. Léčba více antiepileptiky je spojena s vyšším rizikem kongenitálních malformací než monoterapie, a proto je třeba monoterapii použít všude tam, kde je to možné.

Riziko související s přípravkem Trobalt

O podávání retigabinu těhotným ženám nejsou k dispozici dostatečné údaje. Studie na zvířatech nejsou dostatečné s ohledem na reprodukční toxicitu, protože plazmatické hladiny, kterých bylo dosaženo v těchto studiích, byly nižší než hladiny, kterých se dosahuje u člověka při podávání doporučených dávek (viz bod 5.3). Ve vývojových studiích u potkanů bylo u mláďat, jejichž matky byly léčeny retigabinem během březosti, zaznamenáno zpoždění ve vývoji sluchové úlekové reakce (viz bod 5.3). Klinický význam tohoto nálezu není znám.

Přípravek Trobalt se nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se retigabin vylučuje do mateřského mléka u člověka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování retigabinu a/nebo jeho metabolitů do mateřského mléka. Rozhodnutí o tom, zda pokračovat v kojení nebo zda ho přerušit, nebo zda pokračovat v léčbě přípravkem Trobalt nebo ji přerušit, je třeba provádět vždy po pečlivém zvážení prospěchu z kojení pro dítě a prospěchu z léčby přípravkem Trobalt pro ženu.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyly prokázány žádné účinky na fertilitu související s léčbou retigabinem. Plazmatické hladiny, kterých bylo v těchto studiích dosaženo, však byly nižší než hladiny, kterých se dosahuje u člověka při podávání doporučených dávek (viz bod 5.3).

Účinky retigabinu na fertilitu u člověka nebyly dosud stanoveny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V kontrolovaných klinických studiích, zvláště při titrování dávky, byly hlášeny nežádoucí účinky jako je závrať, somnolence, diplopie a rozmazané vidění (viz bod 4.8). Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možném riziku výskytu těchto nežádoucích účinků při zahájení léčby a při každém dalším kroku titrace dávky a aby byli rovněž poučeni, že nemají řídit dopravní prostředky ani obsluhovat stroje, dokud nezjistí, jak je přípravek Trobalt ovlivňuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Dle souhrnných údajů týkajících se bezpečnosti, které byly získány ze tří multicentrických randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studií, byly nežádoucí účinky obvykle mírné a střední intenzity a byly nejčastěji hlášeny v průběhu prvních 8 týdnů léčby. U závratí, somnolence, stavů zmatenosti, afázie, poruch koordinace, tremoru, poruch rovnováhy, poruch paměti, poruch chůze, rozmazaného vidění a zácpy byla prokázána zřejmá závislost na dávce přípravku.

Nežádoucí účinky, které podle hlášení vedly nejčastěji k přerušení léčby, byly závrať, somnolence, únava a stavy zmatenosti.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků byla klasifikována následujícím způsobem:

Velmi časté: $\geq 1/10$
Časté: $\geq 1/100$ až $<1/10$
Méně časté: $\geq 1/1\,000$ až $<1/100$
Vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$
Velmi vzácné: $<1/10\,000$.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu	
Psychiatrické poruchy		Stavy zmatenosti, psychotické poruchy, halucinace, dezorientace, úzkost	

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy nervového systému	Závrať, somnolence	Amnézie, afázie, poruchy koordinace, vertigo, parestezie, tremor, poruchy rovnováhy, poruchy paměti, dysfázie, dysartrie, poruchy pozornosti, poruchy chůze, myoklonus	Hypokineze
Poruchy oka	Změny pigmentace (diskolorace) oční tkáně včetně sítnice byly pozorovány po několika letech léčby. Některá z těchto hlášení byla spojena se zhoršením zraku.	Diplopie, rozmazané vidění, získaná viteliformní makulopatie	
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zácpa, dyspepsie, sucho v ústech	Dysfagie
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení hodnot jaterních testů	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Modro-šedá diskolorace nehtů, rtů a/nebo kůže byla pozorována obecně při vyšších dávkách a po několika letech léčby.		Kožní vyrážka, hyperhidróza
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie, opožděný start močení, hematurie, chromaturie	Retence moči, nefrolitiáza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Astenie, malátnost, periferní otok	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které souvisí s funkční poruchou močení, včetně retence moči, byly hlášeny u 5 % pacientů léčených retigabinem v souboru, u kterého byly získány souhrnné údaje týkající se bezpečnosti (viz bod 4.4). Většina těchto účinků se objevila v průběhu prvních 8 týdnů léčby a nebyla u nich zřejmá souvislost s dávkou.

V souboru souhrnných údajů pacientů léčených retigabinem byly hlášeny stavy zmatenosti u 9 % pacientů, halucinace u 2 % pacientů a psychotické poruchy u 1 % pacientů (viz bod 4.4). Většina nežádoucích účinků se objevila v prvních 8 týdnech léčby a zřejmá závislost na dávce byla pozorována pouze u stavů zmatenosti.

Údaje o nežádoucích účincích u subjektů z klinického hodnocení ukázaly, že míra výskytu diskolorací nehtů, rtů, kůže a/nebo sliznice na pacientůrok expozice je 3,6 %. Kumulativní výskyt těchto příhod v 1 roce, 2 letech, 3 letech, 4 letech a 5 letech působení je přibližně 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% a 16,7%, resp.

Přibližně 30-40 % subjektů klinického hodnocení, kteří byli léčeni retigabinem a podstoupili kožní

a/nebo oftalmologické vyšetření, měli nález diskolorace nehtů, rtů, kůže a/nebo sliznic a oční pigmentace mimo sítnici a přibližně 15-30 % subjektů klinického hodnocení, kteří byli léčeni retigabinem a podrobili se oftalmologickému vyšetření, měli nález pigmentací na sítnici. Kromě toho byly zjištěny případy získaného viteliformního typu makulopatie a to jak v klinických studiích, tak ve spontánních hlášení.

Údaje od starších pacientů naznačují, že u nich může častěji docházet k určitým nežádoucím účinkům na centrální nervový systém, včetně somnolence, amnézie, poruch koordinace, vertiga, tremoru, poruch rovnováhy, poruch paměti a poruch chůze.

Hlášení podezření na nežádoucí účinek

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Subjektivní a objektivní příznaky

S předávkováním retigabinem jsou pouze omezené zkušenosti.

V průběhu klinických studií byla hlášena předávkování retigabinem dávkami přesahujícími 2500 mg/den. Kromě nežádoucích účinků, které jsou pozorovány při terapeutických dávkách, zahrnovaly příznaky předávkování retigabinem agitovanost, agresivní chování a podrážděnost. Následky předávkování nebyly hlášeny.

Ve studii s dobrovolníky se u 2 subjektů v průběhu 3 hodin po podání jednotlivé dávky 900 mg retigabinu objevila srdeční arytmie (srdeční zástava/asystolie nebo ventrikulární tachykardie). Tyto arytmie spontánně odezněly a oba dobrovolníci se uzdravili bez následků.

Léčba

Pokud dojde k předávkování, doporučuje se odpovídající podpůrná léčba podle klinických příznaků pacienta, včetně monitorování elektrokardiogramu (EKG). Další opatření se provádějí na základě doporučení příslušného národního toxikologického centra-Toxikologického informačního střediska.

Ukázalo se, že hemodialýza snižuje plazmatické koncentrace retigabinu a NAMR o přibližně 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX21

Mechanismus účinku

Draslíkové kanály jsou jedny z napěťově řízených iontových kanálů, které se nacházejí v neuronech a jsou důležitými činiteli neuronální aktivity. Studie *in vitro* ukazují, že retigabin účinkuje primárně prostřednictvím otevření neuronálních draslíkových kanálů (KCNQ2 [Kv7.2] a KCNQ3 [Kv7.3]). Tím stabilizuje klidový membránový potenciál a kontroluje podprahovou elektrickou excitabilitu neuronů, čímž předchází vzniku epileptiformních výbojů akčních potenciálů. Mutace v KCNQ kanálech tvoří základ několika dědičných poruch u člověka, včetně epilepsie (KCNQ2 a 3). Mechanismus účinku retigabinu na draslíkové kanály byl velmi dobře zdokumentován, další mechanismy, pomocí kterých se může uplatňovat antiepileptický účinek retigabinu, však nebyly dosud plně objasněny.

V řadě modelů epileptických záchvatů zvyšoval retigabin práh pro spouštění epileptických záchvatů vyvolaných maximálními elektrošoky, pentylenetrazolem, pikrotoxinem a N-methyl-D-aspartátem (NMDA). Retigabin rovněž vykazoval inhibiční vlastnosti v mnoha modelech rozněcování (kindling model), např. při plně vybuzeném stavu (fully kindled state) a v některých případech v průběhu vývoje rozněcování (kindling). Retigabin byl navíc účinný v prevenci záchvatů status epilepticus u hlodavců s epileptogenními lézemi indukovanými kobaltem a v inhibici tonických extenzorových záchvatů u geneticky vnímavých myší. Význam těchto modelů pro epilepsii u člověka však není znám.

Farmakodynamické účinky

U potkanů prodlužuje retigabin dobu spánku navozeného sodnou solí thiopentalu z přibližně 4 minut na 53 minut a propofolem navozenou dobu spánku z přibližně 8 minut na 12 minut. Na dobu spánku navozeného halotanem ani sodnou solí methohexitalu neměl žádný vliv. Retigabin může prodlužovat trvání anestezie navozené některými anestetiky (např. sodnou solí thiopentalu).

Klinická účinnost přídatné léčby retigabinem u parciálních záchvatů

Ke stanovení účinnosti retigabinu jako přídatné léčby parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní byly prováděny multicentrické randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studie u celkem 1239 dospělých pacientů. Všichni pacienti, kteří byli zařazeni do studie, měli záchvaty, které nebyly dostatečně kontrolované pomocí 1 až 3 společně podávaných antiepileptik, a více než 75 % všech pacientů užívalo ≥ 2 antiepileptika současně. Průměrná délka trvání epilepsie napříč všemi studiemi byla 22 let a medián výchozí frekvence záchvatů se pohyboval v rozmezí od 8 do 12 záchvatů za 28 dnů. Pacienti byli randomizováni do skupiny s placebem nebo retigabinem v dávce 600, 900 nebo 1200 mg/den (viz tabulka 1). V průběhu 8týdenní vstupní fáze museli pacienti prodělat ≥ 4 parciální záchvaty za 28 dní. Pacienti nemohli být bez záchvatu ≥ 21 dnů. Délka udržovací fáze byla 8 až 12 týdnů.

Primární cíle posuzující účinnost byly:

- procentuální změna celkové frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů od vstupu do fáze dvojitého zaslepení (kombinace fáze titrace a udržovací léčby), ve všech třech studiích;
- podíl respondérů (definovaný jako procento pacientů s $\geq 50\%$ snížením celkové frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů) od vstupu do udržovací fáze (pouze studie 301 a 302).

Retigabin byl účinný jako přídatná léčba dospělých s parciálními záchvaty ve třech klinických studiích (tabulka 1). Retigabin byl statisticky významně superiorní oproti placebu v dávkách 600 mg/den (jedna studie), 900 mg/den (dvě studie) a 1200 mg/den (dvě studie).

Studie nebyly navrženy tak, aby hodnotily specifické kombinace antiepileptik. Proto účinnost a bezpečnost retigabinu podávaného současně s dalšími antiepileptiky, která jsou užívána méně často jako základní léčba v klinických studiích (včetně levetiracetamu), nebyla zatím definitivně prokázána.

Tabulka 1: Shrnutí změn celkové frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů a podílu respondérů (v procentech)

Studie (n=populace ve dvojité zaslepené fázi, n=populace v udržovací fázi)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/den	900 mg/den	1 200 mg/den
Studie 205 (n=396; n=303)				
Změna celkové frekvence parciálních záchvatů (medián) (v %)	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Podíl respondérů (sekundární cílový parametr)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Studie 301 (n=305; n=256)				
Změna celkové frekvence parciálních záchvatů (medián) (v %)	-18 %	~	~	-44 %*
Podíl respondérů	23 %	~	~	56 %*
Studie 302 (n=538; n=471)				
Změna celkové frekvence parciálních záchvatů (medián) (v %)	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Podíl respondérů	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statisticky významný, $p \leq 0,05$

~ Dávka nebyla posuzována

V otevřených prodloužených výše zmíněných třech placebem kontrolovaných studiích přetrvávala účinnost po celou dobu sledování trvající nejméně 12 měsíců (365 pacientů).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Trobalt u pediatrických pacientů ve věku 0 až (méně než) 2 roky se syndromem Lennox-Gastaut (informace o podávání u pediatrické populace viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Trobalt u pediatrických pacientů ve věku 2 roky až (méně než) 18 let se syndromem Lennox-Gastaut a u pediatrických pacientů ve věku 0 až (méně než) 18 let s parciálními záchvaty (informace o podávání u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání jednotlivé opakované perorální dávky je retigabin rychle absorbován s mediánem hodnot $t_{\max}$ obecně mezi 0,5 a 2 hodinami. Absolutní biologická dostupnost retigabinu po perorálním podání odpovídá přibližně 60 % absolutní biologické dostupnosti po podání jednotlivé intravenózní dávky.

Podání retigabinu spolu s tučným jídlem nevedlo k žádným změnám celkového rozsahu absorpce retigabinu, ale jídlo snížilo variabilitu $C_{\max}$ (23 %) mezi subjekty ve srovnání se stavem nalačno (41 %) a vedlo ke zvýšení $C_{\max}$ (38 %). Neočekává se, že by účinek jídla na $C_{\max}$ za obvyklých klinických podmínek byl klinicky významný. Proto lze přípravek Trobalt užívat s jídlem nebo nalačno.

Distribuce

Při koncentracích 0,1 až 2 $\mu\text{g/ml}$ je retigabin přibližně z 80 % vázán na plazmatické bílkoviny. Distribuční objem retigabinu v rovnovážném stavu po intravenózním podání je 2 až 3 l/kg.

Biologická transformace

Retigabin je u člověka extensivně metabolizován. Podstatná část dávky retigabinu je přeměněna na inaktivní N-glukuronidy. Retigabin je rovněž metabolizován na N-acetyl metabolit (NAMR), který je rovněž následně glukuronizován. NAMR má antiepileptickou aktivitu, ale v modelech epileptických záchvatů u zvířat je méně účinný než retigabin.

Nejsou důkazy o jaterním oxidativním metabolismu retigabinu ani NAMR enzymy cytochromu P450. Proto je nepravděpodobné, že by společné podávání s inhibitory nebo induktory enzymů cytochromu P450 ovlivnilo farmakokinetiku retigabinu nebo NAMR.

Studie *in vitro* používající lidské jaterní mikrozomy prokázaly malý nebo žádný potenciál retigabinu inhibovat hlavní izoenzymy cytochromu P450 (včetně CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4/5). Retigabin a NAMR navíc neindukovaly CYP1A2 ani CYP3A4/5 v primárních hepatocytech u člověka. Proto je nepravděpodobné, že by retigabin ovlivňoval farmakokinetiku substrátů hlavních izoenzymů cytochromu P450 prostřednictvím inhibičních nebo indukčních mechanismů.

Eliminace

Eliminace retigabinu probíhá prostřednictvím kombinace jaterního metabolismu a renální exkrece. Celkem přibližně 84 % dávky se objevuje v moči, včetně N-acetyl metabolitu (18 %), N-glukuronidů původní léčivé látky a N-acetyl metabolitu (24 %), nebo původní léčivé látky (36 %). Pouze 14 % retigabinu se vyloučí stolicí. Plazmatický poločas retigabinu je přibližně 3 až 10 hodin. Celková clearance retigabinu z plazmy po intravenózním podání je typicky 0,4 až 0,6 l/h/kg.

Linearita

Farmakokinetika retigabinu je převážně lineární v rozmezí jednotlivých dávek od 25 do 600 mg u zdravých dobrovolníků a až do 1200 mg denně u pacientů s epilepsií, bez žádné neočekávané kumulace po opakovaném podávání.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha renálních funkcí

Ve studii s jednotlivou dávkou byla AUC retigabinu zvýšena přibližně o 30 % u dobrovolníků s mírnou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) a přibližně o 100 % u dobrovolníků se středně těžkou až těžkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu < 50 ml/min), v porovnání se zdravými dobrovolníky. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou renálních funkcí se doporučuje dávky přípravku Trobalt upravit, ale u pacientů s mírnou poruchou renálních funkcí se žádná úprava dávky přípravku Trobalt nedoporučuje (viz bod 4.2).

Ve studii s jednotlivou dávkou u zdravých dobrovolníků a subjektů s terminálním stadiem renálního onemocnění byla AUC retigabinu zvýšena o přibližně 100 % u subjektů s terminálním stadiem renálního onemocnění ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Ve druhé studii s jednotlivou dávkou u subjektů s terminálním stadiem renálního onemocnění, kteří podstupovali chronickou hemodialýzu (n = 8), vedlo zahájení dialýzy přibližně 4 hodiny po jednotlivé dávce retigabinu (100 mg) ke snížení mediánu plazmatických koncentrací retigabinu o 52 % od počátku do konce dialýzy. Procento poklesu plazmatické koncentrace v průběhu dialýzy se pohybovalo od 34 % do 60 % s výjimkou jednoho subjektu, u kterého došlo k 17% snížení.

Porucha jaterních funkcí

Ve studii s jednotlivou dávkou nebyly u dobrovolníků s mírnou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre 5 až 6) prokázány žádné klinicky významné účinky na AUC retigabinu. AUC retigabinu byla zvýšena o přibližně 50 % u dobrovolníků se středně těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre 7 až 9) a o přibližně 100 % u dobrovolníků s těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre > 9), ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Úprava dávky přípravku Trobalt se doporučuje u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou jaterních funkcí (viz bod 4.2).

Tělesná hmotnost

Ve farmakokinetické analýze populací vzrůstala clearance retigabinu se zvyšujícím se tělesným povrchem. Zvýšení však nebylo považováno za klinicky významné a vzhledem k tomu, že se retigabin titruje podle odpovědi a snášenlivosti jednotlivého pacienta, není nutná úprava dávkování s ohledem na tělesnou hmotnost.

Starší pacienti (65 let a starší)

Ve studii s jednotlivou dávkou byl retigabin vylučován pomaleji u zdravých starších dobrovolníků (66 až 82 let) v porovnání se zdravými mladými dospělými dobrovolníky, což vedlo k vyšší AUC (přibližně o 40-50 %) a delšímu eliminačnímu poločasu (o 30 %) (viz bod 4.2).

Pohlaví

Výsledky studie s jednotlivou dávkou prokázaly, že u mladých dospělých dobrovolníků bylo C_{max} retigabinu přibližně o 65 % vyšší u žen než u mužů. U starších dobrovolníků (66 až 82 let) bylo C_{max} retigabinu přibližně o 75 % vyšší u žen v porovnání s muži. Pokud bylo C_{max} korigováno podle tělesné hmotnosti, jeho hodnoty byly přibližně o 30 % vyšší u mladých žen než u mužů a o 40 % vyšší u starších žen v porovnání s muži. V clearance korigované podle tělesné hmotnosti však nebyl mezi pohlavími zásadní rozdíl. Protože se retigabin titruje podle odpovědi a snášenlivosti jednotlivého pacienta, není nutná úprava dávky s ohledem na pohlaví.

Rasy

Post-hoc analýza mnoha studií se zdravými dobrovolníky prokázala 20 % snížení clearance retigabinu u zdravých černošských dobrovolníků v porovnání se zdravými dobrovolníky bílé rasy. Tento účinek se však nepovažuje za klinicky významný a proto se úprava dávky přípravku Trobalt nedoporučuje.

Pediatrická populace

Farmakokinetika retigabinu u dětí do 12 let nebyla dosud hodnocena.

Otevřená, vícedávková studie farmakokinetiky, bezpečnosti a snášenlivosti na pěti subjektech ve věku od 12 let do 18 let s parciálními záchvaty ukázala, že farmakokinetika retigabinu u dospívajících je shodná s farmakokinetikou retigabinu u dospělých.

Nicméně, účinnost a bezpečnost retigabinu nebyla u dospívajících stanovena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Maximální dávky ve studiích toxicity po opakovaném podávání byly limitovány příliš výraznými farmakologickými účinky retigabinu (včetně ataxie, hypokineze a třesu). Při hladinách, při kterých nebyly pozorovány účinky, byla v těchto studiích expozice u zvířat obecně nižší, než expozice, které se dosahuje u člověka při podávání doporučených klinických dávek.

Ve studiích se psy byly pozorovány distenze žlučníku, ale nebyla u nich prokázána cholestáza ani jiné známky poruchy funkce žlučníku a objem vylučované žluči byl nezměněn. Distenze žlučníku u psů vedla k lokální kompresi jater. Klinicky nebyly pozorovány žádné známky poruchy funkce žlučníku.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií genotoxicity nebo hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční toxicita

Retigabin nemá žádné účinky na fertilitu ani reprodukci.

U potkanů procházel retigabin a/nebo jeho metabolity placentou, což vedlo k podobným tkáňovým koncentracím u matky i plodu.

Po podání retigabinu březím samicím v průběhu organogeneze nebyly prokázány žádné známky teratogenicity. Ve studii peri a postnatálního vývoje u potkanů bylo podávání retigabinu během březosti spojeno se zvýšením perinatální mortality mláďat. Docházelo zde navíc ke zpoždování

vývoje sluchové úlekové reakce. Tyto nálezy byly zřejmé při nižších hladinách expozice, než jsou hladiny dosahované při podávání klinicky doporučených dávek a byly doprovázeny maternální toxicitou (včetně ataxie, hypokineze, tremoru a snížení nárůstu tělesné hmotnosti). Maternální toxicita zabráňovala vyššímu dávkování u samic a tudíž i odvození bezpečného rozsahu dávek s ohledem na léčbu člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelosy
Hypromelosa
Magnesium-stearát
Mikrokrytalická celulóza.

Potahová vrstva

400 mg tablety:
Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Mastek (E553b)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Karmín (E120)
Sójový lecithinXanthanová klovatina.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

400 mg tablety (balení k udržovací léčbě):
Neprůhledné PVC-PVDC-Al blistry. Balení obsahuje 84 potahovaných tablet, multipack obsahuje 168 (2x84) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

- 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**
EU/1/11/681/011, EU/1/11/681/012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. března 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 14. ledna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURLD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci nechá před uvedením přípravku na trh a také po změnách klíčových částí vzdělávacího materiálu schválit konečný vzdělávací materiál příslušnou národní kompetentní autoritou v každém členském státě.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby při uvedení přípravku na trh a po uvedení přípravku na trh měli neurologové, oftalmologové a další odborníci ve zdravotnictví (v souladu s národními požadavky) k dispozici informační balíček pro lékaře obsahující:

- Souhrn údajů o přípravku
- Návod/příručka k předepisování přípravku pro lékaře. Pokud je to možné, součástí vzdělávacích materiálů by měl také být průvodní dopis, zdůrazňující hlavní změny. Návod/příručka pro lékaře by měl obsahovat následující klíčové informace:
 - Nutnost informovat pacienty, že přípravek Trobalt může způsobovat nebo zhoršovat příznaky retence moči/obtížného startu močení.

- Nutnost informovat pacienty o nežádoucích účincích souvisejících s prodloužením QT intervalu.
- Opatrnost při podávání přípravku Trobalt pacientům se srdečním onemocněním nebo pacientům současně užívajícím léčivé přípravky, o kterých je známo, že způsobují prodloužení QT intervalu.
- Nutnost informovat pacienty, že Trobalt může způsobovat stav zmatenosti, halucinace a psychotické poruchy, a nutnost dodržovat postup při titraci dávky, aby se minimalizovala tato rizika.
- Nutnost informovat pacienty, že Trobalt může způsobovat změny pigmentace očních tkání včetně retiny a také kůže, rtů a/nebo nehtů, stejně jako zvláštní formu makulopatie s viteliformním charakterem léze.
- Nutnost podrobného oftalmologického vyšetření včetně ostrosti zraku, vyšetření šterbinovou lampou, vyšetření očního pozadí v mydriáze s pořízením fotografie a makulární optická koherentní tomografie (OCT) na začátku léčby a dále alespoň jednou za 6 měsíců po dobu trvání léčby. Pokud jsou zaznamenány změny pigmentace, makulopatie s viteliformním charakterem léze nebo změny vidění, má léčba TROBALTEM pokračovat pouze po pečlivém přehodnocení vyváženosti rizik léčby jejími výhodami. Pokud se v léčbě pokračuje, pacient má být podrobněji sledován.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trobalt 50 mg potahované tablety
retigabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje retigabinum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

21 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUZITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

trobalt 50 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trobalt 50 mg potahované tablety
retigabinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trobalt 100 mg potahované tablety
retigabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje retigabinum 100 mg .

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

21 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

trobalt 100 mg

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trobalt 100 mg potahované tablety
retigabinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trobalt 200 mg potahované tablety
retigabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje retigabinum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Glaxo Group Limited

980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/681/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

trobalt 200 mg

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trobalt 200 mg potahované tablety
retigabinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trobalt 300 mg potahované tablety
retigabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje retigabinum 300 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Glaxo Group Limited

980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/681/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

trobalt 300 mg

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trobalt 300 mg potahované tablety
retigabinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trobalt 400 mg potahované tablety
retigabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje retigabinum 400 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/681/011

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

trobalt 400 mg

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trobalt 400 mg potahované tablety
retigabinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (S BLUE BOXEM – POUZE PRO VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trobalt 200 mg potahované tablety
retigabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje retigabinum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícenásobné balení: 168 (2 balení po 84) potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST****9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Glaxo Group Limited

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/681/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (S BLUE BOXEM – POUZE PRO VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trobalt 300 mg potahované tablety
retigabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje retigabinum 300 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícenásobné balení: 168 (2 balení po 84) potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST****9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Glaxo Group Limited

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/681/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (S BLUE BOXEM – POUZE PRO VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trobalt 400 mg potahované tablety
retigabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje retigabinum 400 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícenásobné balení: 168 (2 balení po 84) potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST****9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Glaxo Group Limited

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**STŘEDNÍ KRABÍČKA (BEZ BLUE BOXU – POUZE PRO VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trobalt 200 mg potahované tablety
retigabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje retigabinum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

84 potahovaných tablet
Součást vícenásobného balení, nesmí být prodáván samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/681/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

trobalt 200 mg

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**STŘEDNÍ KRABÍČKA (BEZ BLUE BOXU – POUZE PRO VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trobalt 300 mg potahované tablety
retigabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje retigabinum 300 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

84 potahovaných tablet
Součást vícenásobného balení, nesmí být prodáván samostatně

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/681/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

trobalt 300 mg

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**STŘEDNÍ KRABÍČKA (BEZ BLUE BOXU – POUZE PRO VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trobalt 400 mg potahované tablety
retigabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje retigabinum 400 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

84 potahovaných tablet
Součást vícenásobného balení, nesmí být prodáván samostatně

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/681/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

trobalt 400 mg

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace – Informace pro uživatele

Trobalt 50 mg potahované tablety

Trobalt 100 mg potahované tablety

Trobalt 200 mg potahované tablety

Trobalt 300 mg potahované tablety

Trobalt 400 mg potahované tablety

Retigabinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by ji ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Trobalt a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trobalt užívat
3. Jak se přípravek Trobalt užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Trobalt uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Trobalt a k čemu se používá

Přípravek Trobalt obsahuje léčivou látku retigabin. Přípravek Trobalt patří do skupiny léků nazývaných *antiepileptika*. Účinkuje tak, že brání vzniku zvýšené mozkové aktivity, která způsobuje epileptické záchvaty.

Trobalt se používá k léčbě záchvatů vycházejících z jedné části mozku (parciální záchvat), které se mohou, ale nemusí rozšířit na větší oblasti na obou stranách mozku (sekundární generalizace). Používá se spolu s dalšími antiepileptiky k léčbě dospělých, kteří nadále trpí záchvaty a kde jiná kombinace antiepileptik dobře neúčinkovala.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trobalt užívat

Neužívejte přípravek Trobalt

- jestliže jste alergický(á) na retigabin nebo na kteroukoli další složku přípravku Trobalt (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Trobalt se poradte se svým lékařem:

- jestliže je Vám 65 let nebo více
- jestliže máte potíže s ledvinami nebo játry.

Pokud se Vás cokoli z toho týká, sdělte to svému lékaři. Lékař se může rozhodnout, že Vám předepíše sníženou dávku.

Věnujte pozornost závažným příznakům

Přípravek Trobalt může způsobovat závažné nežádoucí účinky, včetně neschopnosti močit (*retence moči*) a duševních problémů. Abyste snížil(a) riziko komplikací, je nutné, abyste věnoval(a) pozornost

tomu, zda u Vás během léčby přípravkem Trobalt nevznikají určité příznaky. Viz *Věnujte pozornost závažným příznakům* v bodě 4.

Změna zbarvení kůže, nehtů, rtů a očí a oční poruchy vyvolané změnami v centru sítnice (makulopatie)

Změna zbarvení částí oka včetně sítnice (v zadní části oka) byla hlášena u pacientů užívajících Trobalt několik let (viz bod 4).

U pacientů užívajících Trobalt byly hlášeny oční poruchy způsobené změnami v centru sítnice (makulopatie) (viz bod 4).

Váš lékař by Vám měl doporučit, abyste před začátkem léčby podstoupil(a) oční vyšetření. Oční vyšetření by mělo být zopakováno alespoň jednou za 6 měsíců po dobu užívání Trobaltu. Léčba bude zastavena, pokud budou shledány jakékoliv problémy, vyjma případů, kdy není k dispozici jiná léčba. V případě pokračování léčby přípravkem Trobalt Vás bude Váš lékař dále podrobněji sledovat.

Poradte se se svým lékařem, pokud během léčby přípravkem Trobalt zaznamenáte jakékoli změny zraku.

Modrošedé zbarvení kůže, rtů nebo nehtů bylo též hlášeno u pacientů užívajících Trobalt několik let (viz bod 4). Může se vyskytnout současně se změnou zbarvení částí oka.

Pokud si během užívání Trobaltu všimnete takových změn, sdělte to svému lékaři.

Váš lékař s Vámi probere, zda v léčbě přípravkem Trobalt pokračovat.

Srdeční komplikace

Přípravek Trobalt může ovlivnit srdeční rytmus. To se Vám přihodí s větší pravděpodobností:

- pokud užíváte další léky
- pokud již máte nějaké potíže se srdcem
- pokud máte v krvi nízkou hladinu draslíku (*hypokalémií*) nebo nízkou hladinu hořčíku (*hypomagnezémii*)
- pokud je Vám 65 let nebo více.

Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, nebo pokud zaznamenáte jakékoli neobvyklé změny srdečního rytmu (jako např. jeho zpomalení nebo zrychlení), sdělte to svému lékaři. Je možné, že během léčby přípravkem Trobalt budete muset docházet na častější prohlídky (které budou zahrnovat elektrokardiografické vyšetření (EKG), což je vyšetření, při kterém se nahrává elektrická aktivita srdce).

Myšlenky na sebepoškození a sebevražedné myšlenky

U malého počtu osob léčených antiepileptiky, jako je přípravek Trobalt, se objevily myšlenky na sebepoškození nebo sebevražedné myšlenky. Pokud se u Vás kdykoli takové myšlenky objeví, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Pokud je nutné provést vyšetření krve nebo moči

Přípravek Trobalt může ovlivnit výsledky některých testů. Pokud je nutné provést rozbor krve nebo moči, sdělte osobě, která Vám test doporučila, že užíváte přípravek Trobalt.

Děti a dospívající

Podávání přípravku Trobalt dětem a dospívajícím do 18 let se nedoporučuje. Bezpečnost a účinnost není zatím v této věkové skupině známa.

Další léčivé přípravky a přípravek Trobalt

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Trobalt může ovlivnit účinky některých anestetik (např. sodné soli thiopentalu). Pokud máte podstoupit operaci v celkové anestezii:

Sdělte dopředu svému lékaři, že užíváte přípravek Trobalt.

Přípravek Trobalt s alkoholem

Užívání alkoholu spolu s přípravkem Trobalt může způsobovat rozmazané vidění. Buďte opatrní, pokud nevíte, jak na Vás přípravek Trobalt spolu s alkoholem působí.

Těhotenství a kojení

O bezpečnosti přípravku Trobalt u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Užívání přípravku Trobalt v těhotenství se nedoporučuje.

Abyste zabránila otěhotnění v průběhu léčby přípravkem Trobalt, je nutné, abyste používala účinnou metodu antikoncepce.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Nepřestávejte přípravek užívat, aniž byste se nejprve poradila se svým lékařem. Lékař zváží prospěch léčby přípravkem Trobalt v těhotenství pro Vás oproti riziku pro Vaše dítě.

Není známo, zda léčivá látka přípravku Trobalt může přecházet do mateřského mléka.

Pokud užíváte přípravek Trobalt, řekněte svému lékaři o kojení. Váš lékař zváží prospěch z léčby přípravkem Trobalt při kojení oproti všem rizikům pro Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Užívání přípravku Trobalt může vést k pocitům závratí nebo ospalosti, nebo může způsobovat dvojité nebo rozmazané vidění. Neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, dokud si nejste jistý(á), jak Vás přípravek Trobalt ovlivňuje.

Je nutné, abyste se se svým lékařem poradil(a) o vlivu epilepsie na řízení dopravních prostředků a obsluhu strojů.

3. Jak se přípravek Trobalt užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik se přípravku užívá

Maximální úvodní dávka přípravku Trobalt je 100 mg třikrát denně (celkem 300 mg za den). Váš lékař může dávku v průběhu několika týdnů postupně zvyšovat, dosáhne tak lepší kontroly záchvatů a zároveň se minimalizují nežádoucí účinky. Maximální dávka je 400 mg třikrát denně (celkem 1200 mg za den). Pokud je Vám více než 65 let, bude Vám obvykle předepsána nižší úvodní dávka a Váš lékař může omezit maximální dávku na 900 mg denně.

Pokud máte problémy s ledvinami nebo játry, může Vám lékař podávat sníženou dávku přípravku Trobalt.

Neužívejte více přípravku Trobalt, než Vám doporučil Váš lékař. Může trvat i několik týdnů, než se nalezne dávka přípravku Trobalt, která bude pro Vás správná.

Jak se přípravek užívá

Přípravek Trobalt je určen k perorálnímu podání. Tabletou spolkněte vcelku. Nekousejte ji, nedrťte ani nerozlamujte. Přípravek Trobalt je možné užívat s jídlem nebo nalačno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Trobalt, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Trobalt, je více pravděpodobné, že se u Vás objeví nežádoucí účinky, nebo některé z následujících příznaků:

- rozrušení, agresivita nebo podrážděnost
- účinky na srdeční rytmus.

Pokud jste užil(a) více přípravku Trobalt, než Vám bylo předepsáno, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem. Pokud je to možné, ukažte jim balení léku.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Trobalt

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, vezměte si ji ihned, jak si vzpomenete. Poté ponechte alespoň tři hodiny před další dávkou.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud si nejste jistý(a), jak postupovat, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Bez porady s lékařem nepřestávejte přípravek Trobalt užívat

Přípravek Trobalt užívejte tak dlouho, jak Vám doporučí lékař. Nepřestávejte jej užívat dříve, než Vám to doporučí lékař.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Trobalt

Pokud náhle ukončíte užívání přípravku Trobalt, mohou se Vám vrátit záchvaty nebo může dojít k jejich zhoršení. Nesnižujte si dávku, pokud Vám tak lékař neřekl. Při ukončování léčby přípravkem Trobalt je důležité, aby se dávka snižovala postupně, po dobu alespoň 3 týdnů.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Trobalt nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Věnujte pozornost závažným příznakům

Změna zbarvení částí očí, včetně sítnice (vnitřní vrstvy oka): toto může být velmi časté u lidí užívajících Trobalt několik let.

Oční poruchy způsobené změnami v centru sítnice (makulopatie): mohou být časté u lidí užívajících Trobalt. Můžete si všimnout rozmazaného centrálního vidění a potíží se čtením nebo rozpoznávání obličejů. Zpočátku tyto změny nemusí ovlivnit Váš zrak, ale v průběhu času se to může zhoršit.

Změny pigmentace v očích a v centru sítnice se mohou zlepšit po ukončení užívání Trobaltu.

Váš lékař by Vám měl doporučit, abyste podstoupil(a) oční vyšetření před začátkem léčby. Oční vyšetření by mělo být zopakováno alespoň jednou za 6 měsíců po dobu užívání Trobaltu. Léčba bude zastavena, pokud budou sledány jakékoliv problémy s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná vhodná léčba. V případě pokračování léčby přípravkem Trobalt Vás bude Váš lékař dále podrobněji sledovat.

Modrošedé zbarvení kůže, rtů a nehtů: toto je velmi časté u lidí užívajících Trobalt několik let. Může se někdy vyskytnout současně se změnou zbarvení částí oka. Váš lékař s Vámi probere, zda v léčbě přípravkem Trobalt pokračovat.

Potíže s močením

Tyto potíže jsou u osob užívajících přípravek Trobalt časté a mohou vést až k úplné neschopnosti močit. S větší pravděpodobností k tomu dojde během prvních několika měsíců léčby přípravkem Trobalt. Příznaky zahrnují:

- bolest při močení (*dysurie*)
- obtíže se zahájením močení
- neschopnost močit (*retence moči*)

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto příznaků, sdělte to okamžitě svému lékaři.

Duševní potíže

Tyto potíže jsou u osob užívajících přípravek Trobalt časté a s největší pravděpodobností se objeví během několika prvních pár měsíců léčby. Příznaky zahrnují:

- zmatenost

- psychotické potíže (závažné duševní obtíže)
- halucinace (klamné vidění nebo slyšení věcí).

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z výše uvedených příznaků, sdělte to co nejdříve svému lékaři. Lékař může rozhodnout, že pro Vás přípravek Trobalt není vhodný.

Velmi časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout více než 1 osobu z 10:

- závrať
- ospalost
- nedostatek energie

Časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout až 1 osobu z 10:

- krev v moči, neobvyklé zbarvení moči
- dezorientovanost, úzkost
- potíže s pamětí (*amnézie*)
- potíže se čtením, psaním nebo vyjadřováním, nebo potíže s porozuměním slovům
- potíže s udržením pozornosti
- porucha koordinace, pocit točení hlavy (*závrať*), potíže s udržením rovnováhy, potíže s chůzí
- třes, náhlé svalové záškuby (*myoklonus*)
- brnění nebo necitlivost rukou nebo nohou
- dvojité nebo rozmazané vidění
- zácpa, pocit na zvracení (*nauzea*), potíže s trávením, sucho v ústech
- zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu
- otoky dolních končetin a nohou
- pocit slabosti a celkové nevole
- změny jaterních funkcí, které se mohou projevit ve výsledcích vyšetření krve.

Méně časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout až 1 osobu ze 100:

- zpomalení nebo omezení svalových pohybů
- obtíže s polykáním
- kožní vyrážka
- výrazné pocení
- ledvinové kameny

Starší pacienti

Pokud je Vám 65 let nebo více, mohou se u Vás s větší pravděpodobností než u mladších pacientů objevit následující příznaky:

- ospalost
- potíže s pamětí
- poruchy rovnováhy, nedostatek koordinace, pocit točení (*závrať*), potíže s chůzí
- třes.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Trobalt uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu (za výrazem „Použitelné do:“ na krabici a za výrazem „EXP“ na blistru). Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Trobalt obsahuje

Léčivou látkou je retigabinum. Jedna tableta obsahuje 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg nebo 400 mg retigabinu.

Pomocnými látkami jsou sodná sůl kroskarmelosy, hypromelosa, magnesiumstearát, mikrokrytalická celulóza, polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), mastek (E553b), sójový lečithin a xanthanová klovatina.

Tablety 50 mg a 400 mg také obsahují hlinitý lak indigokarmínu (E132) a karmín (E120).

Tablety 100 mg a 300 mg také obsahují hlinitý lak indigokarmínu (E132) a žlutý oxid železitý (E172).

Tablety 200 mg také obsahují žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Trobalt vypadá a co obsahuje toto balení

Trobalt 50 mg potahované tablety jsou fialové, kulaté a označené “RTG 50” na jedné straně. Balení obsahuje blistry s 21 nebo 84 potahovanými tabletami.

Trobalt 100 mg potahované tablety jsou zelené, kulaté a označené “RTG 100” na jedné straně. Balení obsahuje blistry s 21 nebo 84 potahovanými tabletami.

Trobalt 200 mg potahované tablety jsou žluté, podlouhlé a označené “RTG-200” na jedné straně. Balení obsahuje blistry s 84 nebo 2 x 84 potahovanými tabletami.

Trobalt 300 mg potahované tablety jsou zelené, podlouhlé a označené “RTG-300” na jedné straně. Balení obsahuje blistry s 84 nebo 2 x 84 potahovanými tabletami.

Trobalt 400 mg potahované tablety jsou fialové, podlouhlé a označené “RTG-400” na jedné straně. Balení obsahuje blistry s 84 nebo 2 x 84 potahovanými tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

Vysvětlení cizojazyčných údajů na obalu:

LOT = Číslo šarže

EXP = Použitelné do

PŘÍLOHA IV
ODŮVODNĚNÍ JEDNOHO DODATEČNÉHO PRODLOUŽENÍ

Léčivý přípravek již není registrován

ODŮVODNĚNÍ JEDNOHO DODATEČNÉHO PRODLOUŽENÍ

Výbor CHMP se na základě údajů získaných v době od schválení registrace domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku Trobalt je nadále pozitivní, avšak domnívá se, že z níže uvedených důvodů je třeba pečlivě sledovat jeho bezpečnostní profil:

Při užívání přípravku Trobalt byly pozorovány oční poruchy, včetně změn pigmentace sítnice. Nejistoty ohledně dopadu tohoto rizika na pacienty přetrvávají, protože existuje možnost funkčních abnormalit spojených s retinopatií, včetně potenciálně závažného poškození zraku.

Proto, na základě bezpečnostního profilu přípravku Trobalt výbor CHMP došel k závěru, že držitel rozhodnutí o registraci má předložit po 5 letech další žádost o prodloužení.

Léčivý přípravek již není registrován