

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg ρετιγκαμπίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Μωβ χρώματος, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαμέτρου 5,6 mm, με την ένδειξη "RTG 50" χαραγμένη στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Trobalt ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία ανθεκτικών σε φάρμακα εστιακών επιληπτικών κρίσεων με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω με επιληψία, όπου άλλοι κατάλληλοι συνδυασμοί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα αποδείχθηκαν ανεπαρκείς ή μη ανεκτοί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Trobalt πρέπει να τιτλοποιείται, ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση του ασθενούς, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας και ανοχής.

Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση έναρξης είναι 300 mg (100 mg τρεις ημερησίως). Στη συνέχεια, η συνολική ημερήσια δόση αυξάνεται κατά 150 mg το πολύ ανά εβδομάδα, ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς. Μια αποτελεσματική δόση συντήρησης αναμένεται ότι θα είναι μεταξύ 600 mg/ημέρα και 1.200 mg/ημέρα.

Η μέγιστη συνολική δόση συντήρησης είναι 1.200 mg/ημέρα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων άνω των 1.200 mg/ημέρα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Αν οι ασθενείς χάσουν μία ή περισσότερες δόσεις, συνιστάται να λάβουν μία εφάπαξ δόση αμέσως μόλις το θυμηθούν.

Αφού λάβουν μία ξεχασμένη δόση, θα πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 3 ώρες πριν λάβουν την επόμενη δόση και στη συνέχεια μπορεί να ξεκινήσει ξανά το κανονικό δοσολογικό σχήμα.

Κατά τη διακοπή του Trobalt, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 εβδομάδων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ρετιγκαμπίνης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Σε ηλικιωμένους ασθενείς συνιστάται μείωση της

αρχικής δόσης και της δόσης συντήρησης του Trobalt. Η συνολική ημερήσια αρχική δόση είναι 150 mg/ημέρα και κατά τη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης η συνολική ημερήσια δόση πρέπει να αυξάνεται κατά 150 mg το πολύ ανά εβδομάδα, ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και ανοχή του ασθενούς. Δόσεις μεγαλύτερες των 900 mg/ημέρα δεν συνιστώνται (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ρετιγκαμπίνη και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται κυρίως με νεφρική έκκριση.

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 έως 80 ml/min, βλέπε παράγραφο 5.2).

Συνιστάται 50% μείωση της αρχικής δόσης και της δόσης συντήρησης του Trobalt για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min, βλέπε παράγραφο 5.2). Η συνολική ημερήσια δόση έναρξης είναι 150 mg και συνιστάται στη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης η συνολική ημερήσια δόση να αυξάνεται κατά 50 mg την εβδομάδα, έως τη μέγιστη συνολική δόση των 600 mg/ημέρα.

Για ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, οι τρεις ημερήσιες δόσεις θα πρέπει να λαμβάνονται ως συνήθως την ημέρα της αιμοκάθαρσης. Επιπλέον συνιστάται, μία συμπληρωματική δόση αμέσως μετά την αιμοδιύλιση. Αν εμφανιστούν επιληπτικές κρίσεις προς το τέλος της αιμοκάθαρσης, τότε πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης μιας πρόσθετης συμπληρωματικής δόσης κατά την έναρξη των επόμενων συνεδριών αιμοκάθαρσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 5 έως 6, βλέπε παράγραφο 5.2).

Συνιστάται 50% μείωση της αρχικής δόσης και της δόσης συντήρησης του Trobalt για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh ≥ 7 , βλέπε παράγραφο 5.2). Η συνολική ημερήσια δόση έναρξης είναι 150 mg και συνιστάται στη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης η συνολική ημερήσια δόση να αυξάνεται κατά 50 mg την εβδομάδα, έως τη μέγιστη συνολική δόση των 600 mg/ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρετιγκαμπίνης δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Trobalt προορίζεται για χρήση από στόματος. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται σε τρεις διαιρεμένες δόσεις κάθε μέρα. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και όχι να μασώνται, να συνθλίβονται ή να διασπώνται.

Το Trobalt μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οφθαλμικές διαταραχές

Χρωματικές αλλαγές (δυσχρωματισμός) των οφθαλμικών ιστών, συμπεριλαμβανομένου του αμφιβληστροειδούς έχουν αναφερθεί σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με ρετιγκαμπίνη, μερικές φορές, αλλά όχι πάντα σε συνδυασμό με χρωματικές αλλαγές του δέρματος, των χειλιών ή των ονύχων (βλέπε ανωτέρω παράγραφο και παράγραφο 4.8). Αναστρεψιμότητα της μελάγχρωσης του αμφιβληστροειδούς μετά τη διακοπή της ρετιγκαμπίνης έχει αναφερθεί σε ορισμένα άτομα. Η μακροπρόθεσμη πρόγνωση αυτών των ευρημάτων είναι προς το παρόν άγνωστη, αλλά μερικές από τις αναφορές έχουν συσχετισθεί με εξασθένηση της όρασης.

Επιπλέον, έχει εντοπιστεί μία ξεχωριστή μορφή διαταραχής της ωχράς κηλίδας με χαρακτηριστική λεκιθόμορφης ωχροπάθειας (βλέπε παράγραφο 4.8), στις περισσότερες περιπτώσεις διαγνώστηκε με τη διενέργεια οπτικής τομογραφίας συνοχής (OCT). Ο ρυθμός εξέλιξης της λεκιθόμορφης ωχροπάθειας και η επίδρασή της στη λειτουργία του αμφιβληστροειδούς και της ωχράς κηλίδας, καθώς και στην όραση δεν έχει εξακριβωθεί. Οι διαταραχές της όρασης (συστολή τομέα, απώλεια της κεντρικής ευαισθησίας και μειωμένη οπτική οξύτητα) έχουν αναφερθεί.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε ολοκληρωμένη οφθαλμολογική εξέταση κατά τη έναρξη της θεραπείας και τουλάχιστον κάθε έξι μήνες, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει εξέταση οπτικής οξύτητας, εξέταση με σχισμοειδή λυχνία, φωτογραφία βυθού μέσω διαστολής και διενέργεια οπτικής τομογραφίας συνοχής της ωχράς κηλίδας. Εάν διαπιστωθούν αλλαγές στη χρωστική του αμφιβληστροειδούς, λεκιθόμορφη ωχροπάθεια ή αλλαγές στην όραση, η θεραπεία με Trobalt πρέπει να συνεχίζεται μόνο μετά από προσεκτική επανεκτίμηση της σχέσης οφέλους και κινδύνων. Αν συνεχιστεί, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενότερα.

Διαταραχές δέρματος

Χρωματικές αλλαγές (δυσχρωματισμός) του δέρματος, των χειλιών ή των ονύχων έχουν αναφερθεί σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με ρετιγκαμπίνη, μερικές φορές, αλλά όχι πάντα σε συνδυασμό με χρωματικές αλλαγές των οφθαλμικών ιστών (βλέπε ανωτέρω παράγραφο και παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυτές τις αλλαγές, η θεραπεία με Trobalt πρέπει να συνεχίζεται μόνο μετά από προσεκτική επανεκτίμηση της σχέσης οφέλους και κινδύνων.

Κατακράτηση ούρων

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ρετιγκαμπίνης, αναφέρθηκαν κατακράτηση ούρων, δυσουρία και δυσκολία στην έναρξη της ούρησης, γενικά κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Το Trobalt πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο κατακράτησης ούρων και συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο αυτών των πιθανών επιπλοκών.

Διάστημα QT

Μέλετη για την καρδιακή αγωγιμότητα σε υγιή άτομα έδειξε ότι η ρετιγκαμπίνη τιτλοποιούμενη έως 1.200 mg/ημέρα προκάλεσε παράταση του QT. Παρατηρήθηκε μέση αύξηση στο Ατομικά Διορθωμένο Διάστημα QT (QTcI) έως 6,7 ms (ανώτατο όριο μονόπλευρου διαστήματος εμπιστοσύνης 95% 12,6 ms) σε 3 ώρες από τη χορήγηση. Απαιτείται προσοχή όταν το Trobalt συνταγογραφείται μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν το διάστημα QT, καθώς και σε ασθενείς με γνωστή παράταση του διαστήματος QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησaiαιμία και σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που ξεκινούν θεραπεία.

Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται να πραγματοποιείται ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) πριν την έναρξη της θεραπείας με Trobalt και στους ασθενείς με διορθωμένο διάστημα QT >440 ms στην έναρξη θα πρέπει να πραγματοποιείται ΗΚΓ μόλις επιτευχθεί η δόση συντήρησης.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ρετιγκαμπίνης αναφέρθηκαν συγχυτική κατάσταση, ψυχωσικές διαταραχές και ψευδαισθήσεις (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι επιδράσεις αυτές γενικά συνέβησαν μέσα στις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας και συχνά οδήγησαν σε απόσυρση της θεραπείας στους ασθενείς που τις παρουσίασαν. Συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο αυτών των πιθανών επιδράσεων.

Κίνδυνος αυτοκτονίας

Έχουν αναφερθεί αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά σε ασθενείς που λάμβαναν αντιεπιληπτικούς παράγοντες για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων έδειξε επίσης έναν μικρό αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτόν τον κίνδυνο δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου με τη ρετιγκαμπίνη.

Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλης θεραπείας. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να ζητούν ιατρική συμβουλή αν εμφανιστούν σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού ή αυτοκτονικής συμπεριφοράς.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών του κεντρικού νευρικού συστήματος, κατακράτησης ούρων και κολπικής μαρμαρυγής. Το Trobalt πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό και συνιστάται μειωμένη αρχική δόση και δόση συντήρησης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Επιληπτικές κρίσεις από απόσυρση

Το Trobalt πρέπει να διακόπτεται σταδιακά ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα επιληπτικών κρίσεων από ανάδραση. Συνιστάται η δόση του Trobalt να μειώνεται για μια περίοδο τουλάχιστον 3 εβδομάδων, εκτός και αν ζητήματα ασφάλειας απαιτούν απότομη διακοπή (βλέπε παράγραφο 4.2).

Εργαστηριακές εξετάσεις

Έχει αποδειχθεί ότι η ρετιγκαμπίνη επηρεάζει τις κλινικές εργαστηριακές δοκιμασίες της χολερυθρίνης ορού και ούρων, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς αυξημένες τιμές.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

In vitro δεδομένα έδειξαν χαμηλή πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 5.2). Περαιτέρω, αξιολογήθηκε η δυνατότητα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με βάση μια συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών μελετών και, παρόλο που δεν θεωρούνται τόσο ισχυρά όσο αυτά από μεμονωμένες κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, τα αποτελέσματά της υποστηρίζουν τα *in vitro* δεδομένα.

Βάσει αυτών των συγκεντρωτικών δεδομένων, η ρετιγκαμπίνη δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στις κατώτατες συγκεντρώσεις πλάσματος των ακόλουθων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων:

- καρβαμαζεπίνη, κλομπαζάμη, κλοναζεπάμη, γκαμπαπεντίνη, λαμοτριγίνη, λεβετιρακετάμη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, πρεγκαμπαλίνη, τοπιραμάτη, βαλπροϊκό, ζονισαμίδη.

Επιπλέον, βάσει συγκεντρωτικών δεδομένων, δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις των ακόλουθων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης:

- λαμοτριγίνη, λεβετιρακετάμη, οξκαρβαζεπίνη, τοπιραμάτη, βαλπροϊκό.

Επίσης η ανάλυση αυτή δεν έδειξε καμία κλινικά σημαντική επίδραση των επαγωγέων (φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη) στην κάθαρση της ρετιγκαμπίνης.

Ωστόσο, δεδομένα σε σταθερή κατάσταση από περιορισμένο αριθμό ασθενών σε μικρότερες μελέτες φάσης II έδειξαν ότι:

- η φαινοτοΐνη μπορεί να μειώσει τη συστηματική έκθεση στη ρετιγκαμπίνη κατά 35%
- η καρβαμαζεπίνη μπορεί να μειώσει τη συστηματική έκθεση στη ρετιγκαμπίνη κατά 33%

Αλληλεπίδραση με τη διγοξίνη

Δεδομένα από μια *in vitro* μελέτη έδειξαν ότι ο N-ακετυλ μεταβολίτης της ρετιγκαμπίνης (NAMR) ανέστειλε τη μεσολαβούμενη από την P-γλυκοπρωτεΐνη μεταφορά διγοξίνης με εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση τρόπο.

Βάσει μίας μελέτης που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση ρετιγκαμπίνης σε θεραπευτικές δόσεις (600-1.200 mg/ημερησίως) οδήγησε σε μικρή αύξηση (8-18%) στην AUC της διγοξίνης μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση διγοξίνης. Η αύξηση δεν φάνηκε να εξαρτάται από τη δόση της ρετιγκαμπίνης και δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Δεν υπήρξε καμία σημαντική μεταβολή στη C_{max} της διγοξίνης. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης της διγοξίνης.

Αλληλεπίδραση με αναισθητικά

Το Trobalt μπορεί να αυξάνει τη διάρκεια της αναισθησίας που επάγεται από ορισμένα αναισθητικά (για παράδειγμα νατριούχος θειοπεντάλη, βλέπε παράγραφο 5.1).

Αλληλεπίδραση με το αλκοόλ

Η συγχορήγηση αιθανόλης (1,0 g/kg) και ρετιγκαμπίνης (200 mg) οδήγησε σε επιδείνωση του θάμβους όρασης σε υγιείς εθελοντές. Συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς για τις πιθανές επιδράσεις στην όραση αν λάβουν Trobalt με αλκοόλ.

Αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα

Σε δόσεις ρετιγκαμπίνης έως 750 mg/ημερησίως, δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση της ρετιγκαμπίνης στη φαρμακοκινητική του οιστρογόνου (αιθινυλοιστραδιόλη) ή του προγεσταγόνου (νορεθινδρόνη) συστατικά του από του στόματος αντισυλληπτικού χαπιού. Επιπλέον, δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση της χαμηλής δόσης συνδυασμού του από του στόματος αντισυλληπτικού χαπιού στη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος σχετιζόμενος με τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικά

Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να παρέχεται συμβουλή ειδικού. Η ανάγκη για θεραπεία με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να επανεξετάζεται όταν μια γυναίκα

σχεδιάζει να μείνει έγκυος. Σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία για επιληψία, η απότομη διακοπή της θεραπείας με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιες επιληπτικές κρίσεις που θα μπορούσαν να έχουν σοβαρές συνέπειες για τη γυναίκα και το έμβρυο.

Ο κίνδυνος συγγενών δυσπλασιών είναι αυξημένος κατά 2 έως 3 φορές στα παιδιά των μητέρων που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα, σε σύγκριση με την αναμενόμενη επίπτωση στον γενικό πληθυσμό, που είναι περίπου 3%. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανωμαλίες είναι το λαγώχειλος, οι καρδιαγγειακές δυσπλασίες και οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα. Η θεραπεία με πολλαπλά αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών από ότι η μονοθεραπεία και, επομένως, όταν είναι δυνατό θα πρέπει να χρησιμοποιείται μονοθεραπεία.

Κίνδυνος σχετιζόμενος με το Trobalt

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ρετιγκαμπίνης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς σε ότι αφορά την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, διότι τα επίπεδα πλάσματος που επιτεύχθηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν μικρότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν σε ανθρώπους στις συνιστώμενες δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε μια μελέτη ανάπτυξης σε αρουραίους των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει ρετιγκαμπίνη στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρατηρήθηκε μια καθυστέρηση στην ανάπτυξη της ακουστικής αντίδρασης αιφνιδιασμού των απογόνων (βλέπε παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή.

Το Trobalt δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ρετιγκαμπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει έκκριση της ρετιγκαμπίνης και/ή των μεταβολιτών της στο μητρικό γάλα. Θα πρέπει να αποφασίζεται εάν θα συνεχίζεται/διακόπτεται ο θηλασμός ή εάν θα συνεχίζεται/διακόπτεται η αγωγή με Trobalt, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της αγωγής με Trobalt για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Σε μελέτες σε ζώα δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Ωστόσο, τα επίπεδα πλάσματος που επιτεύχθηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν μικρότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν σε ανθρώπους στις συνιστώμενες δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η επίδραση της ρετιγκαμπίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ζάλη, υπνηλία, διπλωπία και θάμβος όρασης, αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, ιδίως στη διάρκεια της τιτλοποίησης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο τέτοιων ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την έναρξη της θεραπείας και μετά από κάθε βήμα τιτλοποίησης και να λαμβάνουν οδηγίες να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα έως ότου καθοριστεί πώς τους επηρεάζει το Trobalt.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφαλείας από τρεις πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας έντασης και τις περισσότερες φορές αναφέρθηκαν κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες της θεραπείας. Υπήρχε μια εμφανής αναλογική σχέση με τη δόση για τη ζάλη, την υπνηλία, τη συγχυτική κατάσταση,

την αφασία, τον μη φυσιολογικό συντονισμό, τον τρόμο, τη διαταραχή της ισορροπίας, τη δυσλειτουργία μνήμης, τη διαταραχή της βάδισης, το θάμβος όρασης και τη δυσκοιλιότητα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες αναφέρθηκε συχνότερα ότι οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν η ζάλη, η υπνηλία, η κόπωση και η συγχυτική κατάσταση.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω συνθήκη:

Πολύ συχνές: $\geq 1/10$
 Συχνές: $\geq 1/100$ έως $< 1/10$
 Όχι συχνές: $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$
 Σπάνιες: $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$
 Πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$.

Σε κάθε κατηγορία συχνοτήτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Αύξηση βάρους Αυξημένη όρεξη	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Συγχυτική κατάσταση Ψυχωσικές διαταραχές Ψευδαισθήσεις Αποπροσανατολισμός Άγχος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Υπνηλία	Αμνησία Αφασία Μη φυσιολογικός συντονισμός Ίλιγγος Παραισθησία Τρόμος Διαταραχή της ισορροπίας Μνημονική δυσλειτουργία Δυσφασία Δυσαρθρία Διαταραχή της προσοχής Διαταραχή του βαδίσματος Μυόκλονος	Υποκινησία
Οφθαλμικές διαταραχές	Χρωματικές αλλαγές (δυσχρωματισμός) των οφθαλμικών ιστών, συμπεριλαμβανομένου του αμφιβληστροειδούς	Διπλωπία Θάμβος όρασης Επίκτητη λεκιθόμορφη ωχροπάθεια	

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	έχουν αναφερθεί μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας. Ορισμένες από αυτές τις αναφορές έχουν συσχετισθεί με εξασθένηση της όρασης.		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Ναυτία Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία Ξηροστομία	Δυσφαγία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξημένες τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δυσχρωματισμός κυανού-γκρι χρώματος του δέρματος, των ονύχων, χειλιών και/ή του δέρματος έχουν παρατηρηθεί, γενικά σε υψηλότερες δόσεις και μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας.		Δερματικό εξάνθημα Υπεριδρωσία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία Δυσκολία στην έναρξη της ούρησης Αιματουρία Χρωματουρία	Κατακράτηση ούρων Νεφρολιθίαση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Εξασθένηση Αίσθημα κακουχίας Περιφερικό οίδημα	

Περιγραφή απεικτεμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με δυσλειτουργία της ούρησης, συμπεριλαμβανομένης της κατακράτησης ούρων, αναφέρθηκαν στο 5% των ασθενών που έλαβαν ρετιγκαμπίνη με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφαλείας (βλέπε παράγραφο 4.4). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών συνέβη κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας και δεν υπήρχε εμφανής σχέση με τη δόση.

Στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ρετιγκαμπίνη με βάση τη συγκεντρωτική ομάδα δεδομένων, συγχυτική κατάσταση αναφέρθηκε στο 9% των ασθενών, ψευδαισθήσεις στο 2% των ασθενών και ψυχωσικές διαταραχές στο 1% των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.4). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών συνέβη κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας. Εμφανής σχέση με τη δόση υπήρχε για τη συγχυτική κατάσταση μόνο.

Τα δεδομένα για τα ανεπιθύμητα συμβάντα από άτομα που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες έδειξαν ποσοστό εμφάνισης συμβάντων δυσχρωματισμού των ονύχων, των χειλέων, του δέρματος και/ή του βλεννογόνου ανά ασθενή-έτος έκθεσης της τάξεως του 3,6%. Οι αθροιστικές συχνότητες εμφάνισης

ενός συμβάντος στο 1 έτος, στα 2 έτη, στα 3 έτη, στα 4 έτη και στα 5 έτη έκθεσης είναι περίπου 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% και 16,7% αντίστοιχα.

Περίπου το 30-40% των συμμετεχόντων σε κλινικές μελέτες που αντιμετωπίστηκαν με ρετιγκαμπίνη και υποβλήθηκαν σε δερματική και/ή οφθαλμολογική εξέταση είχαν ευρήματα δυσχρωματισμού των ονύχων, των χειλέων, του δέρματος και/ή του βλεννογόνου ή μελάγχρωσης του οφθαλμού εκτός του αμφιβληστροειδούς, και περίπου το 15-30% των συμμετεχόντων σε κλινικές μελέτες που αντιμετωπίστηκαν με ρετιγκαμπίνη και υποβλήθηκαν σε οφθαλμολογική εξέταση είχαν ευρήματα μελάγχρωσης του αμφιβληστροειδούς. Επιπλέον, έχουν αναγνωρισθεί περιπτώσεις επίκτητης λεκιθόμορφου τύπου ωχροπάθειας, τόσο σε κλινικές μελέτες και ως αυθόρμητες αναφορές.

Δεδομένα από ηλικιωμένους ασθενείς δείχνουν ότι μπορεί να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ορισμένα ανεπιθύμητα συμβάντα από το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως υπνηλία, αμνησία, μη φυσιολογικό συντονισμό, ίλιγγο, τρόμο, διαταραχή ισορροπίας, επηρεασμένη μνήμη και διαταραχή της βάδισης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση δόσης κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υπερδοσολογία από ρετιγκαμπίνη.

Υπερδοσολογίες της ρετιγκαμπίνης άνω των 2500 mg/ημέρα αναφέρθηκαν στη διάρκεια των κλινικών μελετών. Επιπρόσθετα με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε θεραπευτικές δόσεις, τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας με ρετιγκαμπίνη περιελάμβαναν διέγερση, επιθετική συμπεριφορά και ευερεθιστότητα. Δεν αναφέρθηκαν συνέπειες.

Σε μια μελέτη σε εθελοντές, σημειώθηκε καρδιακή αρρυθμία (καρδιακή ανακοπή/ασυστολία ή κοιλιακή ταχυκαρδία) σε δύο άτομα μέσα σε 3 ώρες από τη λήψη εφάπαξ δόσης ρετιγκαμπίνης 900 mg. Οι αρρυθμίες αποδράμαν αυτόματα, ενώ και οι δύο εθελοντές ανάρρωσαν χωρίς συνέπειες.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται να δοθεί στον ασθενή κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία όπως ενδείκνυται κλινικά, συμπεριλαμβανομένης της ηλεκτροκαρδιογραφικής (ΗΚΓ) παρακολούθησης. Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι σύμφωνη με τις συστάσεις του εθνικού κέντρου δηλητηριάσεων, όπου υπάρχει.

Η αιμοδιύλιση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις της ρετιγκαμπίνης και του NAMR στο πλάσμα κατά περίπου 50%.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιεπιληπτικά, άλλα αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX21.

Μηχανισμός δράσης

Οι διάλυλοι καλίου είναι ένας τύπος τασεοελεγχόμενων διαύλων ιόντων που βρίσκονται στα νευρωνικά κύτταρα και είναι σημαντικοί παράγοντες καθορισμού της νευρωνικής δραστηριότητας. *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ρετιγκαμπίνη δρα κυρίως ανοίγοντας τους νευρωνικούς διαύλους καλίου (KCNQ2 [Kv7.2] και KCNQ3 [Kv7.3]). Αυτό σταθεροποιεί το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης και ελέγχει την υπό-ουδική ηλεκτρική διεγερσιμότητα στους νευρώνες, εμποδίζοντας έτσι την έναρξη επαναλαμβανομένων επιληπτόμορφων εκφορτίσεων δυναμικών ενεργείας. Μεταλλάξεις στους διαύλους KCNQ είναι υποκείμενες σε αρκετές κληρονομικές διαταραχές στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένης της επιληψίας (KCNQ2 και 3). Ο μηχανισμός δράσης της ρετιγκαμπίνης στους διαύλους καλίου είναι καλά τεκμηριωμένος, αλλά άλλοι μηχανισμοί μέσω των οποίων η ρετιγκαμπίνη μπορεί να διασφαλίζει μια αντιεπιληπτική δράση παραμένουν προς πλήρη διαλεύκανση.

Σε μια σειρά μοντέλων επιληψίας, η ρετιγκαμπίνη αύξησε τον ουδό για επαγωγή επιληπτικής κρίσης που προκαλείται από μέγιστο ηλεκτροσόκ, πεντυλενετετραζόλη, πικροτοξίνη και N-μεθυλ-D-ασπαρτικό (NMDA). Η ρετιγκαμπίνη επέδειξε επίσης ανασταλτικές ιδιότητες σε πολλά μοντέλα «ευαισθητοποίησης» (kindling), για παράδειγμα, στην κατάσταση πλήρους «ευαισθητοποίησης» και σε ορισμένες περιπτώσεις στη διάρκεια της ανάπτυξης του φαινομένου «ευαισθητοποίησης». Επιπρόσθετα, η ρετιγκαμπίνη ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη του status epilepticus σε τρωκτικά με επιληπτογόνες βλάβες προκληθείσες από κοβάλτιο και στην αναστολή των τονικών εκτατικών επιληπτικών κρίσεων σε ποντίκια με γενετική προδιάθεση. Η σχετικότητα αυτών των μοντέλων με την ανθρώπινη επιληψία, ωστόσο, είναι άγνωστη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στους αρουραίους, η ρετιγκαμπίνη αύξησε τον χρόνο ύπνου που επάγεται από τη νατριούχο θειοπεντάλη, από περίπου 4 λεπτά σε 53 λεπτά και τον προκαλούμενο από προποφόλη χρόνο ύπνου από περίπου 8 λεπτά σε 12 λεπτά. Δεν υπήρχε επίδραση στον χρόνο ύπνου που προκαλείται από την αλοθάνη ή τη νατριούχο μεθοεξιτάλη. Η ρετιγκαμπίνη μπορεί να αυξάνει τη διάρκεια της αναισθησίας που επάγεται από ορισμένα αναισθητικά (για παράδειγμα νατριούχος θειοπεντάλη).

Κλινική αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής θεραπείας με ρετιγκαμπίνη στις εστιακές επιληπτικές κρίσεις

Πραγματοποιήθηκαν τρεις πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε συνολικά 1.239 ενήλικους ασθενείς για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της ρετιγκαμπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας για τις εστιακές επιληπτικές κρίσεις, με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση. Όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν έπρεπε να έχουν επιληπτικές κρίσεις που δεν ελέγχονταν επαρκώς με 1 έως 3 συγχρηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα και περισσότεροι από 75% του συνόλου των ασθενών λάμβαναν ≥ 2 συγχρηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς είχαν μέση διάρκεια επιληψίας 22 έτη και η διάμεση συχνότητα επιληπτικών κρίσεων στην έναρξη της μελέτης κυμανόταν από 8 έως 12 ανά 28 ημέρες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο ή ρετιγκαμπίνη 600, 900 ή 1.200 mg/ημέρα (βλέπε Πίνακα 1). Στη διάρκεια μιας αρχικής περιόδου 8 εβδομάδων, οι ασθενείς έπρεπε να εμφανίζουν ≥ 4 επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης ανά 28 ημέρες. Οι ασθενείς δεν μπορούσαν να είναι ελεύθεροι επιληπτικών κρίσεων για ≥ 21 ημέρες. Η διάρκεια της φάσης συντήρησης ήταν 8 ή 12 εβδομάδες.

Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν:

- ποσοστιαία μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών από την έναρξη σε όλη τη διπλά τυφλή φάση (φάση τιτλοποίησης και φάση συντήρησης μαζί) και στις τρεις μελέτες
- ποσοστό ανταποκριθέντων (ορίστηκε ως το ποσοστό ασθενών με $\geq 50\%$ μείωση της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών) από την έναρξη στη φάση συντήρησης (Μελέτες 301 και 302 μόνο).

Η ρετιγκαμπίνη ήταν αποτελεσματική στη συμπληρωματική θεραπεία ενηλίκων με εστιακές επιληπτικές κρίσεις και στις τρεις κλινικές μελέτες (Πίνακας 1). Η ρετιγκαμπίνη ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη από το εικονικό φάρμακο σε δόσεις 600 mg/ημέρα (μία μελέτη), 900 mg/ημέρα (δύο μελέτες) και 1.200 mg/ημέρα (δύο μελέτες).

Οι μελέτες δεν σχεδιάστηκαν για να αξιολογήσουν ειδικούς συνδυασμούς αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων. Επομένως, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρετιγκαμπίνης, όταν λαμβάνεται μαζί με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία χρησιμοποιήθηκαν λιγότερο συχνά ως βασική θεραπεία στις κλινικές μελέτες, περιλαμβανομένης της λεβετιρακετάμης, δεν έχει οριστικά αποδειχθεί.

Πίνακας 1. Περίληψη των ποσοστιαίων μεταβολών στη συνολική συχνότητα εστιακών επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών και των ποσοστών ανταποκριθέντων

Μελέτη (n=πληθυσμός στη διπλά τυφλή φάση, n=πληθυσμός στη φάση συντήρησης)	Εικονικό φάρμακο	Ρετιγκαμπίνη		
		600 mg/ημέρα	900 mg/ημέρα	1,200 mg/ημέρα
Μελέτη 205 (n=396, n=303)				
(Διάμεση) % μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Ποσοστό ανταποκριθέντων (δευτερεύον καταληκτικό σημείο)	26%	28%	41%	41%*
Μελέτη 301 (n=305, n=256)				
(Διάμεση) % μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων	-18%	~	~	-44%*
Ποσοστό ανταποκριθέντων	23%	~	~	56%*
Μελέτη 302 (n=538, n=471)				
(Διάμεση) % μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων	-16%	-28%*	-40%*	~
Ποσοστό ανταποκριθέντων	19%	39%*	47%*	~

* Στατιστικά σημαντικό, $p < 0,05$

~ Η δόση δεν μελετήθηκε

Σε ανοικτές επεκτάσεις των τριών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε για μια περίοδο αξιολόγησης τουλάχιστον 12 μηνών (365 ασθενείς).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Trobalt σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 0 έως κάτω των 2 ετών με Σύνδρομο Lennox-Gastaut (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες ως προς την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ανέβαλε την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων από μελέτες του Trobalt σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών με Σύνδρομο Lennox-Gastaut και σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 0 έως κάτω των 18 ετών με εστιακές επιληπτικές κρίσεις (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες ως προς την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις από του στόματος, η ρετιγκαμπίνη απορροφάται ταχέως με διάμεσες τιμές t_{max} γενικά μεταξύ 0,5 και 2 ωρών. Η απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της ρετιγκαμπίνης σε σχέση με μια ενδοφλέβια δόση είναι περίπου 60%.

Η χορήγηση ρετιγκαμπίνης μαζί με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δεν οδήγησε σε μεταβολή της συνολικής έκτασης της απορρόφησης της ρετιγκαμπίνης, αλλά η χορήγησή της μαζί με τροφή μείωσε τη μεταξύ ατόμων ποικιλότητα στη C_{max} (23%) σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας (41%) και οδήγησε σε αύξηση της C_{max} (38%). Η επίδραση της τροφής στην C_{max} υπό συνήθεις κλινικές συνθήκες δεν αναμένεται να είναι κλινικά σχετική. Επομένως, το Trobalt μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η ρετιγκαμπίνη δεσμεύεται κατά περίπου 80% στις πρωτεΐνες πλάσματος σε εύρος συγκεντρώσεων 0,1 έως 2 $\mu\text{g/ml}$. Ο όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης της ρετιγκαμπίνης είναι 2 έως 3 l/kg μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Βιομετασχηματισμός

Η ρετιγκαμπίνη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό στον άνθρωπο. Ένα ουσιαστικό κλάσμα της δόσης της ρετιγκαμπίνης μετατρέπεται σε αδρανή N-γλυκουρονίδια. Η ρετιγκαμπίνη μεταβολίζεται επίσης σε έναν N-ακετυλ μεταβολίτη (NAMR) που υφίσταται στη συνέχεια γλυκουρονιδίωση. Ο NAMR έχει αντιεπιληπτική δράση, αλλά είναι λιγότερο ισχυρός από τη ρετιγκαμπίνη σε μοντέλα επιληψίας σε ζώα.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ηπατικού οξειδωτικού μεταβολισμού της ρετιγκαμπίνης ή του NAMR από ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Επομένως, η συγχρήγηση με αναστολείς ή επαγωγείς των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 είναι απίθανο να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης ή του NAMR.

In vitro μελέτες που χρησιμοποίησαν μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος έδειξαν για τη ρετιγκαμπίνη μικρή ή καθόλου δυνατότητα αναστολής των κύριων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (συμπεριλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4/5). Επιπρόσθετα, η ρετιγκαμπίνη και ο NAMR δεν προκάλεσαν επαγωγή του CYP1A2 ή του CYP3A4/5 σε ανθρώπινα πρωτογενή ηπατοκύτταρα. Επομένως, η ρετιγκαμπίνη είναι απίθανο να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική των υποστρωμάτων των κύριων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 μέσω μηχανισμών αναστολής ή επαγωγής.

Αποβολή

Η αποβολή της ρετιγκαμπίνης λαμβάνει χώρα μέσω του συνδυασμού ηπατικού μεταβολισμού και νεφρικής απέκκρισης. Συνολικά, περίπου το 84% της δόσης ανακτάται στα ούρα, συμπεριλαμβανομένου του N-ακετυλ μεταβολίτη (18%), των N-γλυκουρονιδίων της μητρικής δραστικής ουσίας και του N-ακετυλ μεταβολίτη (24%), ή της μητρικής δραστικής ουσίας (36%). Μόνο το 14% της ρετιγκαμπίνης εκκρίνεται στα κόπρανα. Η ρετιγκαμπίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα περίπου 6 έως 10 ώρες. Η συνολική κάθαρση της ρετιγκαμπίνης από το πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι κατά κανόνα 0,4 έως 0,6 l/h/kg.

Γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης είναι ουσιαστικά γραμμική στο εύρος εφάπαξ δόσεων των 25 έως 600 mg σε υγιείς εθελοντές και έως τα 1.200 mg ημερησίως σε ασθενείς με επιληψία, χωρίς μη αναμενόμενη συσσώρευση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, η AUC της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε κατά περίπου 30% σε εθελοντές με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 έως 80 ml/min) και κατά περίπου 100% σε εθελοντές με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min), σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Trobalt σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αλλά καμία προσαρμογή σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης σε υγιείς εθελοντές και άτομα με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, η AUC της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε κατά περίπου 100% στα άτομα με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, σε σχέση με υγιείς εθελοντές.

Σε μία δεύτερη μελέτη εφάπαξ δόσης σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο που έκαναν χρόνια αιμοκάθαρση (n = 8), η έναρξη της διάλυσης εντός περίπου 4 ωρών από μία μονή δόση ρετιγκαμπίνης (100 mg) οδήγησε σε μέση μείωση των συγκεντρώσεων ρετιγκαμπίνης στο πλάσμα 52 % από την αρχή μέχρι το τέλος της αιμοκάθαρσης. Η ποσοστιαία μείωση στη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης κυμάνθηκε από 34% έως 60%, εκτός από ένα άτομο που είχε μείωση κατά 17%.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην AUC της ρετιγκαμπίνης σε εθελοντές με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 5 έως 6). Η AUC της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε κατά περίπου 50% σε εθελοντές με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7 έως 9) και κατά περίπου 100% σε εθελοντές με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh >9), σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Trobalt σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Βάρος σώματος

Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό, η κάθαρση της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε με την αύξηση της έκτασης της επιφάνειας του σώματος. Ωστόσο, αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά ουσιαστική και, δεδομένου ότι η ρετιγκαμπίνη τιτλοποιείται ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και ανοχή του ασθενούς, δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης με βάση το βάρος σώματος.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, η ρετιγκαμπίνη αποβλήθηκε πιο αργά από υγιείς ηλικιωμένους εθελοντές (ηλικίας 66 έως 82 ετών) σε σχέση με υγιείς νέους ενήλικες εθελοντές, οδηγώντας σε υψηλότερη AUC (περίπου 40 έως 50%) και μεγαλύτερη τελική ημίσεια ζωή (30%) (βλέπε παράγραφο 4.2).

Φύλο

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης εφάπαξ δόσης έδειξαν ότι σε νέους ενήλικες εθελοντές, η C_{max} της ρετιγκαμπίνης ήταν περίπου 65% υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες και ότι σε ηλικιωμένους εθελοντές (ηλικίας 66 έως 82 ετών) η C_{max} της ρετιγκαμπίνης ήταν περίπου 75% υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Όταν η C_{max} κανονικοποιήθηκε για το βάρος, οι τιμές ήταν περίπου 30% υψηλότερες στις νέες γυναίκες από ότι στους άνδρες και 40% υψηλότερες στις ηλικιωμένες γυναίκες από ότι στους άνδρες. Ωστόσο, δεν υπήρχε εμφανής διαφορά στην κανονικοποιημένη ως προς το βάρος κάθαρση ανάλογα με το φύλο και, δεδομένου ότι η

ρετιγκαμπίνη τιτλοποιείται ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και ανοχή του ασθενούς, δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης με βάση το φύλο.

Φυλή

Μια post-hoc ανάλυση πολλών μελετών σε υγιείς εθελοντές ανέδειξε 20% μείωση της κάθαρσης της ρετιγκαμπίνης σε υγιείς εθελοντές μαύρης φυλής σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές καυκάσιας φυλής. Ωστόσο, αυτή η επίδραση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και, επομένως, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Trobalt.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχει διερευνηθεί.

Σε μία ανοικτή, πολλαπλών δόσεων μελέτη της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας και της ανοχής σε πέντε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 12 ετών έως κάτω των 18 ετών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, προσδιορίστηκε ότι η φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης στους εφήβους ήταν σε συμφωνία με τη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης στους ενήλικες. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρετιγκαμπίνης δεν έχουν προσδιοριστεί σε εφήβους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, οι μέγιστες δόσεις περιορίζονταν από τις υπερβολικές φαρμακολογικές επιδράσεις της ρετιγκαμπίνης (συμπεριλαμβανομένης της αταξίας, της υποκινησίας και του τρόμου). Σε αυτές τις μελέτες σε επίπεδα όπου δεν παρατηρείτο επίδραση, η έκθεση των ζώων ήταν γενικά μικρότερη από αυτήν που επιτεύχθηκε στον άνθρωπο με τις συνιστώμενες κλινικές δόσεις.

Διάταση της χοληδόχου κύστης παρατηρήθηκε σε μελέτες με σκύλους, αλλά δεν υπήρχαν ενδείξεις χολόστασης ή άλλα σημεία δυσλειτουργίας της χοληδόχου κύστης και ο όγκος εκτίναξης της χολής δεν μεταβλήθηκε. Η διάταση της χοληδόχου κύστης στον σκύλο οδήγησε σε εστιακή συμπίεση του ήπατος. Κλινικά δεν παρατηρήθηκε κανένα σημείο δυσλειτουργίας της χοληδόχου κύστης.

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες γονοτοξικότητας ή ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Η ρετιγκαμπίνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα ή τη γενική απόδοση αναπαραγωγής.

Σε αρουραίους, η ρετιγκαμπίνη και/ή οι μεταβολίτες της διαπέρασαν τον πλακούντα οδηγώντας σε συγκεντρώσεις ιστού που ήταν παρόμοιες στις μητέρες και στα έμβρυα.

Δεν υπήρχαν ενδείξεις τερατογένεσης μετά από χορήγηση ρετιγκαμπίνης σε κυοφορούντα ζώα στη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης. Σε μια μελέτη περιγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η ρετιγκαμπίνη σχετίστηκε με αυξημένη περιγεννητική θνητότητα μετά από χορήγηση στη διάρκεια της κύησης. Επιπρόσθετα, υπήρχε καθυστέρηση στην ανάπτυξη της ακουστικής αντίδρασης αιφνιδιασμού. Τα ευρήματα αυτά ήταν εμφανή σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν με τις κλινικά συνιστώμενες δόσεις και συνοδεύονταν από τοξικότητα στη μητέρα (συμπεριλαμβανομένης της αταξίας, της υποκινησίας, του τρόμου και της μειωμένης αύξησης του βάρους σώματος). Η τοξικότητα στη μητέρα εμπόδιζε την υψηλότερη δοσολογία σε αυτές και επομένως τη διεξαγωγή συμπερασμάτων για τα περιθώρια ασφαλείας όσον αφορά τη θεραπεία στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Κροσκαρμελλόζη νατριούχος
Υπρομελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη.

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Δισκία των 50 mg:
Πολυβινυλική αλκοόλη
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Τάλκης (E553b)
Λάκα αργιλιούχου ινδικοκαρμινίου (E132)
Καρμίνιο (E120)
Λεκιθίνη (SOY)
Ξανθάνης κόμμι

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δισκία 50 mg:
Αδιαφανείς κυψέλες από PVC-PVDC-φύλλο αλουμινίου. Συσκευασίες που περιέχουν 21 ή 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μαρτίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Ιανουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg ρετιγκαμπίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Πράσινου χρώματος, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαμέτρου 7,1 mm, με την ένδειξη "RTG 100" χαραγμένη στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Trobalt ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία ανθεκτικών σε φάρμακα εστιακών επιληπτικών κρίσεων με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω με επιληψία, όπου άλλοι κατάλληλοι συνδυασμοί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα αποδείχθηκαν ανεπαρκείς ή μη ανεκτοί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Trobalt πρέπει να τιτλοποιείται ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση του ασθενούς, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας και ανοχής.

Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση έναρξης είναι 300 mg (100 mg τρεις ημερησίως). Στη συνέχεια, η συνολική ημερήσια δόση αυξάνεται κατά 150 mg το πολύ ανά εβδομάδα, ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς. Μια αποτελεσματική δόση συντήρησης αναμένεται ότι θα είναι μεταξύ 600 mg/ημέρα και 1.200 mg/ημέρα.

Η μέγιστη συνολική δόση συντήρησης είναι 1.200 mg/ημέρα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων άνω των 1.200 mg/ημέρα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Αν οι ασθενείς χάσουν μία ή περισσότερες δόσεις, συνιστάται να λάβουν μία εφάπαξ δόση αμέσως μόλις το θυμηθούν.

Αφού λάβουν μία ξεχασμένη δόση, θα πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 3 ώρες πριν λάβουν την επόμενη δόση και στη συνέχεια μπορεί να ξεκινήσει ξανά το κανονικό δοσολογικό σχήμα.

Κατά τη διακοπή του Trobalt, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 εβδομάδων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ρετιγκαμπίνης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Σε ηλικιωμένους ασθενείς συνιστάται μείωση της

αρχικής δόσης και της δόσης συντήρησης του Trobalt. Η συνολική ημερήσια αρχική δόση είναι 150 mg/ημέρα και κατά τη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης η συνολική ημερήσια δόση πρέπει να αυξάνεται κατά 150 mg το πολύ ανά εβδομάδα, ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και ανοχή του ασθενούς. Δόσεις μεγαλύτερες των 900 mg/ημέρα δεν συνιστώνται (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ρετιγκαμπίνη και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται κυρίως με νεφρική έκκριση.

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 έως 80 ml/min, βλέπε παράγραφο 5.2).

Συνιστάται 50% μείωση της αρχικής δόσης και της δόσης συντήρησης του Trobalt για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min, βλέπε παράγραφο 5.2). Η συνολική ημερήσια δόση έναρξης είναι 150 mg και συνιστάται στη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης η συνολική ημερήσια δόση να αυξάνεται κατά 50 mg την εβδομάδα, έως τη μέγιστη συνολική δόση των 600 mg/ημέρα.

Για ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, οι τρεις ημερήσιες δόσεις θα πρέπει να λαμβάνονται ως συνήθως την ημέρα της αιμοκάθαρσης. Επιπλέον συνιστάται, μία συμπληρωματική δόση αμέσως μετά την αιμοδιύλιση. Αν εμφανιστούν επιληπτικές κρίσεις προς το τέλος της αιμοκάθαρσης, τότε πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης μιας πρόσθετης συμπληρωματικής δόσης κατά την έναρξη των επόμενων συνεδριών αιμοκάθαρσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 5 έως 6, βλέπε παράγραφο 5.2).

Συνιστάται 50% μείωση της αρχικής δόσης και της δόσης συντήρησης του Trobalt για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh ≥ 7 , βλέπε παράγραφο 5.2). Η συνολική ημερήσια δόση έναρξης είναι 150 mg και συνιστάται στη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης η συνολική ημερήσια δόση να αυξάνεται κατά 50 mg την εβδομάδα, έως τη μέγιστη συνολική δόση των 600 mg/ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρετιγκαμπίνης δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Trobalt προορίζεται για χρήση από στόματος. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται σε τρεις διαιρεμένες δόσεις κάθε μέρα. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και όχι να μασώνται, να συνθλίβονται ή να διασπώνται.

Το Trobalt μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οφθαλμικές διαταραχές

Χρωματικές αλλαγές (δυσχρωματισμός) των οφθαλμικών ιστών, συμπεριλαμβανομένου του αμφιβληστροειδούς έχουν αναφερθεί σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με ρετιγκαμπίνη, μερικές φορές, αλλά όχι πάντα σε συνδυασμό με χρωματικές αλλαγές του δέρματος, των χειλιών ή των ονύχων (βλέπε ανωτέρω παράγραφο και παράγραφο 4.8). Αναστρεψιμότητα της μελάγχρωσης του αμφιβληστροειδούς μετά τη διακοπή της ρετιγκαμπίνης έχει αναφερθεί σε ορισμένα άτομα. Η μακροπρόθεσμη πρόγνωση αυτών των ευρημάτων είναι προς το παρόν άγνωστη, αλλά μερικές από τις αναφορές έχουν συσχετισθεί με εξασθένηση της όρασης.

Επιπλέον, έχει εντοπιστεί μία ξεχωριστή μορφή διαταραχής της ωχράς κηλίδας με χαρακτηριστική λεκιθόμορφης ωχροπάθειας (βλέπε παράγραφο 4.8), στις περισσότερες περιπτώσεις διαγνώστηκε με τη διενέργεια οπτικής τομογραφίας συνοχής (OCT). Ο ρυθμός εξέλιξης της λεκιθόμορφης ωχροπάθειας και η επίδρασή της στη λειτουργία του αμφιβληστροειδούς και της ωχράς κηλίδας, καθώς και στην όραση δεν έχει εξακριβωθεί. Οι διαταραχές της όρασης (συστολή τομέα, απώλεια της κεντρικής ευαισθησίας και μειωμένη οπτική οξύτητα) έχουν αναφερθεί.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε ολοκληρωμένη οφθαλμολογική εξέταση κατά τη έναρξη της θεραπείας και τουλάχιστον κάθε έξι μήνες, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει εξέταση οπτικής οξύτητας, εξέταση με σχισμοειδή λυχνία, φωτογραφία βυθού μέσω διαστολής και διενέργεια οπτικής τομογραφίας συνοχής της ωχράς κηλίδας. Εάν διαπιστωθούν αλλαγές στη χρωστική του αμφιβληστροειδούς, λεκιθόμορφη ωχροπάθεια ή αλλαγές στην όραση, η θεραπεία με Trobalt πρέπει να συνεχίζεται μόνο μετά από προσεκτική επανεκτίμηση της σχέσης οφέλους και κινδύνων. Αν συνεχιστεί, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενότερα.

Διαταραχές δέρματος

Χρωματικές αλλαγές (δυσχρωματισμός) του δέρματος, των χειλιών ή των ονύχων έχουν αναφερθεί σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με ρετιγκαμπίνη, μερικές φορές, αλλά όχι πάντα σε συνδυασμό με χρωματικές αλλαγές των οφθαλμικών ιστών (βλέπε ανωτέρω παράγραφο και παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυτές τις αλλαγές, η θεραπεία με Trobalt πρέπει να συνεχίζεται μόνο μετά από προσεκτική επανεκτίμηση της σχέσης οφέλους και κινδύνων.

Κατακράτηση ούρων

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ρετιγκαμπίνης, αναφέρθηκαν κατακράτηση ούρων, δυσουρία και δυσκολία στην έναρξη της ούρησης, γενικά κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Το Trobalt πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο κατακράτησης ούρων και συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο αυτών των πιθανών επιπλοκών.

Διάστημα QT

Μέλετη για την καρδιακή αγωγιμότητα σε υγιή άτομα έδειξε ότι η ρετιγκαμπίνη τιτλοποιούμενη έως 1.200 mg/ημέρα προκάλεσε παράταση του QT. Παρατηρήθηκε μέση αύξηση στο Ατομικά Διορθωμένο Διάστημα QT (QTcI) έως 6,7 ms (ανώτατο όριο μονόπλευρου διαστήματος εμπιστοσύνης 95% 12,6 ms) σε 3 ώρες από τη χορήγηση. Απαιτείται προσοχή όταν το Trobalt συνταγογραφείται μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν το διάστημα QT, καθώς και σε ασθενείς με γνωστή παράταση του διαστήματος QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησaiμiα και σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που ξεκινούν θεραπεία.

Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται να πραγματοποιείται ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) πριν την έναρξη της θεραπείας με Trobalt και στους ασθενείς με διορθωμένο διάστημα QT >440 ms στην έναρξη θα πρέπει να πραγματοποιείται ΗΚΓ μόλις επιτευχθεί η δόση συντήρησης.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ρετιγκαμπίνης αναφέρθηκαν συγχυτική κατάσταση, ψυχωσικές διαταραχές και ψευδαισθήσεις (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι επιδράσεις αυτές γενικά συνέβησαν μέσα στις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας και συχνά οδήγησαν σε απόσυρση της θεραπείας στους ασθενείς που τις παρουσίασαν. Συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο αυτών των πιθανών επιδράσεων.

Κίνδυνος αυτοκτονίας

Έχουν αναφερθεί αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά σε ασθενείς που λάμβαναν αντιεπιληπτικούς παράγοντες για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων έδειξε επίσης έναν μικρό αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτόν τον κίνδυνο δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου με τη ρετιγκαμπίνη.

Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλης θεραπείας. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να ζητούν ιατρική συμβουλή αν εμφανιστούν σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού ή αυτοκτονικής συμπεριφοράς.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών του κεντρικού νευρικού συστήματος, κατακράτησης ούρων και κολπικής μαρμαρυγής. Το Trobalt πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό και συνιστάται μειωμένη αρχική δόση και δόση συντήρησης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Επιληπτικές κρίσεις από απόσυρση

Το Trobalt πρέπει να διακόπτεται σταδιακά ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα επιληπτικών κρίσεων από ανάδραση. Συνιστάται η δόση του Trobalt να μειώνεται για μια περίοδο τουλάχιστον 3 εβδομάδων, εκτός και αν ζητήματα ασφάλειας απαιτούν απότομη διακοπή (βλέπε παράγραφο 4.2).

Εργαστηριακές εξετάσεις

Έχει αποδειχθεί ότι η ρετιγκαμπίνη επηρεάζει τις κλινικές εργαστηριακές δοκιμασίες της χολερυθρίνης ορού και ούρων, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς αυξημένες τιμές.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

In vitro δεδομένα έδειξαν χαμηλή πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 5.2). Περαιτέρω, αξιολογήθηκε η δυνατότητα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με βάση μια συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών μελετών και, παρόλο που δεν θεωρούνται τόσο ισχυρά όσο αυτά από μεμονωμένες κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, τα αποτελέσματά της υποστηρίζουν τα *in vitro* δεδομένα.

Βάσει αυτών των συγκεντρωτικών δεδομένων, η ρετιγκαμπίνη δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στις κατώτατες συγκεντρώσεις πλάσματος των ακόλουθων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων:

- καρβαμαζεπίνη, κλομπαζάμη, κλοναζεπάμη, γκαμπαπεντίνη, λαμοτριγίνη, λεβετιρακετάμη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, πρεγκαμπαλίνη, τοπιραμάτη, βαλπροϊκό, ζονισαμίδη.

Επιπλέον, βάσει συγκεντρωτικών δεδομένων, δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις των ακόλουθων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης:

- λαμοτριγίνη, λεβετιρακετάμη, οξκαρβαζεπίνη, τοπιραμάτη, βαλπροϊκό.

Επίσης η ανάλυση αυτή δεν έδειξε καμία κλινικά σημαντική επίδραση των επαγωγέων (φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη) στην κάθαρση της ρετιγκαμπίνης.

Ωστόσο, δεδομένα σε σταθερή κατάσταση από περιορισμένο αριθμό ασθενών σε μικρότερες μελέτες φάσης II έδειξαν ότι:

- η φαινυτοΐνη μπορεί να μειώσει τη συστηματική έκθεση στη ρετιγκαμπίνη κατά 35%
- η καρβαμαζεπίνη μπορεί να μειώσει τη συστηματική έκθεση στη ρετιγκαμπίνη κατά 33%

Αλληλεπίδραση με τη διγοξίνη

Δεδομένα από μια *in vitro* μελέτη έδειξαν ότι ο N-ακετυλ μεταβολίτης της ρετιγκαμπίνης (NAMR) ανέστειλε τη μεσολαβούμενη από την P-γλυκοπρωτεΐνη μεταφορά διγοξίνης με εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση τρόπο.

Βάσει μίας μελέτης που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση ρετιγκαμπίνης σε θεραπευτικές δόσεις (600-1.200 mg/ημερησίως) οδήγησε σε μικρή αύξηση (8-18%) στην AUC της διγοξίνης μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση διγοξίνης. Η αύξηση δεν φάνηκε να εξαρτάται από τη δόση της ρετιγκαμπίνης και δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Δεν υπήρξε καμία σημαντική μεταβολή στη C_{max} της διγοξίνης. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης της διγοξίνης.

Αλληλεπίδραση με αναισθητικά

Το Trobalt μπορεί να αυξάνει τη διάρκεια της αναισθησίας που επάγεται από ορισμένα αναισθητικά (για παράδειγμα νατριούχος θειοπεντάλη, βλέπε παράγραφο 5.1).

Αλληλεπίδραση με το αλκοόλ

Η συγχορήγηση αιθανόλης (1,0 g/kg) και ρετιγκαμπίνης (200 mg) οδήγησε σε επιδείνωση του θάμβους όρασης σε υγιείς εθελοντές. Συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς για τις πιθανές επιδράσεις στην όραση αν λάβουν Trobalt με αλκοόλ.

Αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα

Σε δόσεις ρετιγκαμπίνης έως 750 mg/ημερησίως, δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση της ρετιγκαμπίνης στη φαρμακοκινητική του οιστρογόνου (αιθινυλοιστραδιόλη) ή του προγεσταγόνου (νορεθινδρόνη) συστατικά του από του στόματος αντισυλληπτικού χαπιού. Επιπλέον, δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση της χαμηλής δόσης συνδυασμού του από του στόματος αντισυλληπτικού χαπιού στη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος σχετιζόμενος με τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικά

Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να παρέχεται συμβουλή ειδικού. Η ανάγκη για θεραπεία με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να επανεξετάζεται όταν μια γυναίκα

σχεδιάζει να μείνει έγκυος. Σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία για επιληψία, η απότομη διακοπή της θεραπείας με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιες επιληπτικές κρίσεις που θα μπορούσαν να έχουν σοβαρές συνέπειες για τη γυναίκα και το έμβρυο.

Ο κίνδυνος συγγενών δυσπλασιών είναι αυξημένος κατά 2 έως 3 φορές στα παιδιά των μητέρων που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα, σε σύγκριση με την αναμενόμενη επίπτωση στον γενικό πληθυσμό, που είναι περίπου 3%. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανωμαλίες είναι το λαγώχειλος, οι καρδιαγγειακές δυσπλασίες και οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα. Η θεραπεία με πολλαπλά αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών από ότι η μονοθεραπεία και, επομένως, όταν είναι δυνατό θα πρέπει να χρησιμοποιείται μονοθεραπεία.

Κίνδυνος σχετιζόμενος με το Trobalt

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ρετιγκαμπίνης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς σε ότι αφορά την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, διότι τα επίπεδα πλάσματος που επιτεύχθηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν μικρότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν σε ανθρώπους στις συνιστώμενες δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε μια μελέτη ανάπτυξης σε αρουραίους των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει ρετιγκαμπίνη στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρατηρήθηκε μια καθυστέρηση στην ανάπτυξη της ακουστικής αντίδρασης αιφνιδιασμού των απογόνων (βλέπε παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή.

Το Trobalt δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ρετιγκαμπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει έκκριση της ρετιγκαμπίνης και/ή των μεταβολιτών της στο μητρικό γάλα. Θα πρέπει να αποφασίζεται εάν θα συνεχίζεται/διακόπτεται ο θηλασμός ή εάν θα συνεχίζεται/διακόπτεται η αγωγή με Trobalt, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της αγωγής με Trobalt για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Σε μελέτες σε ζώα δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Ωστόσο, τα επίπεδα πλάσματος που επιτεύχθηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν μικρότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν σε ανθρώπους στις συνιστώμενες δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η επίδραση της ρετιγκαμπίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ζάλη, υπνηλία, διπλωπία και θάμβος όρασης, αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, ιδίως στη διάρκεια της τιτλοποίησης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο τέτοιων ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την έναρξη της θεραπείας και μετά από κάθε βήμα τιτλοποίησης και να λαμβάνουν οδηγίες να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα έως ότου καθοριστεί πώς τους επηρεάζει το Trobalt.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφαλείας από τρεις πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας έντασης και τις περισσότερες φορές αναφέρθηκαν κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες της θεραπείας. Υπήρχε μια εμφανής αναλογική σχέση με τη δόση για τη ζάλη, την υπνηλία, τη συγχυτική κατάσταση,

την αφασία, τον μη φυσιολογικό συντονισμό, τον τρόμο, τη διαταραχή της ισορροπίας, τη δυσλειτουργία μνήμης, τη διαταραχή της βάδισης, το θάμβος όρασης και τη δυσκοιλιότητα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες αναφέρθηκε συχνότερα ότι οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν η ζάλη, η υπνηλία, η κόπωση και η συγχυτική κατάσταση.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω συνθήκη:

Πολύ συχνές: $\geq 1/10$
 Συχνές: $\geq 1/100$ έως $< 1/10$
 Όχι συχνές: $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$
 Σπάνιες: $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$
 Πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$.

Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Αύξηση βάρους Αυξημένη όρεξη	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Συγχυτική κατάσταση Ψυχωσικές διαταραχές Ψευδαισθήσεις Αποπροσανατολισμός Άγχος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Υπνηλία	Αμνησία Αφασία Μη φυσιολογικός συντονισμός Ίλιγγος Παραισθησία Τρόμος Διαταραχή της ισορροπίας Μνημονική δυσλειτουργία Δυσφασία Δυσαρθρία Διαταραχή της προσοχής Διαταραχή του βαδίσματος Μυόκλονος	Υποκινησία
Οφθαλμικές διαταραχές	Χρωματικές αλλαγές (δυσχρωματισμός) των οφθαλμικών ιστών, συμπεριλαμβανομένου του αμφιβληστροειδούς	Διπλωπία Θάμβος όρασης Επίκτητη λεκιθόμορφη ωχροπάθεια	

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	έχουν αναφερθεί μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας. Ορισμένες από αυτές τις αναφορές έχουν συσχετισθεί με εξασθένηση της όρασης.		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Ναυτία Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία Ξηροστομία	Δυσφαγία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξημένες τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δυσχρωματισμός κυανού-γκρι χρώματος του δέρματος, των ονύχων, χειλιών και/ή του δέρματος έχουν παρατηρηθεί, γενικά σε υψηλότερες δόσεις και μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας.		Δερματικό εξάνθημα Υπεριδρωσία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία Δυσκολία στην έναρξη της ούρησης Αιματουρία Χρωματουρία	Κατακράτηση ούρων Νεφρολιθίαση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Εξασθένηση Αίσθημα κακουχίας Περιφερικό οίδημα	

Περιγραφή απεικτεμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με δυσλειτουργία της ούρησης, συμπεριλαμβανομένης της κατακράτησης ούρων, αναφέρθηκαν στο 5% των ασθενών που έλαβαν ρετιγκαμπίνη με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφαλείας (βλέπε παράγραφο 4.4). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών συνέβη κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας και δεν υπήρχε εμφανής σχέση με τη δόση.

Στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ρετιγκαμπίνη με βάση τη συγκεντρωτική ομάδα δεδομένων, συγχυτική κατάσταση αναφέρθηκε στο 9% των ασθενών, ψευδαισθήσεις στο 2% των ασθενών και ψυχωσικές διαταραχές στο 1% των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.4). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών συνέβη κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας. Εμφανής σχέση με τη δόση υπήρχε για τη συγχυτική κατάσταση μόνο.

Τα δεδομένα για τα ανεπιθύμητα συμβάντα από άτομα που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες έδειξαν ποσοστό εμφάνισης συμβάντων δυσχρωματισμού των ονύχων, των χειλέων, του δέρματος και/ή του βλεννογόνου ανά ασθενή-έτος έκθεσης της τάξεως του 3,6%. Οι αθροιστικές συχνότητες εμφάνισης

ενός συμβάντος στο 1 έτος, στα 2 έτη, στα 3 έτη, στα 4 έτη και στα 5 έτη έκθεσης είναι περίπου 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% και 16,7% αντίστοιχα.

Περίπου το 30-40% των συμμετεχόντων σε κλινικές μελέτες που αντιμετωπίστηκαν με ρετιγκαμπίνη και υποβλήθηκαν σε δερματική και/ή οφθαλμολογική εξέταση είχαν ευρήματα δυσχρωματισμού των ονύχων, των χειλέων, του δέρματος και/ή του βλεννογόνου ή μελάγχρωσης του οφθαλμού εκτός του αμφιβληστροειδούς, και περίπου το 15-30% των συμμετεχόντων σε κλινικές μελέτες που αντιμετωπίστηκαν με ρετιγκαμπίνη και υποβλήθηκαν σε οφθαλμολογική εξέταση είχαν ευρήματα μελάγχρωσης του αμφιβληστροειδούς. Επιπλέον, έχουν αναγνωριστεί περιπτώσεις επίκτητης λεκιθόμορφου τύπου ωχροπάθειας, τόσο σε κλινικές μελέτες και ως αυθόρμητες αναφορές.

Δεδομένα από ηλικιωμένους ασθενείς δείχνουν ότι μπορεί να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ορισμένα ανεπιθύμητα συμβάντα από το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως υπνηλία, αμνησία, μη φυσιολογικό συντονισμό, ίλιγγο, τρόμο, διαταραχή ισορροπίας, επηρεασμένη μνήμη και διαταραχή της βάδισης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση δόσης κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υπερδοσολογία από ρετιγκαμπίνη.

Υπερδοσολογίες της ρετιγκαμπίνης άνω των 2500 mg/ημέρα αναφέρθηκαν στη διάρκεια των κλινικών μελετών. Επιπρόσθετα με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε θεραπευτικές δόσεις, τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας με ρετιγκαμπίνη περιελάμβαναν διέγερση, επιθετική συμπεριφορά και ευερεθιστότητα. Δεν αναφέρθηκαν συνέπειες.

Σε μια μελέτη σε εθελοντές, σημειώθηκε καρδιακή αρρυθμία (καρδιακή ανακοπή/ασυστολία ή κοιλιακή ταχυκαρδία) σε δύο άτομα μέσα σε 3 ώρες από τη λήψη εφάπαξ δόσης ρετιγκαμπίνης 900 mg. Οι αρρυθμίες απεγράμην αυτόματα, ενώ και οι δύο εθελοντές ανάρρωσαν χωρίς συνέπειες.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται να δοθεί στον ασθενή κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία όπως ενδείκνυται κλινικά, συμπεριλαμβανομένης της ηλεκτροκαρδιογραφικής (ΗΚΓ) παρακολούθησης. Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι σύμφωνη με τις συστάσεις του εθνικού κέντρου δηλητηριάσεων, όπου υπάρχει.

Η αιμοδιύλιση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις της ρετιγκαμπίνης και του NAMR στο πλάσμα κατά περίπου 50%.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιεπιληπτικά, άλλα αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX21.

Μηχανισμός δράσης

Οι διάλυλοι καλίου είναι ένας τύπος τασεοελεγχόμενων διαύλων ιόντων που βρίσκονται στα νευρωνικά κύτταρα και είναι σημαντικοί παράγοντες καθορισμού της νευρωνικής δραστηριότητας. *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ρετιγκαμπίνη δρα κυρίως ανοίγοντας τους νευρωνικούς διαύλους καλίου (KCNQ2 [Kv7.2] και KCNQ3 [Kv7.3]). Αυτό σταθεροποιεί το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης και ελέγχει την υπό-ουδική ηλεκτρική διεγερσιμότητα στους νευρώνες, εμποδίζοντας έτσι την έναρξη επαναλαμβανομένων επιληπτόμορφων εκφορτίσεων δυναμικών ενεργείας. Μεταλλάξεις στους διαύλους KCNQ είναι υποκείμενες σε αρκετές κληρονομικές διαταραχές στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένης της επιληψίας (KCNQ2 και 3). Ο μηχανισμός δράσης της ρετιγκαμπίνης στους διαύλους καλίου είναι καλά τεκμηριωμένος, αλλά άλλοι μηχανισμοί μέσω των οποίων η ρετιγκαμπίνη μπορεί να διασφαλίζει μια αντιεπιληπτική δράση παραμένουν προς πλήρη διαλεύκανση.

Σε μια σειρά μοντέλων επιληψίας, η ρετιγκαμπίνη αύξησε τον ουδό για επαγωγή επιληπτικής κρίσης που προκαλείται από μέγιστο ηλεκτροσόκ, πεντυλενετετραζόλη, πικροτοξίνη και N-μεθυλ-D-ασπαρτικό (NMDA). Η ρετιγκαμπίνη επέδειξε επίσης ανασταλτικές ιδιότητες σε πολλά μοντέλα «ευαισθητοποίησης» (kindling), για παράδειγμα, στην κατάσταση πλήρους «ευαισθητοποίησης» και σε ορισμένες περιπτώσεις στη διάρκεια της ανάπτυξης του φαινομένου «ευαισθητοποίησης». Επιπρόσθετα, η ρετιγκαμπίνη ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη του status epilepticus σε τρωκτικά με επιληπτογόνες βλάβες προκληθείσες από κοβάλτιο και στην αναστολή των τονικών εκτατικών επιληπτικών κρίσεων σε ποντίκια με γενετική προδιάθεση. Η σχετικότητα αυτών των μοντέλων με την ανθρώπινη επιληψία, ωστόσο, είναι άγνωστη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στους αρουραίους, η ρετιγκαμπίνη αύξησε τον χρόνο ύπνου που επάγεται από τη νατριούχο θειοπεντάλη, από περίπου 4 λεπτά σε 53 λεπτά και τον προκαλούμενο από προποφόλη χρόνο ύπνου από περίπου 8 λεπτά σε 12 λεπτά. Δεν υπήρχε επίδραση στον χρόνο ύπνου που προκαλείται από την αλοθάνη ή τη νατριούχο μεθοεξιτάλη. Η ρετιγκαμπίνη μπορεί να αυξάνει τη διάρκεια της αναισθησίας που επάγεται από ορισμένα αναισθητικά (για παράδειγμα νατριούχος θειοπεντάλη).

Κλινική αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής θεραπείας με ρετιγκαμπίνη στις εστιακές επιληπτικές κρίσεις

Πραγματοποιήθηκαν τρεις πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε συνολικά 1.239 ενήλικους ασθενείς για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της ρετιγκαμπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας για τις εστιακές επιληπτικές κρίσεις, με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση. Όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν έπρεπε να έχουν επιληπτικές κρίσεις που δεν ελέγχονταν επαρκώς με 1 έως 3 συγχρηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα και περισσότεροι από 75% του συνόλου των ασθενών λάμβαναν ≥ 2 συγχρηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς είχαν μέση διάρκεια επιληψίας 22 έτη και η διάμεση συχνότητα επιληπτικών κρίσεων στην έναρξη της μελέτης κυμαίνονταν από 8 έως 12 ανά 28 ημέρες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο ή ρετιγκαμπίνη 600, 900 ή 1.200 mg/ημέρα (βλέπε Πίνακα 1). Στη διάρκεια μιας αρχικής περιόδου 8 εβδομάδων, οι ασθενείς έπρεπε να εμφανίζουν ≥ 4 επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης ανά 28 ημέρες. Οι ασθενείς δεν μπορούσαν να είναι ελεύθεροι επιληπτικών κρίσεων για ≥ 21 ημέρες. Η διάρκεια της φάσης συντήρησης ήταν 8 ή 12 εβδομάδες.

Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν:

- ποσοστιαία μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών από την έναρξη σε όλη τη διπλά τυφλή φάση (φάση τιτλοποίησης και φάση συντήρησης μαζί) και στις τρεις μελέτες
- ποσοστό ανταποκριθέντων (ορίστηκε ως το ποσοστό ασθενών με $\geq 50\%$ μείωση της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών) από την έναρξη στη φάση συντήρησης (Μελέτες 301 και 302 μόνο).

Η ρετιγκαμπίνη ήταν αποτελεσματική στη συμπληρωματική θεραπεία ενηλίκων με εστιακές επιληπτικές κρίσεις και στις τρεις κλινικές μελέτες (Πίνακας 1). Η ρετιγκαμπίνη ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη από το εικονικό φάρμακο σε δόσεις 600 mg/ημέρα (μία μελέτη), 900 mg/ημέρα (δύο μελέτες) και 1.200 mg/ημέρα (δύο μελέτες).

Οι μελέτες δεν σχεδιάστηκαν για να αξιολογήσουν ειδικούς συνδυασμούς αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων. Επομένως, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρετιγκαμπίνης, όταν λαμβάνεται μαζί με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία χρησιμοποιήθηκαν λιγότερο συχνά ως βασική θεραπεία στις κλινικές μελέτες, περιλαμβανομένης της λεβετιρακετάμης, δεν έχει οριστικά αποδειχθεί.

Πίνακας 1. Περίληψη των ποσοστιαίων μεταβολών στη συνολική συχνότητα εστιακών επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών και των ποσοστών ανταποκριθέντων

Μελέτη (n=πληθυσμός στη διπλά τυφλή φάση, n=πληθυσμός στη φάση συντήρησης)	Εικονικό φάρμακο	Ρετιγκαμπίνη		
		600 mg/ημέρα	900 mg/ημέρα	1,200 mg/ημέρα
Μελέτη 205 (n=396, n=303)				
(Διάμεση) % μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Ποσοστό ανταποκριθέντων (δευτερεύον καταληκτικό σημείο)	26%	28%	41%	41%*
Μελέτη 301 (n=305, n=256)				
(Διάμεση) % μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων	-18%	~	~	-44%*
Ποσοστό ανταποκριθέντων	23%	~	~	56%*
Μελέτη 302 (n=538, n=471)				
(Διάμεση) % μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων	-16%	-28%*	-40%*	~
Ποσοστό ανταποκριθέντων	19%	39%*	47%*	~

* Στατιστικά σημαντικό, $p < 0,05$

~ Η δόση δεν μελετήθηκε

Σε ανοικτές επεκτάσεις των τριών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε για μια περίοδο αξιολόγησης τουλάχιστον 12 μηνών (365 ασθενείς).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Trobalt σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 0 έως κάτω των 2 ετών με Σύνδρομο Lennox-Gastaut (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες ως προς την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ανέβαλε την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων από μελέτες του Trobalt σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών με Σύνδρομο Lennox-Gastaut και σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 0 έως κάτω των 18 ετών με εστιακές επιληπτικές κρίσεις (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες ως προς την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις από του στόματος, η ρετιγκαμπίνη απορροφάται ταχέως με διάμεσες τιμές t_{max} γενικά μεταξύ 0,5 και 2 ωρών. Η απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της ρετιγκαμπίνης σε σχέση με μια ενδοφλέβια δόση είναι περίπου 60%.

Η χορήγηση ρετιγκαμπίνης μαζί με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δεν οδήγησε σε μεταβολή της συνολικής έκτασης της απορρόφησης της ρετιγκαμπίνης, αλλά η χορήγησή της μαζί με τροφή μείωσε τη μεταξύ ατόμων ποικιλότητα στη C_{max} (23%) σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας (41%) και οδήγησε σε αύξηση της C_{max} (38%). Η επίδραση της τροφής στην C_{max} υπό συνήθεις κλινικές συνθήκες δεν αναμένεται να είναι κλινικά σχετική. Επομένως, το Trobalit μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η ρετιγκαμπίνη δεσμεύεται κατά περίπου 80% στις πρωτεΐνες πλάσματος σε ευρύς συγκεντρώσεων 0,1 έως 2 $\mu\text{g/ml}$. Ο όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης της ρετιγκαμπίνης είναι 2 έως 3 l/kg μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Βιομετασχηματισμός

Η ρετιγκαμπίνη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό στον άνθρωπο. Ένα ουσιαστικό κλάσμα της δόσης της ρετιγκαμπίνης μετατρέπεται σε αδρανή N-γλυκουρονίδια. Η ρετιγκαμπίνη μεταβολίζεται επίσης σε έναν N-ακετυλ μεταβολίτη (NAMR) που υφίσταται στη συνέχεια γλυκουρονιδίωση. Ο NAMR έχει αντιεπιληπτική δράση, αλλά είναι λιγότερο ισχυρός από τη ρετιγκαμπίνη σε μοντέλα επιληψίας σε ζώα.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ηπατικού οξειδωτικού μεταβολισμού της ρετιγκαμπίνης ή του NAMR από ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Επομένως, η συγχορήγηση με αναστολείς ή επαγωγείς των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 είναι απίθανο να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης ή του NAMR.

In vitro μελέτες που χρησιμοποίησαν μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος έδειξαν για τη ρετιγκαμπίνη μικρή ή καθόλου δυνατότητα αναστολής των κύριων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (συμπεριλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4/5). Επιπρόσθετα, η ρετιγκαμπίνη και ο NAMR δεν προκάλεσαν επαγωγή του CYP1A2 ή του CYP3A4/5 σε ανθρώπινα πρωτογενή ηπατοκύτταρα. Επομένως, η ρετιγκαμπίνη είναι απίθανο να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική των υποστρωμάτων των κύριων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 μέσω μηχανισμών αναστολής ή επαγωγής.

Αποβολή

Η αποβολή της ρετιγκαμπίνης λαμβάνει χώρα μέσω του συνδυασμού ηπατικού μεταβολισμού και νεφρικής απέκκρισης. Συνολικά, περίπου το 84% της δόσης ανακτάται στα ούρα, συμπεριλαμβανομένου του N-ακετυλ μεταβολίτη (18%), των N-γλυκουρονιδίων της μητρικής δραστικής ουσίας και του N-ακετυλ μεταβολίτη (24%), ή της μητρικής δραστικής ουσίας (36%). Μόνο το 14% της ρετιγκαμπίνης εκκρίνεται στα κόπρανα. Η ρετιγκαμπίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα περίπου 6 έως 10 ώρες. Η συνολική κάθαρση της ρετιγκαμπίνης από το πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι κατά κανόνα 0,4 έως 0,6 l/h/kg.

Γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης είναι ουσιαστικά γραμμική στο εύρος εφάπαξ δόσεων των 25 έως 600 mg σε υγιείς εθελοντές και έως τα 1.200 mg ημερησίως σε ασθενείς με επιληψία, χωρίς μη αναμενόμενη συσσώρευση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, η AUC της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε κατά περίπου 30% σε εθελοντές με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 έως 80 ml/min) και κατά περίπου 100% σε εθελοντές με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min), σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Trobalt σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αλλά καμία προσαρμογή σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης σε υγιείς εθελοντές και άτομα με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, η AUC της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε κατά περίπου 100% στα άτομα με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, σε σχέση με υγιείς εθελοντές.

Σε μία δεύτερη μελέτη εφάπαξ δόσης σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο που έκαναν χρόνια αιμοκάθαρση (n = 8), η έναρξη της διάλυσης εντός περίπου 4 ωρών από μία μονή δόση ρετιγκαμπίνης (100 mg) οδήγησε σε μέση μείωση των συγκεντρώσεων ρετιγκαμπίνης στο πλάσμα 52 % από την αρχή μέχρι το τέλος της αιμοκάθαρσης. Η ποσοστιαία μείωση στη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης κυμάνθηκε από 34% έως 60%, εκτός από ένα άτομο που είχε μείωση κατά 17%.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην AUC της ρετιγκαμπίνης σε εθελοντές με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 5 έως 6). Η AUC της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε κατά περίπου 50% σε εθελοντές με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7 έως 9) και κατά περίπου 100% σε εθελοντές με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh >9), σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Trobalt σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Βάρος σώματος

Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό, η κάθαρση της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε με την αύξηση της έκτασης της επιφάνειας του σώματος. Ωστόσο, αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά ουσιαστική και, δεδομένου ότι η ρετιγκαμπίνη τιτλοποιείται ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και ανοχή του ασθενούς, δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης με βάση το βάρος σώματος.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, η ρετιγκαμπίνη αποβλήθηκε πιο αργά από υγιείς ηλικιωμένους εθελοντές (ηλικίας 66 έως 82 ετών) σε σχέση με υγιείς νέους ενήλικες εθελοντές, οδηγώντας σε υψηλότερη AUC (περίπου 40 έως 50%) και μεγαλύτερη τελική ημίσεια ζωή (30%) (βλέπε παράγραφο 4.2).

Φύλο

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης εφάπαξ δόσης έδειξαν ότι σε νέους ενήλικες εθελοντές, η C_{max} της ρετιγκαμπίνης ήταν περίπου 65% υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες και ότι σε ηλικιωμένους εθελοντές (ηλικίας 66 έως 82 ετών) η C_{max} της ρετιγκαμπίνης ήταν περίπου 75% υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Όταν η C_{max} κανονικοποιήθηκε για το βάρος, οι τιμές ήταν περίπου 30% υψηλότερες στις νέες γυναίκες από ότι στους άνδρες και 40% υψηλότερες στις ηλικιωμένες γυναίκες από ότι στους άνδρες. Ωστόσο, δεν υπήρχε εμφανής διαφορά στην κανονικοποιημένη ως προς το βάρος κάθαρση ανάλογα με το φύλο και, δεδομένου ότι η

ρετιγκαμπίνη τιτλοποιείται ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και ανοχή του ασθενούς, δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης με βάση το φύλο.

Φυλή

Μια post-hoc ανάλυση πολλών μελετών σε υγιείς εθελοντές ανέδειξε 20% μείωση της κάθαρσης της ρετιγκαμπίνης σε υγιείς εθελοντές μαύρης φυλής σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές καυκάσιας φυλής. Ωστόσο, αυτή η επίδραση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και, επομένως, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Trobalt.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχει διερευνηθεί.

Σε μία ανοικτή, πολλαπλών δόσεων μελέτη της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας και της ανοχής σε πέντε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 12 ετών έως κάτω των 18 ετών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, προσδιορίστηκε ότι η φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης στους εφήβους ήταν σε συμφωνία με τη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης στους ενήλικες. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρετιγκαμπίνης δεν έχουν προσδιοριστεί σε εφήβους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, οι μέγιστες δόσεις περιορίζονταν από τις υπερβολικές φαρμακολογικές επιδράσεις της ρετιγκαμπίνης (συμπεριλαμβανομένης της αταξίας, της υποκινησίας και του τρόμου). Σε αυτές τις μελέτες σε επίπεδα όπου δεν παρατηρείτο επίδραση, η έκθεση των ζώων ήταν γενικά μικρότερη από αυτήν που επιτεύχθηκε στον άνθρωπο με τις συνιστώμενες κλινικές δόσεις.

Διάταση της χοληδόχου κύστης παρατηρήθηκε σε μελέτες με σκύλους, αλλά δεν υπήρχαν ενδείξεις χολόστασης ή άλλα σημεία δυσλειτουργίας της χοληδόχου κύστης και ο όγκος εκτίναξης της χολής δεν μεταβλήθηκε. Η διάταση της χοληδόχου κύστης στον σκύλο οδήγησε σε εστιακή συμπίεση του ήπατος. Κλινικά δεν παρατηρήθηκε κανένα σημείο δυσλειτουργίας της χοληδόχου κύστης.

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες γονοτοξικότητας ή ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Η ρετιγκαμπίνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα ή τη γενική απόδοση αναπαραγωγής.

Σε αρουραίους, η ρετιγκαμπίνη και/ή οι μεταβολίτες της διαπέρασαν τον πλακούντα οδηγώντας σε συγκεντρώσεις ιστού που ήταν παρόμοιες στις μητέρες και στα έμβρυα.

Δεν υπήρχαν ενδείξεις τερατογένεσης μετά από χορήγηση ρετιγκαμπίνης σε κυοφορούντα ζώα στη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης. Σε μια μελέτη περιγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η ρετιγκαμπίνη σχετίστηκε με αυξημένη περιγεννητική θνητότητα μετά από χορήγηση στη διάρκεια της κύησης. Επιπρόσθετα, υπήρχε καθυστέρηση στην ανάπτυξη της ακουστικής αντίδρασης αιφνιδιασμού. Τα ευρήματα αυτά ήταν εμφανή σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν με τις κλινικά συνιστώμενες δόσεις και συνοδεύονταν από τοξικότητα στη μητέρα (συμπεριλαμβανομένης της αταξίας, της υποκινησίας, του τρόμου και της μειωμένης αύξησης του βάρους σώματος). Η τοξικότητα στη μητέρα εμπόδιζε την υψηλότερη δοσολογία σε αυτές και επομένως τη διεξαγωγή συμπερασμάτων για τα περιθώρια ασφαλείας όσον αφορά τη θεραπεία στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Κροσκαρμελλόζη νατριούχος
Υπρομελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη.

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Δισκία των 100 mg:
Πολυβινυλική αλκοόλη
Διοξειδιο του τιτανίου (E171)
Τάλκης (E553b)
Λάκα αργιλιούχου ινδικοκαρμινίου (E132)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Λεκιθίνη (SOY)
Ξανθάνης κόμμι

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δισκία 100 mg
Αδιαφανείς κυψέλες από PVC-PVDC φύλλο αλουμινίου. Συσκευασίες που περιέχουν 21 ή 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μαρτίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Ιανουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg ρετιγκαμπίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Κίτρινου χρώματος, επιμήκη, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαστάσεων 7,1 mm x 14 mm, με την ένδειξη "RTG 200" χαραγμένη στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Trobalt ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία ανθεκτικών σε φάρμακα εστιακών επιληπτικών κρίσεων με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω με επιληψία, όπου άλλοι κατάλληλοι συνδυασμοί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα αποδείχθηκαν ανεπαρκείς ή μη ανεκτοί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Trobalt πρέπει να τιτλοποιείται, ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση του ασθενούς, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας και ανοχής.

Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση έναρξης είναι 300 mg (100 mg τρεις ημερησίως). Στη συνέχεια, η συνολική ημερήσια δόση αυξάνεται κατά 150 mg το πολύ ανά εβδομάδα, ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς. Μια αποτελεσματική δόση συντήρησης αναμένεται ότι θα είναι μεταξύ 600 mg/ημέρα και 1.200 mg/ημέρα.

Η μέγιστη συνολική δόση συντήρησης είναι 1.200 mg/ημέρα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων άνω των 1.200 mg/ημέρα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Αν οι ασθενείς χάσουν μία ή περισσότερες δόσεις, συνιστάται να λάβουν μία εφάπαξ δόση αμέσως μόλις το θυμηθούν.

Αφού λάβουν μία ξεχασμένη δόση, θα πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 3 ώρες πριν λάβουν την επόμενη δόση και στη συνέχεια μπορεί να ξεκινήσει ξανά το κανονικό δοσολογικό σχήμα.

Κατά τη διακοπή του Trobalt, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 εβδομάδων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ρετιγκαμπίνης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Σε ηλικιωμένους ασθενείς συνιστάται μείωση της

αρχικής δόσης και της δόσης συντήρησης του Trobalt. Η συνολική ημερήσια αρχική δόση είναι 150 mg/ημέρα και κατά τη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης η συνολική ημερήσια δόση πρέπει να αυξάνεται κατά 150 mg το πολύ ανά εβδομάδα, ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και ανοχή του ασθενούς. Δόσεις μεγαλύτερες των 900 mg/ημέρα δεν συνιστώνται (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ρετιγκαμπίνη και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται κυρίως με νεφρική έκκριση.

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 έως 80 ml/min, βλέπε παράγραφο 5.2).

Συνιστάται 50% μείωση της αρχικής δόσης και της δόσης συντήρησης του Trobalt για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min, βλέπε παράγραφο 5.2). Η συνολική ημερήσια δόση έναρξης είναι 150 mg και συνιστάται στη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης η συνολική ημερήσια δόση να αυξάνεται κατά 50 mg την εβδομάδα, έως τη μέγιστη συνολική δόση των 600 mg/ημέρα.

Για ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, οι τρεις ημερήσιες δόσεις θα πρέπει να λαμβάνονται ως συνήθως την ημέρα της αιμοκάθαρσης. Επιπλέον συνιστάται, μία συμπληρωματική δόση αμέσως μετά την αιμοδιύλιση. Αν εμφανιστούν επιληπτικές κρίσεις προς το τέλος της αιμοκάθαρσης, τότε πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης μιας πρόσθετης συμπληρωματικής δόσης κατά την έναρξη των επόμενων συνεδριών αιμοκάθαρσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 5 έως 6, βλέπε παράγραφο 5.2).

Συνιστάται 50% μείωση της αρχικής δόσης και της δόσης συντήρησης του Trobalt για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh ≥ 7 , βλέπε παράγραφο 5.2). Η συνολική ημερήσια δόση έναρξης είναι 150 mg και συνιστάται στη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης η συνολική ημερήσια δόση να αυξάνεται κατά 50 mg την εβδομάδα, έως τη μέγιστη συνολική δόση των 600 mg/ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρετιγκαμπίνης δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Trobalt προορίζεται για χρήση από στόματος. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται σε τρεις διαιρεμένες δόσεις κάθε μέρα. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και όχι να μασώνται, να συνθλίβονται ή να διασπώνται.

Το Trobalt μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οφθαλμικές διαταραχές

Χρωματικές αλλαγές (δυσχρωματισμός) των οφθαλμικών ιστών, συμπεριλαμβανομένου του αμφιβληστροειδούς έχουν αναφερθεί σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με ρετιγκαμπίνη, μερικές φορές, αλλά όχι πάντα σε συνδυασμό με χρωματικές αλλαγές του δέρματος, των χειλιών ή των ονύχων (βλέπε ανωτέρω παράγραφο και παράγραφο 4.8). Αναστρεψιμότητα της μελάγχρωσης του αμφιβληστροειδούς μετά τη διακοπή της ρετιγκαμπίνης έχει αναφερθεί σε ορισμένα άτομα. Η μακροπρόθεσμη πρόγνωση αυτών των ευρημάτων είναι προς το παρόν άγνωστη, αλλά μερικές από τις αναφορές έχουν συσχετισθεί με εξασθένηση της όρασης.

Επιπλέον, έχει εντοπιστεί μία ξεχωριστή μορφή διαταραχής της ωχράς κηλίδας με χαρακτηριστική λεκιθόμορφης ωχροπάθειας (βλέπε παράγραφο 4.8), στις περισσότερες περιπτώσεις διαγνώστηκε με τη διενέργεια οπτικής τομογραφίας συνοχής (OCT). Ο ρυθμός εξέλιξης της λεκιθόμορφης ωχροπάθειας και η επίδρασή της στη λειτουργία του αμφιβληστροειδούς και της ωχράς κηλίδας, καθώς και στην όραση δεν έχει εξακριβωθεί. Οι διαταραχές της όρασης (συστολή τομέα, απώλεια της κεντρικής ευαισθησίας και μειωμένη οπτική οξύτητα) έχουν αναφερθεί.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε ολοκληρωμένη οφθαλμολογική εξέταση κατά τη έναρξη της θεραπείας και τουλάχιστον κάθε έξι μήνες, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει εξέταση οπτικής οξύτητας, εξέταση με σχισμοειδή λυχνία, φωτογραφία βυθού μέσω διαστολής και διενέργεια οπτικής τομογραφίας συνοχής της ωχράς κηλίδας. Εάν διαπιστωθούν αλλαγές στη χρωστική του αμφιβληστροειδούς, λεκιθόμορφη ωχροπάθεια ή αλλαγές στην όραση, η θεραπεία με Trobalt πρέπει να συνεχίζεται μόνο μετά από προσεκτική επανεκτίμηση της σχέσης οφέλους και κινδύνων. Αν συνεχιστεί, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενότερα.

Διαταραχές δέρματος

Χρωματικές αλλαγές (δυσχρωματισμός) του δέρματος, των χειλιών ή των ονύχων έχουν αναφερθεί σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με ρετιγκαμπίνη, μερικές φορές, αλλά όχι πάντα σε συνδυασμό με χρωματικές αλλαγές των οφθαλμικών ιστών (βλέπε ανωτέρω παράγραφο και παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυτές τις αλλαγές, η θεραπεία με Trobalt πρέπει να συνεχίζεται μόνο μετά από προσεκτική επανεκτίμηση της σχέσης οφέλους και κινδύνων.

Κατακράτηση ούρων

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ρετιγκαμπίνης, αναφέρθηκαν κατακράτηση ούρων, δυσουρία και δυσκολία στην έναρξη της ούρησης, γενικά κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Το Trobalt πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο κατακράτησης ούρων και συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο αυτών των πιθανών επιπλοκών.

Διάστημα QT

Μέλετη για την καρδιακή αγωγιμότητα σε υγιή άτομα έδειξε ότι η ρετιγκαμπίνη τιτλοποιούμενη έως 1.200 mg/ημέρα προκάλεσε παράταση του QT. Παρατηρήθηκε μέση αύξηση στο Ατομικά Διορθωμένο Διάστημα QT (QTcI) έως 6,7 ms (ανώτατο όριο μονόπλευρου διαστήματος εμπιστοσύνης 95% 12,6 ms) σε 3 ώρες από τη χορήγηση. Απαιτείται προσοχή όταν το Trobalt συνταγογραφείται μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν το διάστημα QT, καθώς και σε ασθενείς με γνωστή παράταση του διαστήματος QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησaiαιμία και σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που ξεκινούν θεραπεία.

Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται να πραγματοποιείται ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) πριν την έναρξη της θεραπείας με Trobalt και στους ασθενείς με διορθωμένο διάστημα QT >440 ms στην έναρξη θα πρέπει να πραγματοποιείται ΗΚΓ μόλις επιτευχθεί η δόση συντήρησης.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ρετιγκαμπίνης αναφέρθηκαν συγχυτική κατάσταση, ψυχωσικές διαταραχές και ψευδαισθήσεις (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι επιδράσεις αυτές γενικά συνέβησαν μέσα στις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας και συχνά οδήγησαν σε απόσυρση της θεραπείας στους ασθενείς που τις παρουσίασαν. Συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο αυτών των πιθανών επιδράσεων.

Κίνδυνος αυτοκτονίας

Έχουν αναφερθεί αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά σε ασθενείς που λάμβαναν αντιεπιληπτικούς παράγοντες για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων έδειξε επίσης έναν μικρό αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτόν τον κίνδυνο δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου με τη ρετιγκαμπίνη.

Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλης θεραπείας. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να ζητούν ιατρική συμβουλή αν εμφανιστούν σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού ή αυτοκτονικής συμπεριφοράς.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών του κεντρικού νευρικού συστήματος, κατακράτησης ούρων και κολπικής αρρυθμίας. Το Trobalt πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό και συνιστάται μειωμένη αρχική δόση και δόση συντήρησης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Επιληπτικές κρίσεις από απόσυρση

Το Trobalt πρέπει να διακόπτεται σταδιακά ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα επιληπτικών κρίσεων από ανάδραση. Συνιστάται η δόση του Trobalt να μειώνεται για μια περίοδο τουλάχιστον 3 εβδομάδων, εκτός και αν ζητήματα ασφάλειας απαιτούν απότομη διακοπή (βλέπε παράγραφο 4.2).

Εργαστηριακές εξετάσεις

Έχει αποδειχθεί ότι η ρετιγκαμπίνη επηρεάζει τις κλινικές εργαστηριακές δοκιμασίες της χολερυθρίνης ορού και ούρων, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς αυξημένες τιμές.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

In vitro δεδομένα έδειξαν χαμηλή πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 5.2). Περαιτέρω, αξιολογήθηκε η δυνατότητα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με βάση μια συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών μελετών και, παρόλο που δεν θεωρούνται τόσο ισχυρά όσο αυτά από μεμονωμένες κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, τα αποτελέσματά της υποστηρίζουν τα *in vitro* δεδομένα.

Βάσει αυτών των συγκεντρωτικών δεδομένων, η ρετιγκαμπίνη δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στις κατώτατες συγκεντρώσεις πλάσματος των ακόλουθων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων:

- καρβαμαζεπίνη, κλομπαζάμη, κλοναζεπάμη, γκαμπαπεντίνη, λαμοτριγίνη, λεβετιρακετάμη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, πρεγκαμπαλίνη, τοπιραμάτη, βαλπροϊκό, ζονισαμίδη.

Επιπλέον, βάσει συγκεντρωτικών δεδομένων, δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις των ακόλουθων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης:

- λαμοτριγίνη, λεβετιρακετάμη, οξκαρβαζεπίνη, τοπιραμάτη, βαλπροϊκό.

Επίσης η ανάλυση αυτή δεν έδειξε καμία κλινικά σημαντική επίδραση των επαγωγέων (φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη) στην κάθαρση της ρετιγκαμπίνης.

Ωστόσο, δεδομένα σε σταθερή κατάσταση από περιορισμένο αριθμό ασθενών σε μικρότερες μελέτες φάσης II έδειξαν ότι:

- η φαινοτοΐνη μπορεί να μειώσει τη συστηματική έκθεση στη ρετιγκαμπίνη κατά 35%
- η καρβαμαζεπίνη μπορεί να μειώσει τη συστηματική έκθεση στη ρετιγκαμπίνη κατά 33%

Αλληλεπίδραση με τη διγοξίνη

Δεδομένα από μια *in vitro* μελέτη έδειξαν ότι ο N-ακετυλ μεταβολίτης της ρετιγκαμπίνης (NAMR) ανέστειλε τη μεσολαβούμενη από την P-γλυκοπρωτεΐνη μεταφορά διγοξίνης με εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση τρόπο.

Βάσει μίας μελέτης που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση ρετιγκαμπίνης σε θεραπευτικές δόσεις (600-1.200 mg/ημερησίως) οδήγησε σε μικρή αύξηση (8-18%) στην AUC της διγοξίνης μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση διγοξίνης. Η αύξηση δεν φάνηκε να εξαρτάται από τη δόση της ρετιγκαμπίνης και δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Δεν υπήρξε καμία σημαντική μεταβολή στη C_{max} της διγοξίνης. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης της διγοξίνης.

Αλληλεπίδραση με αναισθητικά

Το Trobalt μπορεί να αυξάνει τη διάρκεια της αναισθησίας που επάγεται από ορισμένα αναισθητικά (για παράδειγμα νατριούχος θειοπεντάλη, βλέπε παράγραφο 5.1).

Αλληλεπίδραση με το αλκοόλ

Η συγχορήγηση αιθανόλης (1,0 g/kg) και ρετιγκαμπίνης (200 mg) οδήγησε σε επιδείνωση του θάμβους όρασης σε υγιείς εθελοντές. Συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς για τις πιθανές επιδράσεις στην όραση αν λάβουν Trobalt με αλκοόλ.

Αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα

Σε δόσεις ρετιγκαμπίνης έως 750 mg/ημερησίως, δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση της ρετιγκαμπίνης στη φαρμακοκινητική του οιστρογόνου (αιθινυλοιστραδιόλη) ή του προγεσταγόνου (νορεθινδρόνη) συστατικά του από του στόματος αντισυλληπτικού χαπιού. Επιπλέον, δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση της χαμηλής δόσης συνδυασμού του από του στόματος αντισυλληπτικού χαπιού στη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος σχετιζόμενος με τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικά

Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να παρέχεται συμβουλή ειδικού. Η ανάγκη για θεραπεία με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να επανεξετάζεται όταν μια γυναίκα

σχεδιάζει να μείνει έγκυος. Σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία για επιληψία, η απότομη διακοπή της θεραπείας με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιες επιληπτικές κρίσεις που θα μπορούσαν να έχουν σοβαρές συνέπειες για τη γυναίκα και το έμβρυο.

Ο κίνδυνος συγγενών δυσπλασιών είναι αυξημένος κατά 2 έως 3 φορές στα παιδιά των μητέρων που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα, σε σύγκριση με την αναμενόμενη επίπτωση στον γενικό πληθυσμό, που είναι περίπου 3%. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανωμαλίες είναι το λαγώχειλος, οι καρδιαγγειακές δυσπλασίες και οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα. Η θεραπεία με πολλαπλά αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών από ότι η μονοθεραπεία και, επομένως, όταν είναι δυνατό θα πρέπει να χρησιμοποιείται μονοθεραπεία.

Κίνδυνος σχετιζόμενος με το Trobalt

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ρετιγκαμπίνης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς σε ότι αφορά την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, διότι τα επίπεδα πλάσματος που επιτεύχθηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν μικρότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν σε ανθρώπους στις συνιστώμενες δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε μια μελέτη ανάπτυξης σε αρουραίους των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει ρετιγκαμπίνη στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρατηρήθηκε μια καθυστέρηση στην ανάπτυξη της ακουστικής αντίδρασης αιφνιδιασμού των απογόνων (βλέπε παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή.

Το Trobalt δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ρετιγκαμπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει έκκριση της ρετιγκαμπίνης και/ή των μεταβολιτών της στο μητρικό γάλα. Θα πρέπει να αποφασίζεται εάν θα συνεχίζεται/διακόπτεται ο θηλασμός ή εάν θα συνεχίζεται/διακόπτεται η αγωγή με Trobalt, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της αγωγής με Trobalt για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Σε μελέτες σε ζώα δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Ωστόσο, τα επίπεδα πλάσματος που επιτεύχθηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν μικρότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν σε ανθρώπους στις συνιστώμενες δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η επίδραση της ρετιγκαμπίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ζάλη, υπνηλία, διπλωπία και θάμβος όρασης, αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, ιδίως στη διάρκεια της τιτλοποίησης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο τέτοιων ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την έναρξη της θεραπείας και μετά από κάθε βήμα τιτλοποίησης και να λαμβάνουν οδηγίες να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα έως ότου καθοριστεί πώς τους επηρεάζει το Trobalt.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφαλείας από τρεις πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας έντασης και τις περισσότερες φορές αναφέρθηκαν κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες της θεραπείας. Υπήρχε μια εμφανής αναλογική σχέση με τη δόση για τη ζάλη, την υπνηλία, τη συγχυτική κατάσταση,

την αφασία, τον μη φυσιολογικό συντονισμό, τον τρόμο, τη διαταραχή της ισορροπίας, τη δυσλειτουργία μνήμης, τη διαταραχή της βάδισης, το θάμβος όρασης και τη δυσκοιλιότητα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες αναφέρθηκε συχνότερα ότι οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν η ζάλη, η υπνηλία, η κόπωση και η συγχυτική κατάσταση.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω συνθήκη:

Πολύ συχνές: $\geq 1/10$
 Συχνές: $\geq 1/100$ έως $< 1/10$
 Όχι συχνές: $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$
 Σπάνιες: $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$
 Πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$.

Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Αύξηση βάρους Αυξημένη όρεξη	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Συγχυτική κατάσταση Ψυχωσικές διαταραχές Ψευδαισθήσεις Αποπροσανατολισμός Άγχος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Υπνηλία	Αμνησία Αφασία Μη φυσιολογικός συντονισμός Ίλιγγος Παραισθησία Τρόμος Διαταραχή της ισορροπίας Μνημονική δυσλειτουργία Δυσφασία Δυσαρθρία Διαταραχή της προσοχής Διαταραχή του βαδίσματος Μυόκλονος	Υποκινησία
Οφθαλμικές διαταραχές	Χρωματικές αλλαγές (δυσχρωματισμός) των οφθαλμικών ιστών, συμπεριλαμβανομένου του αμφιβληστροειδούς	Διπλωπία Θάμβος όρασης Επίκτητη λεκιθόμορφη ωχροπάθεια	

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	έχουν αναφερθεί μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας. Ορισμένες από αυτές τις αναφορές έχουν συσχετισθεί με εξασθένηση της όρασης.		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Ναυτία Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία Ξηροστομία	Δυσφαγία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξημένες τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δυσχρωματισμός κυανού-γκρι χρώματος του δέρματος, των ονύχων, χειλιών και/ή του δέρματος έχουν παρατηρηθεί, γενικά σε υψηλότερες δόσεις και μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας.		Δερματικό εξάνθημα Υπεριδρωσία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία Δυσκολία στην έναρξη της ούρησης Αιματουρία Χρωματουρία	Κατακράτηση ούρων Νεφρολιθίαση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Εξασθένηση Αίσθημα κακουχίας Περιφερικό οίδημα	

Περιγραφή απεικτεμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με δυσλειτουργία της ούρησης, συμπεριλαμβανομένης της κατακράτησης ούρων, αναφέρθηκαν στο 5% των ασθενών που έλαβαν ρετιγκαμπίνη με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφαλείας (βλέπε παράγραφο 4.4). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών συνέβη κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας και δεν υπήρχε εμφανής σχέση με τη δόση.

Στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ρετιγκαμπίνη με βάση τη συγκεντρωτική ομάδα δεδομένων, συγχυτική κατάσταση αναφέρθηκε στο 9% των ασθενών, ψευδαισθήσεις στο 2% των ασθενών και ψυχωσικές διαταραχές στο 1% των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.4). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών συνέβη κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας. Εμφανής σχέση με τη δόση υπήρχε για τη συγχυτική κατάσταση μόνο.

Τα δεδομένα για τα ανεπιθύμητα συμβάντα από άτομα που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες έδειξαν ποσοστό εμφάνισης συμβάντων δυσχρωματισμού των ονύχων, των χειλέων, του δέρματος και/ή του βλεννογόνου ανά ασθενή-έτος έκθεσης της τάξεως του 3,6%. Οι αθροιστικές συχνότητες εμφάνισης

ενός συμβάντος στο 1 έτος, στα 2 έτη, στα 3 έτη, στα 4 έτη και στα 5 έτη έκθεσης είναι περίπου 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% και 16,7% αντίστοιχα.

Περίπου το 30-40% των συμμετεχόντων σε κλινικές μελέτες που αντιμετωπίστηκαν με ρετιγκαμπίνη και υποβλήθηκαν σε δερματική και/ή οφθαλμολογική εξέταση είχαν ευρήματα δυσχρωματισμού των ονύχων, των χειλέων, του δέρματος και/ή του βλεννογόνου ή μελάγχρωσης του οφθαλμού εκτός του αμφιβληστροειδούς, και περίπου το 15-30% των συμμετεχόντων σε κλινικές μελέτες που αντιμετωπίστηκαν με ρετιγκαμπίνη και υποβλήθηκαν σε οφθαλμολογική εξέταση είχαν ευρήματα μελάγχρωσης του αμφιβληστροειδούς. Επιπλέον, έχουν αναγνωριστεί περιπτώσεις επίκτητης λεκιθόμορφου τύπου ωχροπάθειας, τόσο σε κλινικές μελέτες και ως αυθόρμητες αναφορές.

Δεδομένα από ηλικιωμένους ασθενείς δείχνουν ότι μπορεί να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ορισμένα ανεπιθύμητα συμβάντα από το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως υπνηλία, αμνησία, μη φυσιολογικό συντονισμό, ίλιγγο, τρόμο, διαταραχή ισορροπίας, επηρεασμένη μνήμη και διαταραχή της βάδισης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση δόσης κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υπερδοσολογία από ρετιγκαμπίνη.

Υπερδοσολογίες της ρετιγκαμπίνης άνω των 2500 mg/ημέρα αναφέρθηκαν στη διάρκεια των κλινικών μελετών. Επιπρόσθετα με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε θεραπευτικές δόσεις, τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας με ρετιγκαμπίνη περιελάμβαναν διέγερση, επιθετική συμπεριφορά και ευερεθιστότητα. Δεν αναφέρθηκαν συνέπειες.

Σε μια μελέτη σε εθελοντές, σημειώθηκε καρδιακή αρρυθμία (καρδιακή ανακοπή/ασυστολία ή κοιλιακή ταχυκαρδία) σε δύο άτομα μέσα σε 3 ώρες από τη λήψη εφάπαξ δόσης ρετιγκαμπίνης 900 mg. Οι αρρυθμίες απεγράμην αυτόματα, ενώ και οι δύο εθελοντές ανάρρωσαν χωρίς συνέπειες.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται να δοθεί στον ασθενή κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία όπως ενδείκνυται κλινικά, συμπεριλαμβανομένης της ηλεκτροκαρδιογραφικής (ΗΚΓ) παρακολούθησης. Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι σύμφωνη με τις συστάσεις του εθνικού κέντρου δηλητηριάσεων, όπου υπάρχει.

Η αιμοδιύλιση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις της ρετιγκαμπίνης και του NAMR στο πλάσμα κατά περίπου 50%.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιεπιληπτικά, άλλα αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX21.

Μηχανισμός δράσης

Οι διάλυλοι καλίου είναι ένας τύπος τασεοελεγχόμενων διαύλων ιόντων που βρίσκονται στα νευρωνικά κύτταρα και είναι σημαντικοί παράγοντες καθορισμού της νευρωνικής δραστηριότητας. *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ρετιγκαμπίνη δρα κυρίως ανοίγοντας τους νευρωνικούς διαύλους καλίου (KCNQ2 [Kv7.2] και KCNQ3 [Kv7.3]). Αυτό σταθεροποιεί το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης και ελέγχει την υπό-ουδική ηλεκτρική διεγερσιμότητα στους νευρώνες, εμποδίζοντας έτσι την έναρξη επαναλαμβανομένων επιληπτόμορφων εκφορτίσεων δυναμικών ενεργείας. Μεταλλάξεις στους διαύλους KCNQ είναι υποκείμενες σε αρκετές κληρονομικές διαταραχές στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένης της επιληψίας (KCNQ2 και 3). Ο μηχανισμός δράσης της ρετιγκαμπίνης στους διαύλους καλίου είναι καλά τεκμηριωμένος, αλλά άλλοι μηχανισμοί μέσω των οποίων η ρετιγκαμπίνη μπορεί να διασφαλίζει μια αντιεπιληπτική δράση παραμένουν προς πλήρη διαλεύκανση.

Σε μια σειρά μοντέλων επιληψίας, η ρετιγκαμπίνη αύξησε τον ουδό για επαγωγή επιληπτικής κρίσης που προκαλείται από μέγιστο ηλεκτροσόκ, πεντυλενετετραζόλη, πικροτοξίνη και N-μεθυλ-D-ασπαρτικό (NMDA). Η ρετιγκαμπίνη επέδειξε επίσης ανασταλτικές ιδιότητες σε πολλά μοντέλα «ευαισθητοποίησης» (kindling), για παράδειγμα, στην κατάσταση πλήρους «ευαισθητοποίησης» και σε ορισμένες περιπτώσεις στη διάρκεια της ανάπτυξης του φαινομένου «ευαισθητοποίησης». Επιπρόσθετα, η ρετιγκαμπίνη ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη του status epilepticus σε τρωκτικά με επιληπτογόνες βλάβες προκληθείσες από κοβάλτιο και στην αναστολή των τονικών εκτατικών επιληπτικών κρίσεων σε ποντίκια με γενετική προδιάθεση. Η σχετικότητα αυτών των μοντέλων με την ανθρώπινη επιληψία, ωστόσο, είναι άγνωστη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στους αρουραίους, η ρετιγκαμπίνη αύξησε τον χρόνο ύπνου που επάγεται από τη νατριούχο θειοπεντάλη, από περίπου 4 λεπτά σε 53 λεπτά και τον προκαλούμενο από προποφόλη χρόνο ύπνου από περίπου 8 λεπτά σε 12 λεπτά. Δεν υπήρχε επίδραση στον χρόνο ύπνου που προκαλείται από την αλοθάνη ή τη νατριούχο μεθοεξιτάλη. Η ρετιγκαμπίνη μπορεί να αυξάνει τη διάρκεια της αναισθησίας που επάγεται από ορισμένα αναισθητικά (για παράδειγμα νατριούχος θειοπεντάλη).

Κλινική αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής θεραπείας με ρετιγκαμπίνη στις εστιακές επιληπτικές κρίσεις

Πραγματοποιήθηκαν τρεις πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε συνολικά 1.239 ενήλικους ασθενείς για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της ρετιγκαμπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας για τις εστιακές επιληπτικές κρίσεις, με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση. Όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν έπρεπε να έχουν επιληπτικές κρίσεις που δεν ελέγχονταν επαρκώς με 1 έως 3 συγχρηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα και περισσότεροι από 75% του συνόλου των ασθενών λάμβαναν ≥ 2 συγχρηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς είχαν μέση διάρκεια επιληψίας 22 έτη και η διάμεση συχνότητα επιληπτικών κρίσεων στην έναρξη της μελέτης κυμαίνονταν από 8 έως 12 ανά 28 ημέρες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο ή ρετιγκαμπίνη 600, 900 ή 1.200 mg/ημέρα (βλέπε Πίνακα 1). Στη διάρκεια μιας αρχικής περιόδου 8 εβδομάδων, οι ασθενείς έπρεπε να εμφανίζουν ≥ 4 επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης ανά 28 ημέρες. Οι ασθενείς δεν μπορούσαν να είναι ελεύθεροι επιληπτικών κρίσεων για ≥ 21 ημέρες. Η διάρκεια της φάσης συντήρησης ήταν 8 ή 12 εβδομάδες.

Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν:

- ποσοστιαία μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών από την έναρξη σε όλη τη διπλά τυφλή φάση (φάση τιτλοποίησης και φάση συντήρησης μαζί) και στις τρεις μελέτες
- ποσοστό ανταποκριθέντων (ορίστηκε ως το ποσοστό ασθενών με $\geq 50\%$ μείωση της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών) από την έναρξη στη φάση συντήρησης (Μελέτες 301 και 302 μόνο).

Η ρετιγκαμπίνη ήταν αποτελεσματική στη συμπληρωματική θεραπεία ενηλίκων με εστιακές επιληπτικές κρίσεις και στις τρεις κλινικές μελέτες (Πίνακας 1). Η ρετιγκαμπίνη ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη από το εικονικό φάρμακο σε δόσεις 600 mg/ημέρα (μία μελέτη), 900 mg/ημέρα (δύο μελέτες) και 1.200 mg/ημέρα (δύο μελέτες).

Οι μελέτες δεν σχεδιάστηκαν για να αξιολογήσουν ειδικούς συνδυασμούς αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων. Επομένως, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρετιγκαμπίνης, όταν λαμβάνεται μαζί με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία χρησιμοποιήθηκαν λιγότερο συχνά ως βασική θεραπεία στις κλινικές μελέτες, περιλαμβανομένης της λεβετιρακετάμης, δεν έχει οριστικά αποδειχθεί.

Πίνακας 1. Περίληψη των ποσοστιαίων μεταβολών στη συνολική συχνότητα εστιακών επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών και των ποσοστών ανταποκριθέντων

Μελέτη (n=πληθυσμός στη διπλά τυφλή φάση, n=πληθυσμός στη φάση συντήρησης)	Εικονικό φάρμακο	Ρετιγκαμπίνη		
		600 mg/ημέρα	900 mg/ημέρα	1,200 mg/ημέρα
Μελέτη 205 (n=396, n=303)				
(Διάμεση) % μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Ποσοστό ανταποκριθέντων (δευτερεύον καταληκτικό σημείο)	26%	28%	41%	41%*
Μελέτη 301 (n=305, n=256)				
(Διάμεση) % μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων	-18%	~	~	-44%*
Ποσοστό ανταποκριθέντων	23%	~	~	56%*
Μελέτη 302 (n=538, n=471)				
(Διάμεση) % μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων	-16%	-28%*	-40%*	~
Ποσοστό ανταποκριθέντων	19%	39%*	47%*	~

* Στατιστικά σημαντικό, $p \leq 0,05$

~ Η δόση δεν μελετήθηκε

Σε ανοικτές επεκτάσεις των τριών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε για μια περίοδο αξιολόγησης τουλάχιστον 12 μηνών (365 ασθενείς).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Trobalt σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 0 έως κάτω των 2 ετών με Σύνδρομο Lennox-Gastaut (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες ως προς την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ανέβαλε την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων από μελέτες του Trobalt σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών με Σύνδρομο Lennox-Gastaut και σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 0 έως κάτω των 18 ετών με εστιακές επιληπτικές κρίσεις (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες ως προς την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις από του στόματος, η ρετιγκαμπίνη απορροφάται ταχέως με διάμεσες τιμές t_{max} γενικά μεταξύ 0,5 και 2 ωρών. Η απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της ρετιγκαμπίνης σε σχέση με μια ενδοφλέβια δόση είναι περίπου 60%.

Η χορήγηση ρετιγκαμπίνης μαζί με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δεν οδήγησε σε μεταβολή της συνολικής έκτασης της απορρόφησης της ρετιγκαμπίνης, αλλά η χορήγησή της μαζί με τροφή μείωσε τη μεταξύ ατόμων ποικιλότητα στη C_{max} (23%) σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας (41%) και οδήγησε σε αύξηση της C_{max} (38%). Η επίδραση της τροφής στην C_{max} υπό συνήθεις κλινικές συνθήκες δεν αναμένεται να είναι κλινικά σχετική. Επομένως, το Trobalt μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η ρετιγκαμπίνη δεσμεύεται κατά περίπου 80% στις πρωτεΐνες πλάσματος σε ευρύς συγκεντρώσεων 0,1 έως 2 $\mu\text{g/ml}$. Ο όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης της ρετιγκαμπίνης είναι 2 έως 3 l/kg μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Βιομετασχηματισμός

Η ρετιγκαμπίνη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό στον άνθρωπο. Ένα ουσιαστικό κλάσμα της δόσης της ρετιγκαμπίνης μετατρέπεται σε αδρανή N-γλυκουρονίδια. Η ρετιγκαμπίνη μεταβολίζεται επίσης σε έναν N-ακετυλ μεταβολίτη (NAMR) που υφίσταται στη συνέχεια γλυκουρονιδίωση. Ο NAMR έχει αντιεπιληπτική δράση, αλλά είναι λιγότερο ισχυρός από τη ρετιγκαμπίνη σε μοντέλα επιληψίας σε ζώα.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ηπατικού οξειδωτικού μεταβολισμού της ρετιγκαμπίνης ή του NAMR από ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Επομένως, η συγχορήγηση με αναστολείς ή επαγωγείς των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 είναι απίθανο να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης ή του NAMR.

In vitro μελέτες που χρησιμοποίησαν μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος έδειξαν για τη ρετιγκαμπίνη μικρή ή καθόλου δυνατότητα αναστολής των κύριων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (συμπεριλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4/5). Επιπρόσθετα, η ρετιγκαμπίνη και ο NAMR δεν προκάλεσαν επαγωγή του CYP1A2 ή του CYP3A4/5 σε ανθρώπινα πρωτογενή ηπατοκύτταρα. Επομένως, η ρετιγκαμπίνη είναι απίθανο να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική των υποστρωμάτων των κύριων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 μέσω μηχανισμών αναστολής ή επαγωγής.

Αποβολή

Η αποβολή της ρετιγκαμπίνης λαμβάνει χώρα μέσω του συνδυασμού ηπατικού μεταβολισμού και νεφρικής απέκκρισης. Συνολικά, περίπου το 84% της δόσης ανακτάται στα ούρα, συμπεριλαμβανομένου του N-ακετυλ μεταβολίτη (18%), των N-γλυκουρονιδίων της μητρικής δραστικής ουσίας και του N-ακετυλ μεταβολίτη (24%), ή της μητρικής δραστικής ουσίας (36%). Μόνο το 14% της ρετιγκαμπίνης εκκρίνεται στα κόπρανα. Η ρετιγκαμπίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα περίπου 6 έως 10 ώρες. Η συνολική κάθαρση της ρετιγκαμπίνης από το πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι κατά κανόνα 0,4 έως 0,6 l/h/kg.

Γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης είναι ουσιαστικά γραμμική στο εύρος εφάπαξ δόσεων των 25 έως 600 mg σε υγιείς εθελοντές και έως τα 1.200 mg ημερησίως σε ασθενείς με επιληψία, χωρίς μη αναμενόμενη συσσώρευση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, η AUC της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε κατά περίπου 30% σε εθελοντές με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 έως 80 ml/min) και κατά περίπου 100% σε εθελοντές με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min), σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Trobalt σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αλλά καμία προσαρμογή σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης σε υγιείς εθελοντές και άτομα με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, η AUC της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε κατά περίπου 100% στα άτομα με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, σε σχέση με υγιείς εθελοντές.

Σε μία δεύτερη μελέτη εφάπαξ δόσης σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο που έκαναν χρόνια αιμοκάθαρση (n = 8), η έναρξη της διάλυσης εντός περίπου 4 ωρών από μία μονή δόση ρετιγκαμπίνης (100 mg) οδήγησε σε μέση μείωση των συγκεντρώσεων ρετιγκαμπίνης στο πλάσμα 52 % από την αρχή μέχρι το τέλος της αιμοκάθαρσης. Η ποσοστιαία μείωση στη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης κυμάνθηκε από 34% έως 60%, εκτός από ένα άτομο που είχε μείωση κατά 17%.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην AUC της ρετιγκαμπίνης σε εθελοντές με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 5 έως 6). Η AUC της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε κατά περίπου 50% σε εθελοντές με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7 έως 9) και κατά περίπου 100% σε εθελοντές με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh >9), σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Trobalt σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Βάρος σώματος

Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό, η κάθαρση της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε με την αύξηση της έκτασης της επιφάνειας του σώματος. Ωστόσο, αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά ουσιαστική και, δεδομένου ότι η ρετιγκαμπίνη τιτλοποιείται ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και ανοχή του ασθενούς, δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης με βάση το βάρος σώματος.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, η ρετιγκαμπίνη αποβλήθηκε πιο αργά από υγιείς ηλικιωμένους εθελοντές (ηλικίας 66 έως 82 ετών) σε σχέση με υγιείς νέους ενήλικες εθελοντές, οδηγώντας σε υψηλότερη AUC (περίπου 40 έως 50%) και μεγαλύτερη τελική ημίσεια ζωή (30%) (βλέπε παράγραφο 4.2).

Φύλο

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης εφάπαξ δόσης έδειξαν ότι σε νέους ενήλικες εθελοντές, η C_{max} της ρετιγκαμπίνης ήταν περίπου 65% υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες και ότι σε ηλικιωμένους εθελοντές (ηλικίας 66 έως 82 ετών) η C_{max} της ρετιγκαμπίνης ήταν περίπου 75% υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Όταν η C_{max} κανονικοποιήθηκε για το βάρος, οι τιμές ήταν περίπου 30% υψηλότερες στις νέες γυναίκες από ότι στους άνδρες και 40% υψηλότερες στις ηλικιωμένες γυναίκες από ότι στους άνδρες. Ωστόσο, δεν υπήρχε εμφανής διαφορά στην κανονικοποιημένη ως προς το βάρος κάθαρση ανάλογα με το φύλο και, δεδομένου ότι η

ρετιγκαμπίνη τιτλοποιείται ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και ανοχή του ασθενούς, δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης με βάση το φύλο.

Φυλή

Μια post-hoc ανάλυση πολλών μελετών σε υγιείς εθελοντές ανέδειξε 20% μείωση της κάθαρσης της ρετιγκαμπίνης σε υγιείς εθελοντές μαύρης φυλής σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές καυκάσιας φυλής. Ωστόσο, αυτή η επίδραση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και, επομένως, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Trobalt.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχει διερευνηθεί.

Σε μία ανοικτή, πολλαπλών δόσεων μελέτη της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας και της ανοχής σε πέντε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 12 ετών έως κάτω των 18 ετών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, προσδιορίστηκε ότι η φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης στους εφήβους ήταν σε συμφωνία με τη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης στους ενήλικες. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρετιγκαμπίνης δεν έχουν προσδιοριστεί σε εφήβους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, οι μέγιστες δόσεις περιορίζονταν από τις υπερβολικές φαρμακολογικές επιδράσεις της ρετιγκαμπίνης (συμπεριλαμβανομένης της αταξίας, της υποκινησίας και του τρόμου). Σε αυτές τις μελέτες σε επίπεδα όπου δεν παρατηρείτο επίδραση, η έκθεση των ζώων ήταν γενικά μικρότερη από αυτήν που επιτεύχθηκε στον άνθρωπο με τις συνιστώμενες κλινικές δόσεις.

Διάταση της χοληδόχου κύστης παρατηρήθηκε σε μελέτες με σκύλους, αλλά δεν υπήρχαν ενδείξεις χολόστασης ή άλλα σημεία δυσλειτουργίας της χοληδόχου κύστης και ο όγκος εκτίναξης της χολής δεν μεταβλήθηκε. Η διάταση της χοληδόχου κύστης στον σκύλο οδήγησε σε εστιακή συμπίεση του ήπατος. Κλινικά δεν παρατηρήθηκε κανένα σημείο δυσλειτουργίας της χοληδόχου κύστης.

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες γονοτοξικότητας ή ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Η ρετιγκαμπίνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα ή τη γενική απόδοση αναπαραγωγής.

Σε αρουραίους, η ρετιγκαμπίνη και/ή οι μεταβολίτες της διαπέρασαν τον πλακούντα οδηγώντας σε συγκεντρώσεις ιστού που ήταν παρόμοιες στις μητέρες και στα έμβρυα.

Δεν υπήρχαν ενδείξεις τερατογένεσης μετά από χορήγηση ρετιγκαμπίνης σε κυοφορούντα ζώα στη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης. Σε μια μελέτη περιγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η ρετιγκαμπίνη σχετίστηκε με αυξημένη περιγεννητική θνητότητα μετά από χορήγηση στη διάρκεια της κύησης. Επιπρόσθετα, υπήρχε καθυστέρηση στην ανάπτυξη της ακουστικής αντίδρασης αιφνιδιασμού. Τα ευρήματα αυτά ήταν εμφανή σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν με τις κλινικά συνιστώμενες δόσεις και συνοδεύονταν από τοξικότητα στη μητέρα (συμπεριλαμβανομένης της αταξίας, της υποκινησίας, του τρόμου και της μειωμένης αύξησης του βάρους σώματος). Η τοξικότητα στη μητέρα εμπόδιζε την υψηλότερη δοσολογία σε αυτές και επομένως τη διεξαγωγή συμπερασμάτων για τα περιθώρια ασφαλείας όσον αφορά τη θεραπεία στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Κροσκαρμελλόζη νατριούχος
Υπρομελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη.

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Δισκία των 200 mg:
Πολυβινυλική αλκοόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Τάλκης (E553b)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Λεκιθίνη (SOY)
Ξανθάνης κόμμι

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δισκία 200 mg:
Αδιαφανείς κυψέλες από PVC/PVDC φύλλο αλουμινίου. Συσκευασία που περιέχει 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 168 (2 x 84) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μαρτίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Ιανουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg ρετιγκαμπίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Πράσινου χρώματος, επιμήκη, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαστάσεων 7,1 mm x 16 mm, με την ένδειξη "RTG 300" χαραγμένη στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Trobalt ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία ανθεκτικών σε φάρμακα εστιακών επιληπτικών κρίσεων με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω με επιληψία, όπου άλλοι κατάλληλοι συνδυασμοί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα αποδείχθηκαν ανεπαρκείς ή μη ανεκτοί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Trobalt πρέπει να τιτλοποιείται ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση του ασθενούς, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας και ανοχής.

Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση έναρξης είναι 300 mg (100 mg τρεις ημερησίως). Στη συνέχεια, η συνολική ημερήσια δόση αυξάνεται κατά 150 mg το πολύ ανά εβδομάδα, ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς. Μια αποτελεσματική δόση συντήρησης αναμένεται ότι θα είναι μεταξύ 600 mg/ημέρα και 1.200 mg/ημέρα.

Η μέγιστη συνολική δόση συντήρησης είναι 1.200 mg/ημέρα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων άνω των 1.200 mg/ημέρα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Αν οι ασθενείς χάσουν μία ή περισσότερες δόσεις, συνιστάται να λάβουν μία εφάπαξ δόση αμέσως μόλις το θυμηθούν.

Αφού λάβουν μία ξεχασμένη δόση, θα πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 3 ώρες πριν λάβουν την επόμενη δόση και στη συνέχεια μπορεί να ξεκινήσει ξανά το κανονικό δοσολογικό σχήμα.

Κατά τη διακοπή του Trobalt, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 εβδομάδων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ρετιγκαμπίνης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Σε ηλικιωμένους ασθενείς συνιστάται μείωση της

αρχικής δόσης και της δόσης συντήρησης του Trobalt. Η συνολική ημερήσια αρχική δόση είναι 150 mg/ημέρα και κατά τη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης η συνολική ημερήσια δόση πρέπει να αυξάνεται κατά 150 mg το πολύ ανά εβδομάδα, ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και ανοχή του ασθενούς. Δόσεις μεγαλύτερες των 900 mg/ημέρα δεν συνιστώνται (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ρετιγκαμπίνη και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται κυρίως με νεφρική έκκριση.

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 έως 80 ml/min, βλέπε παράγραφο 5.2).

Συνιστάται 50% μείωση της αρχικής δόσης και της δόσης συντήρησης του Trobalt για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min, βλέπε παράγραφο 5.2). Η συνολική ημερήσια δόση έναρξης είναι 150 mg και συνιστάται στη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης η συνολική ημερήσια δόση να αυξάνεται κατά 50 mg την εβδομάδα, έως τη μέγιστη συνολική δόση των 600 mg/ημέρα.

Για ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, οι τρεις ημερήσιες δόσεις θα πρέπει να λαμβάνονται ως συνήθως την ημέρα της αιμοκάθαρσης. Επιπλέον συνιστάται, μία συμπληρωματική δόση αμέσως μετά την αιμοδιύλιση. Αν εμφανιστούν επιληπτικές κρίσεις προς το τέλος της αιμοκάθαρσης, τότε πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης μιας πρόσθετης συμπληρωματικής δόσης κατά την έναρξη των επόμενων συνεδριών αιμοκάθαρσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 5 έως 6, βλέπε παράγραφο 5.2).

Συνιστάται 50% μείωση της αρχικής δόσης και της δόσης συντήρησης του Trobalt για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh ≥ 7 , βλέπε παράγραφο 5.2). Η συνολική ημερήσια δόση έναρξης είναι 150 mg και συνιστάται στη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης η συνολική ημερήσια δόση να αυξάνεται κατά 50 mg την εβδομάδα, έως τη μέγιστη συνολική δόση των 600 mg/ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρετιγκαμπίνης δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Trobalt προορίζεται για χρήση από στόματος. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται σε τρεις διαιρεμένες δόσεις κάθε μέρα. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και όχι να μασώνται, να συνθλίβονται ή να διασπώνται.

Το Trobalt μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οφθαλμικές διαταραχές

Χρωματικές αλλαγές (δυσχρωματισμός) των οφθαλμικών ιστών, συμπεριλαμβανομένου του αμφιβληστροειδούς έχουν αναφερθεί σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με ρετιγκαμπίνη, μερικές φορές, αλλά όχι πάντα σε συνδυασμό με χρωματικές αλλαγές του δέρματος, των χειλιών ή των ονύχων (βλέπε ανωτέρω παράγραφο και παράγραφο 4.8). Αναστρεψιμότητα της μελάγχρωσης του αμφιβληστροειδούς μετά τη διακοπή της ρετιγκαμπίνης έχει αναφερθεί σε ορισμένα άτομα. Η μακροπρόθεσμη πρόγνωση αυτών των ευρημάτων είναι προς το παρόν άγνωστη, αλλά μερικές από τις αναφορές έχουν συσχετισθεί με εξασθένηση της όρασης.

Επιπλέον, έχει εντοπιστεί μία ξεχωριστή μορφή διαταραχής της ωχράς κηλίδας με χαρακτηριστική λεκιθόμορφης ωχροπάθειας (βλέπε παράγραφο 4.8), στις περισσότερες περιπτώσεις διαγνώστηκε με τη διενέργεια οπτικής τομογραφίας συνοχής (OCT). Ο ρυθμός εξέλιξης της λεκιθόμορφης ωχροπάθειας και η επίδρασή της στη λειτουργία του αμφιβληστροειδούς και της ωχράς κηλίδας, καθώς και στην όραση δεν έχει εξακριβωθεί. Οι διαταραχές της όρασης (συστολή τομέα, απώλεια της κεντρικής ευαισθησίας και μειωμένη οπτική οξύτητα) έχουν αναφερθεί.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε ολοκληρωμένη οφθαλμολογική εξέταση κατά τη έναρξη της θεραπείας και τουλάχιστον κάθε έξι μήνες, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει εξέταση οπτικής οξύτητας, εξέταση με σχισμοειδή λυχνία, φωτογραφία βυθού μέσω διαστολής και διενέργεια οπτικής τομογραφίας συνοχής της ωχράς κηλίδας. Εάν διαπιστωθούν αλλαγές στη χρωστική του αμφιβληστροειδούς, λεκιθόμορφη ωχροπάθεια ή αλλαγές στην όραση, η θεραπεία με Trobalt πρέπει να συνεχίζεται μόνο μετά από προσεκτική επανεκτίμηση της σχέσης οφέλους και κινδύνων. Αν συνεχιστεί, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενότερα.

Διαταραχές δέρματος

Χρωματικές αλλαγές (δυσχρωματισμός) του δέρματος, των χειλιών ή των ονύχων έχουν αναφερθεί σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με ρετιγκαμπίνη, μερικές φορές, αλλά όχι πάντα σε συνδυασμό με χρωματικές αλλαγές των οφθαλμικών ιστών (βλέπε ανωτέρω παράγραφο και παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυτές τις αλλαγές, η θεραπεία με Trobalt πρέπει να συνεχίζεται μόνο μετά από προσεκτική επανεκτίμηση της σχέσης οφέλους και κινδύνων.

Κατακράτηση ούρων

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ρετιγκαμπίνης, αναφέρθηκαν κατακράτηση ούρων, δυσουρία και δυσκολία στην έναρξη της ούρησης, γενικά κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Το Trobalt πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο κατακράτησης ούρων και συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο αυτών των πιθανών επιπλοκών.

Διάστημα QT

Μέλετη για την καρδιακή αγωγιμότητα σε υγιή άτομα έδειξε ότι η ρετιγκαμπίνη τιτλοποιούμενη έως 1.200 mg/ημέρα προκάλεσε παράταση του QT. Παρατηρήθηκε μέση αύξηση στο Ατομικά Διορθωμένο Διάστημα QT (QTcI) έως 6,7 ms (ανώτατο όριο μονόπλευρου διαστήματος εμπιστοσύνης 95% 12,6 ms) σε 3 ώρες από τη χορήγηση. Απαιτείται προσοχή όταν το Trobalt συνταγογραφείται μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν το διάστημα QT, καθώς και σε ασθενείς με γνωστή παράταση του διαστήματος QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησaiμiα και σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που ξεκινούν θεραπεία.

Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται να πραγματοποιείται ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) πριν την έναρξη της θεραπείας με Trobalt και στους ασθενείς με διορθωμένο διάστημα QT >440 ms στην έναρξη θα πρέπει να πραγματοποιείται ΗΚΓ μόλις επιτευχθεί η δόση συντήρησης.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ρετιγκαμπίνης αναφέρθηκαν συγχυτική κατάσταση, ψυχωσικές διαταραχές και ψευδαισθήσεις (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι επιδράσεις αυτές γενικά συνέβησαν μέσα στις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας και συχνά οδήγησαν σε απόσυρση της θεραπείας στους ασθενείς που τις παρουσίασαν. Συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο αυτών των πιθανών επιδράσεων.

Κίνδυνος αυτοκτονίας

Έχουν αναφερθεί αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά σε ασθενείς που λάμβαναν αντιεπιληπτικούς παράγοντες για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων έδειξε επίσης έναν μικρό αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτόν τον κίνδυνο δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου με τη ρετιγκαμπίνη.

Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλης θεραπείας. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να ζητούν ιατρική συμβουλή αν εμφανιστούν σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού ή αυτοκτονικής συμπεριφοράς.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών του κεντρικού νευρικού συστήματος, κατακράτησης ούρων και κολπικής αρρυθμίας. Το Trobalt πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό και συνιστάται μειωμένη αρχική δόση και δόση συντήρησης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Επιληπτικές κρίσεις από απόσυρση

Το Trobalt πρέπει να διακόπτεται σταδιακά ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα επιληπτικών κρίσεων από ανάδραση. Συνιστάται η δόση του Trobalt να μειώνεται για μια περίοδο τουλάχιστον 3 εβδομάδων, εκτός και αν ζητήματα ασφάλειας απαιτούν απότομη διακοπή (βλέπε παράγραφο 4.2).

Εργαστηριακές εξετάσεις

Έχει αποδειχθεί ότι η ρετιγκαμπίνη επηρεάζει τις κλινικές εργαστηριακές δοκιμασίες της χολερυθρίνης ορού και ούρων, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς αυξημένες τιμές.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

In vitro δεδομένα έδειξαν χαμηλή πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 5.2). Περαιτέρω, αξιολογήθηκε η δυνατότητα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με βάση μια συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών μελετών και, παρόλο που δεν θεωρούνται τόσο ισχυρά όσο αυτά από μεμονωμένες κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, τα αποτελέσματά της υποστηρίζουν τα *in vitro* δεδομένα.

Βάσει αυτών των συγκεντρωτικών δεδομένων, η ρετιγκαμπίνη δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στις κατώτατες συγκεντρώσεις πλάσματος των ακόλουθων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων:

- καρβαμαζεπίνη, κλομπαζάμη, κλοναζεπάμη, γκαμπαπεντίνη, λαμοτριγίνη, λεβετιρακετάμη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, πρεγκαμπαλίνη, τοπιραμάτη, βαλπροϊκό, ζονισαμίδη.

Επιπλέον, βάσει συγκεντρωτικών δεδομένων, δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις των ακόλουθων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης:

- λαμοτριγίνη, λεβετιρακετάμη, οξκαρβαζεπίνη, τοπιραμάτη, βαλπροϊκό.

Επίσης η ανάλυση αυτή δεν έδειξε καμία κλινικά σημαντική επίδραση των επαγωγέων (φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη) στην κάθαρση της ρετιγκαμπίνης.

Ωστόσο, δεδομένα σε σταθερή κατάσταση από περιορισμένο αριθμό ασθενών σε μικρότερες μελέτες φάσης II έδειξαν ότι:

- η φαινοτοΐνη μπορεί να μειώσει τη συστηματική έκθεση στη ρετιγκαμπίνη κατά 35%
- η καρβαμαζεπίνη μπορεί να μειώσει τη συστηματική έκθεση στη ρετιγκαμπίνη κατά 33%

Αλληλεπίδραση με τη διγοξίνη

Δεδομένα από μια *in vitro* μελέτη έδειξαν ότι ο N-ακετυλ μεταβολίτης της ρετιγκαμπίνης (NAMR) ανέστειλε τη μεσολαβούμενη από την P-γλυκοπρωτεΐνη μεταφορά διγοξίνης με εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση τρόπο.

Βάσει μίας μελέτης που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση ρετιγκαμπίνης σε θεραπευτικές δόσεις (600-1.200 mg/ημερησίως) οδήγησε σε μικρή αύξηση (8-18%) στην AUC της διγοξίνης μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση διγοξίνης. Η αύξηση δεν φάνηκε να εξαρτάται από τη δόση της ρετιγκαμπίνης και δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Δεν υπήρξε καμία σημαντική μεταβολή στη C_{max} της διγοξίνης. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης της διγοξίνης.

Αλληλεπίδραση με αναισθητικά

Το Trobalt μπορεί να αυξάνει τη διάρκεια της αναισθησίας που επάγεται από ορισμένα αναισθητικά (για παράδειγμα νατριούχος θειοπεντάλη, βλέπε παράγραφο 5.1).

Αλληλεπίδραση με το αλκοόλ

Η συγχορήγηση αιθανόλης (1,0 g/kg) και ρετιγκαμπίνης (200 mg) οδήγησε σε επιδείνωση του θάμβους όρασης σε υγιείς εθελοντές. Συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς για τις πιθανές επιδράσεις στην όραση αν λάβουν Trobalt με αλκοόλ.

Αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα

Σε δόσεις ρετιγκαμπίνης έως 750 mg/ημερησίως, δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση της ρετιγκαμπίνης στη φαρμακοκινητική του οιστρογόνου (αιθινυλοιστραδιόλη) ή του προγεσταγόνου (νορεθινδρόνη) συστατικά του από του στόματος αντισυλληπτικού χαπιού. Επιπλέον, δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση της χαμηλής δόσης συνδυασμού του από του στόματος αντισυλληπτικού χαπιού στη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος σχετιζόμενος με τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικά

Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να παρέχεται συμβουλή ειδικού. Η ανάγκη για θεραπεία με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να επανεξετάζεται όταν μια γυναίκα

σχεδιάζει να μείνει έγκυος. Σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία για επιληψία, η απότομη διακοπή της θεραπείας με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιες επιληπτικές κρίσεις που θα μπορούσαν να έχουν σοβαρές συνέπειες για τη γυναίκα και το έμβρυο.

Ο κίνδυνος συγγενών δυσπλασιών είναι αυξημένος κατά 2 έως 3 φορές στα παιδιά των μητέρων που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα, σε σύγκριση με την αναμενόμενη επίπτωση στον γενικό πληθυσμό, που είναι περίπου 3%. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανωμαλίες είναι το λαγώχειλος, οι καρδιαγγειακές δυσπλασίες και οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα. Η θεραπεία με πολλαπλά αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών από ότι η μονοθεραπεία και, επομένως, όταν είναι δυνατό θα πρέπει να χρησιμοποιείται μονοθεραπεία.

Κίνδυνος σχετιζόμενος με το Trobalt

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ρετιγκαμπίνης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς σε ότι αφορά την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, διότι τα επίπεδα πλάσματος που επιτεύχθηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν μικρότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν σε ανθρώπους στις συνιστώμενες δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε μια μελέτη ανάπτυξης σε αρουραίους των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει ρετιγκαμπίνη στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρατηρήθηκε μια καθυστέρηση στην ανάπτυξη της ακουστικής αντίδρασης αιφνιδιασμού των απογόνων (βλέπε παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή.

Το Trobalt δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ρετιγκαμπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει έκκριση της ρετιγκαμπίνης και/ή των μεταβολιτών της στο μητρικό γάλα. Θα πρέπει να αποφασίζεται εάν θα συνεχίζεται/διακόπτεται ο θηλασμός ή εάν θα συνεχίζεται/διακόπτεται η αγωγή με Trobalt, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της αγωγής με Trobalt για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Σε μελέτες σε ζώα δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Ωστόσο, τα επίπεδα πλάσματος που επιτεύχθηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν μικρότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν σε ανθρώπους στις συνιστώμενες δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η επίδραση της ρετιγκαμπίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ζάλη, υπνηλία, διπλωπία και θάμβος όρασης, αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, ιδίως στη διάρκεια της τιτλοποίησης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο τέτοιων ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την έναρξη της θεραπείας και μετά από κάθε βήμα τιτλοποίησης και να λαμβάνουν οδηγίες να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα έως ότου καθοριστεί πώς τους επηρεάζει το Trobalt.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφαλείας από τρεις πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας έντασης και τις περισσότερες φορές αναφέρθηκαν κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες της θεραπείας. Υπήρχε μια εμφανής αναλογική σχέση με τη δόση για τη ζάλη, την υπνηλία, τη συγχυτική κατάσταση,

την αφασία, τον μη φυσιολογικό συντονισμό, τον τρόμο, τη διαταραχή της ισορροπίας, τη δυσλειτουργία μνήμης, τη διαταραχή της βάδισης, το θάμβος όρασης και τη δυσκοιλιότητα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες αναφέρθηκε συχνότερα ότι οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν η ζάλη, η υπνηλία, η κόπωση και η συγχυτική κατάσταση.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω συνθήκη:

Πολύ συχνές: $\geq 1/10$
 Συχνές: $\geq 1/100$ έως $< 1/10$
 Όχι συχνές: $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$
 Σπάνιες: $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$
 Πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$.

Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Αύξηση βάρους Αυξημένη όρεξη	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Συγχυτική κατάσταση Ψυχωσικές διαταραχές Ψευδαισθήσεις Αποπροσανατολισμός Άγχος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Υπνηλία	Αμνησία Αφασία Μη φυσιολογικός συντονισμός Ίλιγγος Παραισθησία Τρόμος Διαταραχή της ισορροπίας Μνημονική δυσλειτουργία Δυσφασία Δυσαρθρία Διαταραχή της προσοχής Διαταραχή του βαδίσματος Μυόκλονος	Υποκινησία
Οφθαλμικές διαταραχές	Χρωματικές αλλαγές (δυσχρωματισμός) των οφθαλμικών ιστών, συμπεριλαμβανομένου του αμφιβληστροειδούς	Διπλωπία Θάμβος όρασης Επίκτητη λεκιθόμορφη ωχροπάθεια	

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	έχουν αναφερθεί μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας. Ορισμένες από αυτές τις αναφορές έχουν συσχετισθεί με εξασθένηση της όρασης.		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Ναυτία Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία Ξηροστομία	Δυσφαγία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξημένες τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δυσχρωματισμός κυανού-γκρι χρώματος του δέρματος, των ονύχων, χειλιών και/ή του δέρματος έχουν παρατηρηθεί, γενικά σε υψηλότερες δόσεις και μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας.		Δερματικό εξάνθημα Υπεριδρωσία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία Δυσκολία στην έναρξη της ούρησης Αιματουρία Χρωματουρία	Κατακράτηση ούρων Νεφρολιθίαση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Εξασθένηση Αίσθημα κακουχίας Περιφερικό οίδημα	

Περιγραφή απεικτεμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με δυσλειτουργία της ούρησης, συμπεριλαμβανομένης της κατακράτησης ούρων, αναφέρθηκαν στο 5% των ασθενών που έλαβαν ρετιγκαμπίνη με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφαλείας (βλέπε παράγραφο 4.4). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών συνέβη κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας και δεν υπήρχε εμφανής σχέση με τη δόση.

Στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ρετιγκαμπίνη με βάση τη συγκεντρωτική ομάδα δεδομένων, συγχυτική κατάσταση αναφέρθηκε στο 9% των ασθενών, ψευδαισθήσεις στο 2% των ασθενών και ψυχωσικές διαταραχές στο 1% των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.4). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών συνέβη κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας. Εμφανής σχέση με τη δόση υπήρχε για τη συγχυτική κατάσταση μόνο.

Τα δεδομένα για τα ανεπιθύμητα συμβάντα από άτομα που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες έδειξαν ποσοστό εμφάνισης συμβάντων δυσχρωματισμού των ονύχων, των χειλέων, του δέρματος και/ή του βλεννογόνου ανά ασθενή-έτος έκθεσης της τάξεως του 3,6%. Οι αθροιστικές συχνότητες εμφάνισης

ενός συμβάντος στο 1 έτος, στα 2 έτη, στα 3 έτη, στα 4 έτη και στα 5 έτη έκθεσης είναι περίπου 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% και 16,7% αντίστοιχα.

Περίπου το 30-40% των συμμετεχόντων σε κλινικές μελέτες που αντιμετωπίστηκαν με ρετιγκαμπίνη και υποβλήθηκαν σε δερματική και/ή οφθαλμολογική εξέταση είχαν ευρήματα δυσχρωματισμού των ονύχων, των χειλέων, του δέρματος και/ή του βλεννογόνου ή μελάγχρωσης του οφθαλμού εκτός του αμφιβληστροειδούς, και περίπου το 15-30% των συμμετεχόντων σε κλινικές μελέτες που αντιμετωπίστηκαν με ρετιγκαμπίνη και υποβλήθηκαν σε οφθαλμολογική εξέταση είχαν ευρήματα μελάγχρωσης του αμφιβληστροειδούς. Επιπλέον, έχουν αναγνωριστεί περιπτώσεις επίκτητης λεκιθόμορφου τύπου ωχροπάθειας, τόσο σε κλινικές μελέτες και ως αυθόρμητες αναφορές.

Δεδομένα από ηλικιωμένους ασθενείς δείχνουν ότι μπορεί να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ορισμένα ανεπιθύμητα συμβάντα από το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως υπνηλία, αμνησία, μη φυσιολογικό συντονισμό, ίλιγγο, τρόμο, διαταραχή ισορροπίας, επηρεασμένη μνήμη και διαταραχή της βάδισης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση δόσης κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υπερδοσολογία από ρετιγκαμπίνη.

Υπερδοσολογίες της ρετιγκαμπίνης άνω των 2500 mg/ημέρα αναφέρθηκαν στη διάρκεια των κλινικών μελετών. Επιπρόσθετα με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε θεραπευτικές δόσεις, τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας με ρετιγκαμπίνη περιελάμβαναν διέγερση, επιθετική συμπεριφορά και ευερεθιστότητα. Δεν αναφέρθηκαν συνέπειες.

Σε μια μελέτη σε εθελοντές, σημειώθηκε καρδιακή αρρυθμία (καρδιακή ανακοπή/ασυστολία ή κοιλιακή ταχυκαρδία) σε δύο άτομα μέσα σε 3 ώρες από τη λήψη εφάπαξ δόσης ρετιγκαμπίνης 900 mg. Οι αρρυθμίες απεράμην αυτόματα, ενώ και οι δύο εθελοντές ανάρρωσαν χωρίς συνέπειες.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται να δοθεί στον ασθενή κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία όπως ενδείκνυται κλινικά, συμπεριλαμβανομένης της ηλεκτροκαρδιογραφικής (ΗΚΓ) παρακολούθησης. Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι σύμφωνη με τις συστάσεις του εθνικού κέντρου δηλητηριάσεων, όπου υπάρχει.

Η αιμοδιύλιση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις της ρετιγκαμπίνης και του NAMR στο πλάσμα κατά περίπου 50%.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιεπιληπτικά, άλλα αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX21.

Μηχανισμός δράσης

Οι διάλυλοι καλίου είναι ένας τύπος τασεοελεγχόμενων διαύλων ιόντων που βρίσκονται στα νευρωνικά κύτταρα και είναι σημαντικοί παράγοντες καθορισμού της νευρωνικής δραστηριότητας. *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ρετιγκαμπίνη δρα κυρίως ανοίγοντας τους νευρωνικούς διαύλους καλίου (KCNQ2 [Kv7.2] και KCNQ3 [Kv7.3]). Αυτό σταθεροποιεί το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης και ελέγχει την υπό-ουδική ηλεκτρική διεγερσιμότητα στους νευρώνες, εμποδίζοντας έτσι την έναρξη επαναλαμβανομένων επιληπτόμορφων εκφορτίσεων δυναμικών ενεργείας. Μεταλλάξεις στους διαύλους KCNQ είναι υποκείμενες σε αρκετές κληρονομικές διαταραχές στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένης της επιληψίας (KCNQ2 και 3). Ο μηχανισμός δράσης της ρετιγκαμπίνης στους διαύλους καλίου είναι καλά τεκμηριωμένος, αλλά άλλοι μηχανισμοί μέσω των οποίων η ρετιγκαμπίνη μπορεί να διασφαλίζει μια αντιεπιληπτική δράση παραμένουν προς πλήρη διαλεύκανση.

Σε μια σειρά μοντέλων επιληψίας, η ρετιγκαμπίνη αύξησε τον ουδό για επαγωγή επιληπτικής κρίσης που προκαλείται από μέγιστο ηλεκτροσόκ, πεντυλενετετραζόλη, πικροτοξίνη και N-μεθυλ-D-ασπαρτικό (NMDA). Η ρετιγκαμπίνη επέδειξε επίσης ανασταλτικές ιδιότητες σε πολλά μοντέλα «ευαισθητοποίησης» (kindling), για παράδειγμα, στην κατάσταση πλήρους «ευαισθητοποίησης» και σε ορισμένες περιπτώσεις στη διάρκεια της ανάπτυξης του φαινομένου «ευαισθητοποίησης». Επιπρόσθετα, η ρετιγκαμπίνη ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη του status epilepticus σε τρωκτικά με επιληπτογόνες βλάβες προκληθείσες από κοβάλτιο και στην αναστολή των τονικών εκτατικών επιληπτικών κρίσεων σε ποντίκια με γενετική προδιάθεση. Η σχετικότητα αυτών των μοντέλων με την ανθρώπινη επιληψία, ωστόσο, είναι άγνωστη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στους αρουραίους, η ρετιγκαμπίνη αύξησε τον χρόνο ύπνου που επάγεται από τη νατριούχο θειοπεντάλη, από περίπου 4 λεπτά σε 53 λεπτά και τον προκαλούμενο από προποφόλη χρόνο ύπνου από περίπου 8 λεπτά σε 12 λεπτά. Δεν υπήρχε επίδραση στον χρόνο ύπνου που προκαλείται από την αλοθάνη ή τη νατριούχο μεθοεξιτάλη. Η ρετιγκαμπίνη μπορεί να αυξάνει τη διάρκεια της αναισθησίας που επάγεται από ορισμένα αναισθητικά (για παράδειγμα νατριούχος θειοπεντάλη).

Κλινική αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής θεραπείας με ρετιγκαμπίνη στις εστιακές επιληπτικές κρίσεις

Πραγματοποιήθηκαν τρεις πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε συνολικά 1.239 ενήλικους ασθενείς για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της ρετιγκαμπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας για τις εστιακές επιληπτικές κρίσεις, με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση. Όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν έπρεπε να έχουν επιληπτικές κρίσεις που δεν ελέγχονταν επαρκώς με 1 έως 3 συγχρηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα και περισσότεροι από 75% του συνόλου των ασθενών λάμβαναν ≥ 2 συγχρηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς είχαν μέση διάρκεια επιληψίας 22 έτη και η διάμεση συχνότητα επιληπτικών κρίσεων στην έναρξη της μελέτης κυμανόταν από 8 έως 12 ανά 28 ημέρες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο ή ρετιγκαμπίνη 600, 900 ή 1.200 mg/ημέρα (βλέπε Πίνακα 1). Στη διάρκεια μιας αρχικής περιόδου 8 εβδομάδων, οι ασθενείς έπρεπε να εμφανίζουν ≥ 4 επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης ανά 28 ημέρες. Οι ασθενείς δεν μπορούσαν να είναι ελεύθεροι επιληπτικών κρίσεων για ≥ 21 ημέρες. Η διάρκεια της φάσης συντήρησης ήταν 8 ή 12 εβδομάδες.

Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν:

- ποσοστιαία μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών από την έναρξη σε όλη τη διπλά τυφλή φάση (φάση τιτλοποίησης και φάση συντήρησης μαζί) και στις τρεις μελέτες
- ποσοστό ανταποκριθέντων (ορίστηκε ως το ποσοστό ασθενών με $\geq 50\%$ μείωση της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών) από την έναρξη στη φάση συντήρησης (Μελέτες 301 και 302 μόνο).

Η ρετιγκαμπίνη ήταν αποτελεσματική στη συμπληρωματική θεραπεία ενηλίκων με εστιακές επιληπτικές κρίσεις και στις τρεις κλινικές μελέτες (Πίνακας 1). Η ρετιγκαμπίνη ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη από το εικονικό φάρμακο σε δόσεις 600 mg/ημέρα (μία μελέτη), 900 mg/ημέρα (δύο μελέτες) και 1.200 mg/ημέρα (δύο μελέτες).

Οι μελέτες δεν σχεδιάστηκαν για να αξιολογήσουν ειδικούς συνδυασμούς αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων. Επομένως, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρετιγκαμπίνης, όταν λαμβάνεται μαζί με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία χρησιμοποιήθηκαν λιγότερο συχνά ως βασική θεραπεία στις κλινικές μελέτες, περιλαμβανομένης της λεβετιρακετάμης, δεν έχει οριστικά αποδειχθεί.

Πίνακας 1. Περίληψη των ποσοστιαίων μεταβολών στη συνολική συχνότητα εστιακών επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών και των ποσοστών ανταποκριθέντων

Μελέτη (n=πληθυσμός στη διπλά τυφλή φάση, n=πληθυσμός στη φάση συντήρησης)	Εικονικό φάρμακο	Ρετιγκαμπίνη		
		600 mg/ημέρα	900 mg/ημέρα	1,200 mg/ημέρα
Μελέτη 205 (n=396, n=303)				
(Διάμεση) % μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Ποσοστό ανταποκριθέντων (δευτερεύον καταληκτικό σημείο)	26%	28%	41%	41%*
Μελέτη 301 (n=305, n=256)				
(Διάμεση) % μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων	-18%	~	~	-44%*
Ποσοστό ανταποκριθέντων	23%	~	~	56%*
Μελέτη 302 (n=538, n=471)				
(Διάμεση) % μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων	-16%	-28%*	-40%*	~
Ποσοστό ανταποκριθέντων	19%	39%*	47%*	~

* Στατιστικά σημαντικό, $p < 0,05$

~ Η δόση δεν μελετήθηκε

Σε ανοικτές επεκτάσεις των τριών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε για μια περίοδο αξιολόγησης τουλάχιστον 12 μηνών (365 ασθενείς).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Trobalt σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 0 έως κάτω των 2 ετών με Σύνδρομο Lennox-Gastaut (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες ως προς την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ανέβαλε την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων από μελέτες του Trobalt σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών με Σύνδρομο Lennox-Gastaut και σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 0 έως κάτω των 18 ετών με εστιακές επιληπτικές κρίσεις (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες ως προς την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις από του στόματος, η ρετιγκαμπίνη απορροφάται ταχέως με διάμεσες τιμές t_{max} γενικά μεταξύ 0,5 και 2 ωρών. Η απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της ρετιγκαμπίνης σε σχέση με μια ενδοφλέβια δόση είναι περίπου 60%.

Η χορήγηση ρετιγκαμπίνης μαζί με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δεν οδήγησε σε μεταβολή της συνολικής έκτασης της απορρόφησης της ρετιγκαμπίνης, αλλά η χορήγησή της μαζί με τροφή μείωσε τη μεταξύ ατόμων ποικιλότητα στη C_{max} (23%) σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας (41%) και οδήγησε σε αύξηση της C_{max} (38%). Η επίδραση της τροφής στην C_{max} υπό συνήθεις κλινικές συνθήκες δεν αναμένεται να είναι κλινικά σχετική. Επομένως, το Trobalt μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η ρετιγκαμπίνη δεσμεύεται κατά περίπου 80% στις πρωτεΐνες πλάσματος σε ευρύς συγκεντρώσεων 0,1 έως 2 $\mu\text{g/ml}$. Ο όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης της ρετιγκαμπίνης είναι 2 έως 3 l/kg μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Βιομετασχηματισμός

Η ρετιγκαμπίνη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό στον άνθρωπο. Ένα ουσιαστικό κλάσμα της δόσης της ρετιγκαμπίνης μετατρέπεται σε αδρανή N-γλυκουρονίδια. Η ρετιγκαμπίνη μεταβολίζεται επίσης σε έναν N-ακετυλ μεταβολίτη (NAMR) που υφίσταται στη συνέχεια γλυκουρονιδίωση. Ο NAMR έχει αντιεπιληπτική δράση, αλλά είναι λιγότερο ισχυρός από τη ρετιγκαμπίνη σε μοντέλα επιληψίας σε ζώα.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ηπατικού οξειδωτικού μεταβολισμού της ρετιγκαμπίνης ή του NAMR από ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Επομένως, η συγχορήγηση με αναστολείς ή επαγωγείς των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 είναι απίθανο να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης ή του NAMR.

In vitro μελέτες που χρησιμοποίησαν μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος έδειξαν για τη ρετιγκαμπίνη μικρή ή καθόλου δυνατότητα αναστολής των κύριων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (συμπεριλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4/5). Επιπρόσθετα, η ρετιγκαμπίνη και ο NAMR δεν προκάλεσαν επαγωγή του CYP1A2 ή του CYP3A4/5 σε ανθρώπινα πρωτογενή ηπατοκύτταρα. Επομένως, η ρετιγκαμπίνη είναι απίθανο να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική των υποστρωμάτων των κύριων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 μέσω μηχανισμών αναστολής ή επαγωγής.

Αποβολή

Η αποβολή της ρετιγκαμπίνης λαμβάνει χώρα μέσω του συνδυασμού ηπατικού μεταβολισμού και νεφρικής απέκκρισης. Συνολικά, περίπου το 84% της δόσης ανακτάται στα ούρα, συμπεριλαμβανομένου του N-ακετυλ μεταβολίτη (18%), των N-γλυκουρονιδίων της μητρικής δραστικής ουσίας και του N-ακετυλ μεταβολίτη (24%), ή της μητρικής δραστικής ουσίας (36%). Μόνο το 14% της ρετιγκαμπίνης εκκρίνεται στα κόπρανα. Η ρετιγκαμπίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα περίπου 6 έως 10 ώρες. Η συνολική κάθαρση της ρετιγκαμπίνης από το πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι κατά κανόνα 0,4 έως 0,6 l/h/kg.

Γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης είναι ουσιαστικά γραμμική στο εύρος εφάπαξ δόσεων των 25 έως 600 mg σε υγιείς εθελοντές και έως τα 1.200 mg ημερησίως σε ασθενείς με επιληψία, χωρίς μη αναμενόμενη συσσώρευση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, η AUC της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε κατά περίπου 30% σε εθελοντές με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 έως 80 ml/min) και κατά περίπου 100% σε εθελοντές με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min), σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Trobalt σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αλλά καμία προσαρμογή σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης σε υγιείς εθελοντές και άτομα με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, η AUC της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε κατά περίπου 100% στα άτομα με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, σε σχέση με υγιείς εθελοντές.

Σε μία δεύτερη μελέτη εφάπαξ δόσης σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο που έκαναν χρόνια αιμοκάθαρση (n = 8), η έναρξη της διάλυσης εντός περίπου 4 ωρών από μία μονή δόση ρετιγκαμπίνης (100 mg) οδήγησε σε μέση μείωση των συγκεντρώσεων ρετιγκαμπίνης στο πλάσμα 52 % από την αρχή μέχρι το τέλος της αιμοκάθαρσης. Η ποσοστιαία μείωση στη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης κυμάνθηκε από 34% έως 60%, εκτός από ένα άτομο που είχε μείωση κατά 17%.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην AUC της ρετιγκαμπίνης σε εθελοντές με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 5 έως 6). Η AUC της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε κατά περίπου 50% σε εθελοντές με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7 έως 9) και κατά περίπου 100% σε εθελοντές με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh >9), σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Trobalt σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Βάρος σώματος

Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό, η κάθαρση της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε με την αύξηση της έκτασης της επιφάνειας του σώματος. Ωστόσο, αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά ουσιαστική και, δεδομένου ότι η ρετιγκαμπίνη τιτλοποιείται ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και ανοχή του ασθενούς, δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης με βάση το βάρος σώματος.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, η ρετιγκαμπίνη αποβλήθηκε πιο αργά από υγιείς ηλικιωμένους εθελοντές (ηλικίας 66 έως 82 ετών) σε σχέση με υγιείς νέους ενήλικες εθελοντές, οδηγώντας σε υψηλότερη AUC (περίπου 40 έως 50%) και μεγαλύτερη τελική ημίσεια ζωή (30%) (βλέπε παράγραφο 4.2).

Φύλο

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης εφάπαξ δόσης έδειξαν ότι σε νέους ενήλικες εθελοντές, η C_{max} της ρετιγκαμπίνης ήταν περίπου 65% υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες και ότι σε ηλικιωμένους εθελοντές (ηλικίας 66 έως 82 ετών) η C_{max} της ρετιγκαμπίνης ήταν περίπου 75% υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Όταν η C_{max} κανονικοποιήθηκε για το βάρος, οι τιμές ήταν περίπου 30% υψηλότερες στις νέες γυναίκες από ότι στους άνδρες και 40% υψηλότερες στις ηλικιωμένες γυναίκες από ότι στους άνδρες. Ωστόσο, δεν υπήρχε εμφανής διαφορά στην κανονικοποιημένη ως προς το βάρος κάθαρση ανάλογα με το φύλο και, δεδομένου ότι η

ρετιγκαμπίνη τιτλοποιείται ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και ανοχή του ασθενούς, δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης με βάση το φύλο.

Φυλή

Μια post-hoc ανάλυση πολλών μελετών σε υγιείς εθελοντές ανέδειξε 20% μείωση της κάθαρσης της ρετιγκαμπίνης σε υγιείς εθελοντές μαύρης φυλής σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές καυκάσιας φυλής. Ωστόσο, αυτή η επίδραση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και, επομένως, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Trobalt.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχει διερευνηθεί.

Σε μία ανοικτή, πολλαπλών δόσεων μελέτη της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας και της ανοχής σε πέντε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 12 ετών έως κάτω των 18 ετών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, προσδιορίστηκε ότι η φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης στους εφήβους ήταν σε συμφωνία με τη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης στους ενήλικες. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρετιγκαμπίνης δεν έχουν προσδιοριστεί σε εφήβους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, οι μέγιστες δόσεις περιορίζονταν από τις υπερβολικές φαρμακολογικές επιδράσεις της ρετιγκαμπίνης (συμπεριλαμβανομένης της αταξίας, της υποκινησίας και του τρόμου). Σε αυτές τις μελέτες σε επίπεδα όπου δεν παρατηρείτο επίδραση, η έκθεση των ζώων ήταν γενικά μικρότερη από αυτήν που επιτεύχθηκε στον άνθρωπο με τις συνιστώμενες κλινικές δόσεις.

Διάταση της χοληδόχου κύστης παρατηρήθηκε σε μελέτες με σκύλους, αλλά δεν υπήρχαν ενδείξεις χολόστασης ή άλλα σημεία δυσλειτουργίας της χοληδόχου κύστης και ο όγκος εκτίναξης της χολής δεν μεταβλήθηκε. Η διάταση της χοληδόχου κύστης στον σκύλο οδήγησε σε εστιακή συμπίεση του ήπατος. Κλινικά δεν παρατηρήθηκε κανένα σημείο δυσλειτουργίας της χοληδόχου κύστης.

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες γονοτοξικότητας ή ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Η ρετιγκαμπίνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα ή τη γενική απόδοση αναπαραγωγής.

Σε αρουραίους, η ρετιγκαμπίνη και/ή οι μεταβολίτες της διαπέρασαν τον πλακούντα οδηγώντας σε συγκεντρώσεις ιστού που ήταν παρόμοιες στις μητέρες και στα έμβρυα.

Δεν υπήρχαν ενδείξεις τερατογένεσης μετά από χορήγηση ρετιγκαμπίνης σε κυοφορούντα ζώα στη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης. Σε μια μελέτη περιγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η ρετιγκαμπίνη σχετίστηκε με αυξημένη περιγεννητική θνητότητα μετά από χορήγηση στη διάρκεια της κύησης. Επιπρόσθετα, υπήρχε καθυστέρηση στην ανάπτυξη της ακουστικής αντίδρασης αιφνιδιασμού. Τα ευρήματα αυτά ήταν εμφανή σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν με τις κλινικά συνιστώμενες δόσεις και συνοδεύονταν από τοξικότητα στη μητέρα (συμπεριλαμβανομένης της αταξίας, της υποκινησίας, του τρόμου και της μειωμένης αύξησης του βάρους σώματος). Η τοξικότητα στη μητέρα εμπόδιζε την υψηλότερη δοσολογία σε αυτές και επομένως τη διεξαγωγή συμπερασμάτων για τα περιθώρια ασφαλείας όσον αφορά τη θεραπεία στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Κροσκαρμελλόζη νατριούχος
Υπρομελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη.

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Δισκία των 300 mg:
Πολυβινυλική αλκοόλη
Διοξειδιο του τιτανίου (E171)
Τάλκης (E553b)
Λάκα αργιλιούχου ινδικοκαρμινίου (E132)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Λεκιθίνη (SOY)
Ξανθάνης κόμμι

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δισκία 300 mg:
Αδιαφανείς κυψέλες από PVC-PVDC φύλλο αλουμινίου. Συσκευασία που περιέχει 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 168 (2 x 84) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μαρτίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Ιανουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg ρετιγκαμπίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Μωβ χρώματος, επιμήκη, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαστάσεων 8,1 mm x 18 mm, με την ένδειξη "RTG 400" χαραγμένη στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Trobalt ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία ανθεκτικών σε φάρμακα εστιακών επιληπτικών κρίσεων με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω με επιληψία, όπου άλλοι κατάλληλοι συνδυασμοί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα αποδείχθηκαν ανεπαρκείς ή μη ανεκτοί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Trobalt πρέπει να τιτλοποιείται, ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση του ασθενούς, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας και ανοχής.

Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση έναρξης είναι 300 mg (100 mg τρεις ημερησίως). Στη συνέχεια, η συνολική ημερήσια δόση αυξάνεται κατά 150 mg το πολύ ανά εβδομάδα, ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς. Μια αποτελεσματική δόση συντήρησης αναμένεται ότι θα είναι μεταξύ 600 mg/ημέρα και 1.200 mg/ημέρα.

Η μέγιστη συνολική δόση συντήρησης είναι 1.200 mg/ημέρα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων άνω των 1.200 mg/ημέρα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Αν οι ασθενείς χάσουν μία ή περισσότερες δόσεις, συνιστάται να λάβουν μία εφάπαξ δόση αμέσως μόλις το θυμηθούν.

Αφού λάβουν μία ξεχασμένη δόση, θα πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 3 ώρες πριν λάβουν την επόμενη δόση και στη συνέχεια μπορεί να ξεκινήσει ξανά το κανονικό δοσολογικό σχήμα.

Κατά τη διακοπή του Trobalt, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 εβδομάδων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ρετιγκαμπίνης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Σε ηλικιωμένους ασθενείς συνιστάται μείωση της

αρχικής δόσης και της δόσης συντήρησης του Trobalt. Η συνολική ημερήσια αρχική δόση είναι 150 mg/ημέρα και κατά τη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης η συνολική ημερήσια δόση πρέπει να αυξάνεται κατά 150 mg το πολύ ανά εβδομάδα, ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και ανοχή του ασθενούς. Δόσεις μεγαλύτερες των 900 mg/ημέρα δεν συνιστώνται (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ρετιγκαμπίνη και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται κυρίως με νεφρική έκκριση.

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 έως 80 ml/min, βλέπε παράγραφο 5.2).

Συνιστάται 50% μείωση της αρχικής δόσης και της δόσης συντήρησης του Trobalt για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min, βλέπε παράγραφο 5.2). Η συνολική ημερήσια δόση έναρξης είναι 150 mg και συνιστάται στη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης η συνολική ημερήσια δόση να αυξάνεται κατά 50 mg την εβδομάδα, έως τη μέγιστη συνολική δόση των 600 mg/ημέρα.

Για ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, οι τρεις ημερήσιες δόσεις θα πρέπει να λαμβάνονται ως συνήθως την ημέρα της αιμοκάθαρσης. Επιπλέον συνιστάται, μία συμπληρωματική δόση αμέσως μετά την αιμοδιύλιση. Αν εμφανιστούν επιληπτικές κρίσεις προς το τέλος της αιμοκάθαρσης, τότε πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης μιας πρόσθετης συμπληρωματικής δόσης κατά την έναρξη των επόμενων συνεδριών αιμοκάθαρσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 5 έως 6, βλέπε παράγραφο 5.2).

Συνιστάται 50% μείωση της αρχικής δόσης και της δόσης συντήρησης του Trobalt για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh ≥ 7 , βλέπε παράγραφο 5.2). Η συνολική ημερήσια δόση έναρξης είναι 150 mg και συνιστάται στη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης η συνολική ημερήσια δόση να αυξάνεται κατά 50 mg την εβδομάδα, έως τη μέγιστη συνολική δόση των 600 mg/ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρετιγκαμπίνης δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Trobalt προορίζεται για χρήση από στόματος. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται σε τρεις διαιρεμένες δόσεις κάθε μέρα. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και όχι να μασώνται, να συνθλίβονται ή να διασπώνται.

Το Trobalt μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οφθαλμικές διαταραχές

Χρωματικές αλλαγές (δυσχρωματισμός) των οφθαλμικών ιστών, συμπεριλαμβανομένου του αμφιβληστροειδούς έχουν αναφερθεί σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με ρετιγκαμπίνη, μερικές φορές, αλλά όχι πάντα σε συνδυασμό με χρωματικές αλλαγές του δέρματος, των χειλιών ή των ονύχων (βλέπε ανωτέρω παράγραφο και παράγραφο 4.8). Αναστρεψιμότητα της μελάγχρωσης του αμφιβληστροειδούς μετά τη διακοπή της ρετιγκαμπίνης έχει αναφερθεί σε ορισμένα άτομα. Η μακροπρόθεσμη πρόγνωση αυτών των ευρημάτων είναι προς το παρόν άγνωστη, αλλά μερικές από τις αναφορές έχουν συσχετισθεί με εξασθένηση της όρασης.

Επιπλέον, έχει εντοπιστεί μία ξεχωριστή μορφή διαταραχής της ωχράς κηλίδας με χαρακτηριστική λεκιθόμορφης ωχροπάθειας (βλέπε παράγραφο 4.8), στις περισσότερες περιπτώσεις διαγνώστηκε με τη διενέργεια οπτικής τομογραφίας συνοχής (OCT). Ο ρυθμός εξέλιξης της λεκιθόμορφης ωχροπάθειας και η επίδρασή της στη λειτουργία του αμφιβληστροειδούς και της ωχράς κηλίδας, καθώς και στην όραση δεν έχει εξακριβωθεί. Οι διαταραχές της όρασης (συστολή τομέα, απώλεια της κεντρικής ευαισθησίας και μειωμένη οπτική οξύτητα) έχουν αναφερθεί.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε ολοκληρωμένη οφθαλμολογική εξέταση κατά τη έναρξη της θεραπείας και τουλάχιστον κάθε έξι μήνες, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει εξέταση οπτικής οξύτητας, εξέταση με σχισμοειδή λυχνία, φωτογραφία βυθού μέσω διαστολής και διενέργεια οπτικής τομογραφίας συνοχής της ωχράς κηλίδας. Εάν διαπιστωθούν αλλαγές στη χρωστική του αμφιβληστροειδούς, λεκιθόμορφη ωχροπάθεια ή αλλαγές στην όραση, η θεραπεία με Trobalt πρέπει να συνεχίζεται μόνο μετά από προσεκτική επανεκτίμηση της σχέσης οφέλους και κινδύνων. Αν συνεχιστεί, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενότερα.

Διαταραχές δέρματος

Χρωματικές αλλαγές (δυσχρωματισμός) του δέρματος, των χειλιών ή των ονύχων έχουν αναφερθεί σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με ρετιγκαμπίνη, μερικές φορές, αλλά όχι πάντα σε συνδυασμό με χρωματικές αλλαγές των οφθαλμικών ιστών (βλέπε ανωτέρω παράγραφο και παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυτές τις αλλαγές, η θεραπεία με Trobalt πρέπει να συνεχίζεται μόνο μετά από προσεκτική επανεκτίμηση της σχέσης οφέλους και κινδύνων.

Κατακράτηση ούρων

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ρετιγκαμπίνης, αναφέρθηκαν κατακράτηση ούρων, δυσουρία και δυσκολία στην έναρξη της ούρησης, γενικά κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Το Trobalt πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο κατακράτησης ούρων και συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο αυτών των πιθανών επιπλοκών.

Διάστημα QT

Μέλετη για την καρδιακή αγωγιμότητα σε υγιή άτομα έδειξε ότι η ρετιγκαμπίνη τιτλοποιούμενη έως 1.200 mg/ημέρα προκάλεσε παράταση του QT. Παρατηρήθηκε μέση αύξηση στο Ατομικά Διορθωμένο Διάστημα QT (QTcI) έως 6,7 ms (ανώτατο όριο μονόπλευρου διαστήματος εμπιστοσύνης 95% 12,6 ms) σε 3 ώρες από τη χορήγηση. Απαιτείται προσοχή όταν το Trobalt συνταγογραφείται μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν το διάστημα QT, καθώς και σε ασθενείς με γνωστή παράταση του διαστήματος QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησaiμiα και σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που ξεκινούν θεραπεία.

Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται να πραγματοποιείται ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) πριν την έναρξη της θεραπείας με Trobalt και στους ασθενείς με διορθωμένο διάστημα QT >440 ms στην έναρξη θα πρέπει να πραγματοποιείται ΗΚΓ μόλις επιτευχθεί η δόση συντήρησης.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ρετιγκαμπίνης αναφέρθηκαν συγχυτική κατάσταση, ψυχωσικές διαταραχές και ψευδαισθήσεις (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι επιδράσεις αυτές γενικά συνέβησαν μέσα στις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας και συχνά οδήγησαν σε απόσυρση της θεραπείας στους ασθενείς που τις παρουσίασαν. Συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο αυτών των πιθανών επιδράσεων.

Κίνδυνος αυτοκτονίας

Έχουν αναφερθεί αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά σε ασθενείς που λάμβαναν αντιεπιληπτικούς παράγοντες για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων έδειξε επίσης έναν μικρό αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτόν τον κίνδυνο δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου με τη ρετιγκαμπίνη.

Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλης θεραπείας. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να ζητούν ιατρική συμβουλή αν εμφανιστούν σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού ή αυτοκτονικής συμπεριφοράς.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών του κεντρικού νευρικού συστήματος, κατακράτησης ούρων και κολπικής αρρυθμίας. Το Trobalt πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό και συνιστάται μειωμένη αρχική δόση και δόση συντήρησης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Επιληπτικές κρίσεις από απόσυρση

Το Trobalt πρέπει να διακόπτεται σταδιακά ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα επιληπτικών κρίσεων από ανάδραση. Συνιστάται η δόση του Trobalt να μειώνεται για μια περίοδο τουλάχιστον 3 εβδομάδων, εκτός και αν ζητήματα ασφάλειας απαιτούν απότομη διακοπή (βλέπε παράγραφο 4.2).

Εργαστηριακές εξετάσεις

Έχει αποδειχθεί ότι η ρετιγκαμπίνη επηρεάζει τις κλινικές εργαστηριακές δοκιμασίες της χολερυθρίνης ορού και ούρων, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς αυξημένες τιμές.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

In vitro δεδομένα έδειξαν χαμηλή πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 5.2). Περαιτέρω, αξιολογήθηκε η δυνατότητα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με βάση μια συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών μελετών και, παρόλο που δεν θεωρούνται τόσο ισχυρά όσο αυτά από μεμονωμένες κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, τα αποτελέσματά της υποστηρίζουν τα *in vitro* δεδομένα.

Βάσει αυτών των συγκεντρωτικών δεδομένων, η ρετιγκαμπίνη δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στις κατώτατες συγκεντρώσεις πλάσματος των ακόλουθων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων:

- καρβαμαζεπίνη, κλομπαζάμη, κλοναζεπάμη, γκαμπαπεντίνη, λαμοτριγίνη, λεβετιρακετάμη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, πρεγκαμπαλίνη, τοπιραμάτη, βαλπροϊκό, ζονισαμίδη.

Επιπλέον, βάσει συγκεντρωτικών δεδομένων, δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις των ακόλουθων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης:

- λαμοτριγίνη, λεβετιρακετάμη, οξκαρβαζεπίνη, τοπιραμάτη, βαλπροϊκό.

Επίσης η ανάλυση αυτή δεν έδειξε καμία κλινικά σημαντική επίδραση των επαγωγέων (φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη) στην κάθαρση της ρετιγκαμπίνης.

Ωστόσο, δεδομένα σε σταθερή κατάσταση από περιορισμένο αριθμό ασθενών σε μικρότερες μελέτες φάσης II έδειξαν ότι:

- η φαινοτοΐνη μπορεί να μειώσει τη συστηματική έκθεση στη ρετιγκαμπίνη κατά 35%
- η καρβαμαζεπίνη μπορεί να μειώσει τη συστηματική έκθεση στη ρετιγκαμπίνη κατά 33%

Αλληλεπίδραση με τη διγοξίνη

Δεδομένα από μια *in vitro* μελέτη έδειξαν ότι ο N-ακετυλ μεταβολίτης της ρετιγκαμπίνης (NAMR) ανέστειλε τη μεσολαβούμενη από την P-γλυκοπρωτεΐνη μεταφορά διγοξίνης με εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση τρόπο.

Βάσει μίας μελέτης που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση ρετιγκαμπίνης σε θεραπευτικές δόσεις (600-1.200 mg/ημερησίως) οδήγησε σε μικρή αύξηση (8-18%) στην AUC της διγοξίνης μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση διγοξίνης. Η αύξηση δεν φάνηκε να εξαρτάται από τη δόση της ρετιγκαμπίνης και δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Δεν υπήρξε καμία σημαντική μεταβολή στη C_{max} της διγοξίνης. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης της διγοξίνης.

Αλληλεπίδραση με αναισθητικά

Το Trobalt μπορεί να αυξάνει τη διάρκεια της αναισθησίας που επάγεται από ορισμένα αναισθητικά (για παράδειγμα νατριούχος θειοπεντάλη, βλέπε παράγραφο 5.1).

Αλληλεπίδραση με το αλκοόλ

Η συγχορήγηση αιθανόλης (1,0 g/kg) και ρετιγκαμπίνης (200 mg) οδήγησε σε επιδείνωση του θάμβους όρασης σε υγιείς εθελοντές. Συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς για τις πιθανές επιδράσεις στην όραση αν λάβουν Trobalt με αλκοόλ.

Αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα

Σε δόσεις ρετιγκαμπίνης έως 750 mg/ημερησίως, δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση της ρετιγκαμπίνης στη φαρμακοκινητική του οιστρογόνου (αιθινυλοιστραδιόλη) ή του προγεσταγόνου (νορεθινδρόνη) συστατικά του από του στόματος αντισυλληπτικού χαπιού. Επιπλέον, δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση της χαμηλής δόσης συνδυασμού του από του στόματος αντισυλληπτικού χαπιού στη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος σχετιζόμενος με τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικά

Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να παρέχεται συμβουλή ειδικού. Η ανάγκη για θεραπεία με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να επανεξετάζεται όταν μια γυναίκα

σχεδιάζει να μείνει έγκυος. Σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία για επιληψία, η απότομη διακοπή της θεραπείας με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιες επιληπτικές κρίσεις που θα μπορούσαν να έχουν σοβαρές συνέπειες για τη γυναίκα και το έμβρυο.

Ο κίνδυνος συγγενών δυσπλασιών είναι αυξημένος κατά 2 έως 3 φορές στα παιδιά των μητέρων που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα, σε σύγκριση με την αναμενόμενη επίπτωση στον γενικό πληθυσμό, που είναι περίπου 3%. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανωμαλίες είναι το λαγώχειλος, οι καρδιαγγειακές δυσπλασίες και οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα. Η θεραπεία με πολλαπλά αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών από ότι η μονοθεραπεία και, επομένως, όταν είναι δυνατό θα πρέπει να χρησιμοποιείται μονοθεραπεία.

Κίνδυνος σχετιζόμενος με το Trobalt

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ρετιγκαμπίνης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς σε ότι αφορά την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, διότι τα επίπεδα πλάσματος που επιτεύχθηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν μικρότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν σε ανθρώπους στις συνιστώμενες δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε μια μελέτη ανάπτυξης σε αρουραίους των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει ρετιγκαμπίνη στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρατηρήθηκε μια καθυστέρηση στην ανάπτυξη της ακουστικής αντίδρασης αιφνιδιασμού των απογόνων (βλέπε παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή.

Το Trobalt δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ρετιγκαμπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει έκκριση της ρετιγκαμπίνης και/ή των μεταβολιτών της στο μητρικό γάλα. Θα πρέπει να αποφασίζεται εάν θα συνεχίζεται/διακόπτεται ο θηλασμός ή εάν θα συνεχίζεται/διακόπτεται η αγωγή με Trobalt, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της αγωγής με Trobalt για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Σε μελέτες σε ζώα δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Ωστόσο, τα επίπεδα πλάσματος που επιτεύχθηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν μικρότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν σε ανθρώπους στις συνιστώμενες δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η επίδραση της ρετιγκαμπίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ζάλη, υπνηλία, διπλωπία και θάμβος όρασης, αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, ιδίως στη διάρκεια της τιτλοποίησης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο τέτοιων ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την έναρξη της θεραπείας και μετά από κάθε βήμα τιτλοποίησης και να λαμβάνουν οδηγίες να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα έως ότου καθοριστεί πώς τους επηρεάζει το Trobalt.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφαλείας από τρεις πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας έντασης και τις περισσότερες φορές αναφέρθηκαν κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες της θεραπείας. Υπήρχε μια εμφανής αναλογική σχέση με τη δόση για τη ζάλη, την υπνηλία, τη συγχυτική κατάσταση,

την αφασία, τον μη φυσιολογικό συντονισμό, τον τρόμο, τη διαταραχή της ισορροπίας, τη δυσλειτουργία μνήμης, τη διαταραχή της βάδισης, το θάμβος όρασης και τη δυσκοιλιότητα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες αναφέρθηκε συχνότερα ότι οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν η ζάλη, η υπνηλία, η κόπωση και η συγχυτική κατάσταση.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω συνθήκη:

Πολύ συχνές: $\geq 1/10$
 Συχνές: $\geq 1/100$ έως $< 1/10$
 Όχι συχνές: $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$
 Σπάνιες: $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$
 Πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$.

Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Αύξηση βάρους Αυξημένη όρεξη	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Συγχυτική κατάσταση Ψυχωσικές διαταραχές Ψευδαισθήσεις Αποπροσανατολισμός Άγχος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Υπνηλία	Αμνησία Αφασία Μη φυσιολογικός συντονισμός Ίλιγγος Παραισθησία Τρόμος Διαταραχή της ισορροπίας Μνημονική δυσλειτουργία Δυσφασία Δυσαρθρία Διαταραχή της προσοχής Διαταραχή του βαδίσματος Μυόκλονος	Υποκινησία
Οφθαλμικές διαταραχές	Χρωματικές αλλαγές (δυσχρωματισμός) των οφθαλμικών ιστών, συμπεριλαμβανομένου του αμφιβληστροειδούς	Διπλωπία Θάμβος όρασης Επίκτητη λεκιθόμορφη ωχροπάθεια	

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	έχουν αναφερθεί μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας. Ορισμένες από αυτές τις αναφορές έχουν συσχετισθεί με εξασθένηση της όρασης.		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Ναυτία Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία Ξηροστομία	Δυσφαγία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξημένες τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δυσχρωματισμός κυανού-γκρι χρώματος του δέρματος, των ονύχων, χειλιών και/ή του δέρματος έχουν παρατηρηθεί, γενικά σε υψηλότερες δόσεις και μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας.		Δερματικό εξάνθημα Υπεριδρωσία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία Δυσκολία στην έναρξη της ούρησης Αιματουρία Χρωματουρία	Κατακράτηση ούρων Νεφρολιθίαση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Εξασθένηση Αίσθημα κακουχίας Περιφερικό οίδημα	

Περιγραφή απεικτεμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με δυσλειτουργία της ούρησης, συμπεριλαμβανομένης της κατακράτησης ούρων, αναφέρθηκαν στο 5% των ασθενών που έλαβαν ρετιγκαμπίνη με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφαλείας (βλέπε παράγραφο 4.4). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών συνέβη κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας και δεν υπήρχε εμφανής σχέση με τη δόση.

Στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ρετιγκαμπίνη με βάση τη συγκεντρωτική ομάδα δεδομένων, συγχυτική κατάσταση αναφέρθηκε στο 9% των ασθενών, ψευδαισθήσεις στο 2% των ασθενών και ψυχωσικές διαταραχές στο 1% των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.4). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών συνέβη κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας. Εμφανής σχέση με τη δόση υπήρχε για τη συγχυτική κατάσταση μόνο.

Τα δεδομένα για τα ανεπιθύμητα συμβάντα από άτομα που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες έδειξαν ποσοστό εμφάνισης συμβάντων δυσχρωματισμού των ονύχων, των χειλέων, του δέρματος και/ή του βλεννογόνου ανά ασθενή-έτος έκθεσης της τάξεως του 3,6%. Οι αθροιστικές συχνότητες εμφάνισης

ενός συμβάντος στο 1 έτος, στα 2 έτη, στα 3 έτη, στα 4 έτη και στα 5 έτη έκθεσης είναι περίπου 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% και 16,7% αντίστοιχα.

Περίπου το 30-40% των συμμετεχόντων σε κλινικές μελέτες που αντιμετωπίστηκαν με ρετιγκαμπίνη και υποβλήθηκαν σε δερματική και/ή οφθαλμολογική εξέταση είχαν ευρήματα δυσχρωματισμού των ονύχων, των χειλέων, του δέρματος και/ή του βλεννογόνου ή μελάγχρωσης του οφθαλμού εκτός του αμφιβληστροειδούς, και περίπου το 15-30% των συμμετεχόντων σε κλινικές μελέτες που αντιμετωπίστηκαν με ρετιγκαμπίνη και υποβλήθηκαν σε οφθαλμολογική εξέταση είχαν ευρήματα μελάγχρωσης του αμφιβληστροειδούς. Επιπλέον, έχουν αναγνωριστεί περιπτώσεις επίκτητης λεκιθόμορφου τύπου ωχροπάθειας, τόσο σε κλινικές μελέτες και ως αυθόρμητες αναφορές.

Δεδομένα από ηλικιωμένους ασθενείς δείχνουν ότι μπορεί να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ορισμένα ανεπιθύμητα συμβάντα από το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως υπνηλία, αμνησία, μη φυσιολογικό συντονισμό, ίλιγγο, τρόμο, διαταραχή ισορροπίας, επηρεασμένη μνήμη και διαταραχή της βάδισης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση δόσης κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υπερδοσολογία από ρετιγκαμπίνη.

Υπερδοσολογίες της ρετιγκαμπίνης άνω των 2500 mg/ημέρα αναφέρθηκαν στη διάρκεια των κλινικών μελετών. Επιπρόσθετα με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε θεραπευτικές δόσεις, τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας με ρετιγκαμπίνη περιελάμβαναν διέγερση, επιθετική συμπεριφορά και ευερεθιστότητα. Δεν αναφέρθηκαν συνέπειες.

Σε μια μελέτη σε εθελοντές, σημειώθηκε καρδιακή αρρυθμία (καρδιακή ανακοπή/ασυστολία ή κοιλιακή ταχυκαρδία) σε δύο άτομα μέσα σε 3 ώρες από τη λήψη εφάπαξ δόσης ρετιγκαμπίνης 900 mg. Οι αρρυθμίες απεγράμην αυτόματα, ενώ και οι δύο εθελοντές ανάρρωσαν χωρίς συνέπειες.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται να δοθεί στον ασθενή κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία όπως ενδείκνυται κλινικά, συμπεριλαμβανομένης της ηλεκτροκαρδιογραφικής (ΗΚΓ) παρακολούθησης. Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι σύμφωνη με τις συστάσεις του εθνικού κέντρου δηλητηριάσεων, όπου υπάρχει.

Η αιμοδιύλιση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις της ρετιγκαμπίνης και του NAMR στο πλάσμα κατά περίπου 50%.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιεπιληπτικά, άλλα αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX21.

Μηχανισμός δράσης

Οι διάλυλοι καλίου είναι ένας τύπος τασεοελεγχόμενων διαύλων ιόντων που βρίσκονται στα νευρωνικά κύτταρα και είναι σημαντικοί παράγοντες καθορισμού της νευρωνικής δραστηριότητας. *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ρετιγκαμπίνη δρα κυρίως ανοίγοντας τους νευρωνικούς διαύλους καλίου (KCNQ2 [Kv7.2] και KCNQ3 [Kv7.3]). Αυτό σταθεροποιεί το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης και ελέγχει την υπό-ουδική ηλεκτρική διεγερσιμότητα στους νευρώνες, εμποδίζοντας έτσι την έναρξη επαναλαμβανομένων επιληπτόμορφων εκφορτίσεων δυναμικών ενεργείας. Μεταλλάξεις στους διαύλους KCNQ είναι υποκείμενες σε αρκετές κληρονομικές διαταραχές στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένης της επιληψίας (KCNQ2 και 3). Ο μηχανισμός δράσης της ρετιγκαμπίνης στους διαύλους καλίου είναι καλά τεκμηριωμένος, αλλά άλλοι μηχανισμοί μέσω των οποίων η ρετιγκαμπίνη μπορεί να διασφαλίζει μια αντιεπιληπτική δράση παραμένουν προς πλήρη διαλεύκανση.

Σε μια σειρά μοντέλων επιληψίας, η ρετιγκαμπίνη αύξησε τον ουδό για επαγωγή επιληπτικής κρίσης που προκαλείται από μέγιστο ηλεκτροσόκ, πεντυλενετετραζόλη, πικροτοξίνη και N-μεθυλ-D-ασπαρτικό (NMDA). Η ρετιγκαμπίνη επέδειξε επίσης ανασταλτικές ιδιότητες σε πολλά μοντέλα «ευαισθητοποίησης» (kindling), για παράδειγμα, στην κατάσταση πλήρους «ευαισθητοποίησης» και σε ορισμένες περιπτώσεις στη διάρκεια της ανάπτυξης του φαινομένου «ευαισθητοποίησης». Επιπρόσθετα, η ρετιγκαμπίνη ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη του status epilepticus σε τρωκτικά με επιληπτογόνες βλάβες προκληθείσες από κοβάλτιο και στην αναστολή των τονικών εκτατικών επιληπτικών κρίσεων σε ποντίκια με γενετική προδιάθεση. Η σχετικότητα αυτών των μοντέλων με την ανθρώπινη επιληψία, ωστόσο, είναι άγνωστη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στους αρουραίους, η ρετιγκαμπίνη αύξησε τον χρόνο ύπνου που επάγεται από τη νατριούχο θειοπεντάλη, από περίπου 4 λεπτά σε 53 λεπτά και τον προκαλούμενο από προποφόλη χρόνο ύπνου από περίπου 8 λεπτά σε 12 λεπτά. Δεν υπήρχε επίδραση στον χρόνο ύπνου που προκαλείται από την αλοθάνη ή τη νατριούχο μεθοεξιτάλη. Η ρετιγκαμπίνη μπορεί να αυξάνει τη διάρκεια της αναισθησίας που επάγεται από ορισμένα αναισθητικά (για παράδειγμα νατριούχος θειοπεντάλη).

Κλινική αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής θεραπείας με ρετιγκαμπίνη στις εστιακές επιληπτικές κρίσεις

Πραγματοποιήθηκαν τρεις πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε συνολικά 1.239 ενήλικους ασθενείς για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της ρετιγκαμπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας για τις εστιακές επιληπτικές κρίσεις, με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση. Όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν έπρεπε να έχουν επιληπτικές κρίσεις που δεν ελέγχονταν επαρκώς με 1 έως 3 συγχρηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα και περισσότεροι από 75% του συνόλου των ασθενών λάμβαναν ≥ 2 συγχρηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς είχαν μέση διάρκεια επιληψίας 22 έτη και η διάμεση συχνότητα επιληπτικών κρίσεων στην έναρξη της μελέτης κυμανόταν από 8 έως 12 ανά 28 ημέρες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο ή ρετιγκαμπίνη 600, 900 ή 1.200 mg/ημέρα (βλέπε Πίνακα 1). Στη διάρκεια μιας αρχικής περιόδου 8 εβδομάδων, οι ασθενείς έπρεπε να εμφανίζουν ≥ 4 επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης ανά 28 ημέρες. Οι ασθενείς δεν μπορούσαν να είναι ελεύθεροι επιληπτικών κρίσεων για ≥ 21 ημέρες. Η διάρκεια της φάσης συντήρησης ήταν 8 ή 12 εβδομάδες.

Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν:

- ποσοστιαία μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών από την έναρξη σε όλη τη διπλά τυφλή φάση (φάση τιτλοποίησης και φάση συντήρησης μαζί) και στις τρεις μελέτες
- ποσοστό ανταποκριθέντων (ορίστηκε ως το ποσοστό ασθενών με $\geq 50\%$ μείωση της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών) από την έναρξη στη φάση συντήρησης (Μελέτες 301 και 302 μόνο).

Η ρετιγκαμπίνη ήταν αποτελεσματική στη συμπληρωματική θεραπεία ενηλίκων με εστιακές επιληπτικές κρίσεις και στις τρεις κλινικές μελέτες (Πίνακας 1). Η ρετιγκαμπίνη ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη από το εικονικό φάρμακο σε δόσεις 600 mg/ημέρα (μία μελέτη), 900 mg/ημέρα (δύο μελέτες) και 1.200 mg/ημέρα (δύο μελέτες).

Οι μελέτες δεν σχεδιάστηκαν για να αξιολογήσουν ειδικούς συνδυασμούς αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων. Επομένως, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρετιγκαμπίνης, όταν λαμβάνεται μαζί με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία χρησιμοποιήθηκαν λιγότερο συχνά ως βασική θεραπεία στις κλινικές μελέτες, περιλαμβανομένης της λεβετιρακετάμης, δεν έχει οριστικά αποδειχθεί.

Πίνακας 1. Περίληψη των ποσοστιαίων μεταβολών στη συνολική συχνότητα εστιακών επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών και των ποσοστών ανταποκριθέντων

Μελέτη (n=πληθυσμός στη διπλά τυφλή φάση, n=πληθυσμός στη φάση συντήρησης)	Εικονικό φάρμακο	Ρετιγκαμπίνη		
		600 mg/ημέρα	900 mg/ημέρα	1,200 mg/ημέρα
Μελέτη 205 (n=396, n=303)				
(Διάμεση) % μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Ποσοστό ανταποκριθέντων (δευτερεύον καταληκτικό σημείο)	26%	28%	41%	41%*
Μελέτη 301 (n=305, n=256)				
(Διάμεση) % μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων	-18%	~	~	-44%*
Ποσοστό ανταποκριθέντων	23%	~	~	56%*
Μελέτη 302 (n=538, n=471)				
(Διάμεση) % μεταβολή της συνολικής συχνότητας εστιακών επιληπτικών κρίσεων	-16%	-28%*	-40%*	~
Ποσοστό ανταποκριθέντων	19%	39%*	47%*	~

* Στατιστικά σημαντικό, $p < 0,05$

~ Η δόση δεν μελετήθηκε

Σε ανοικτές επεκτάσεις των τριών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε για μια περίοδο αξιολόγησης τουλάχιστον 12 μηνών (365 ασθενείς).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Trobalt σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 0 έως κάτω των 2 ετών με Σύνδρομο Lennox-Gastaut (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες ως προς την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ανέβαλε την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων από μελέτες του Trobalt σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών με Σύνδρομο Lennox-Gastaut και σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 0 έως κάτω των 18 ετών με εστιακές επιληπτικές κρίσεις (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες ως προς την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις από του στόματος, η ρετιγκαμπίνη απορροφάται ταχέως με διάμεσες τιμές t_{max} γενικά μεταξύ 0,5 και 2 ωρών. Η απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της ρετιγκαμπίνης σε σχέση με μια ενδοφλέβια δόση είναι περίπου 60%.

Η χορήγηση ρετιγκαμπίνης μαζί με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δεν οδήγησε σε μεταβολή της συνολικής έκτασης της απορρόφησης της ρετιγκαμπίνης, αλλά η χορήγησή της μαζί με τροφή μείωσε τη μεταξύ ατόμων ποικιλότητα στη C_{max} (23%) σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας (41%) και οδήγησε σε αύξηση της C_{max} (38%). Η επίδραση της τροφής στην C_{max} υπό συνήθεις κλινικές συνθήκες δεν αναμένεται να είναι κλινικά σχετική. Επομένως, το Trobalt μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η ρετιγκαμπίνη δεσμεύεται κατά περίπου 80% στις πρωτεΐνες πλάσματος σε ευρύς συγκεντρώσεων 0,1 έως 2 $\mu\text{g/ml}$. Ο όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης της ρετιγκαμπίνης είναι 2 έως 3 l/kg μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Βιομετασχηματισμός

Η ρετιγκαμπίνη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό στον άνθρωπο. Ένα ουσιαστικό κλάσμα της δόσης της ρετιγκαμπίνης μετατρέπεται σε αδρανή N-γλυκουρονίδια. Η ρετιγκαμπίνη μεταβολίζεται επίσης σε έναν N-ακετυλ μεταβολίτη (NAMR) που υφίσταται στη συνέχεια γλυκουρονιδίωση. Ο NAMR έχει αντιεπιληπτική δράση, αλλά είναι λιγότερο ισχυρός από τη ρετιγκαμπίνη σε μοντέλα επιληψίας σε ζώα.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ηπατικού οξειδωτικού μεταβολισμού της ρετιγκαμπίνης ή του NAMR από ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Επομένως, η συγχορήγηση με αναστολείς ή επαγωγείς των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 είναι απίθανο να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης ή του NAMR.

In vitro μελέτες που χρησιμοποίησαν μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος έδειξαν για τη ρετιγκαμπίνη μικρή ή καθόλου δυνατότητα αναστολής των κύριων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (συμπεριλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4/5). Επιπρόσθετα, η ρετιγκαμπίνη και ο NAMR δεν προκάλεσαν επαγωγή του CYP1A2 ή του CYP3A4/5 σε ανθρώπινα πρωτογενή ηπατοκύτταρα. Επομένως, η ρετιγκαμπίνη είναι απίθανο να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική των υποστρωμάτων των κύριων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 μέσω μηχανισμών αναστολής ή επαγωγής.

Αποβολή

Η αποβολή της ρετιγκαμπίνης λαμβάνει χώρα μέσω του συνδυασμού ηπατικού μεταβολισμού και νεφρικής απέκκρισης. Συνολικά, περίπου το 84% της δόσης ανακτάται στα ούρα, συμπεριλαμβανομένου του N-ακετυλ μεταβολίτη (18%), των N-γλυκουρονιδίων της μητρικής δραστικής ουσίας και του N-ακετυλ μεταβολίτη (24%), ή της μητρικής δραστικής ουσίας (36%). Μόνο το 14% της ρετιγκαμπίνης εκκρίνεται στα κόπρανα. Η ρετιγκαμπίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα περίπου 6 έως 10 ώρες. Η συνολική κάθαρση της ρετιγκαμπίνης από το πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι κατά κανόνα 0,4 έως 0,6 l/h/kg.

Γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης είναι ουσιαστικά γραμμική στο εύρος εφάπαξ δόσεων των 25 έως 600 mg σε υγιείς εθελοντές και έως τα 1.200 mg ημερησίως σε ασθενείς με επιληψία, χωρίς μη αναμενόμενη συσσώρευση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, η AUC της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε κατά περίπου 30% σε εθελοντές με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 έως 80 ml/min) και κατά περίπου 100% σε εθελοντές με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min), σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Trobalt σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αλλά καμία προσαρμογή σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης σε υγιείς εθελοντές και άτομα με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, η AUC της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε κατά περίπου 100% στα άτομα με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, σε σχέση με υγιείς εθελοντές.

Σε μία δεύτερη μελέτη εφάπαξ δόσης σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο που έκαναν χρόνια αιμοκάθαρση (n = 8), η έναρξη της διάλυσης εντός περίπου 4 ωρών από μία μονή δόση ρετιγκαμπίνης (100 mg) οδήγησε σε μέση μείωση των συγκεντρώσεων ρετιγκαμπίνης στο πλάσμα 52 % από την αρχή μέχρι το τέλος της αιμοκάθαρσης. Η ποσοστιαία μείωση στη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης κυμάνθηκε από 34% έως 60%, εκτός από ένα άτομο που είχε μείωση κατά 17%.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην AUC της ρετιγκαμπίνης σε εθελοντές με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 5 έως 6). Η AUC της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε κατά περίπου 50% σε εθελοντές με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7 έως 9) και κατά περίπου 100% σε εθελοντές με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh >9), σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Trobalt σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Βάρος σώματος

Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό, η κάθαρση της ρετιγκαμπίνης αυξήθηκε με την αύξηση της έκτασης της επιφάνειας του σώματος. Ωστόσο, αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά ουσιαστική και, δεδομένου ότι η ρετιγκαμπίνη τιτλοποιείται ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και ανοχή του ασθενούς, δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης με βάση το βάρος σώματος.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, η ρετιγκαμπίνη αποβλήθηκε πιο αργά από υγιείς ηλικιωμένους εθελοντές (ηλικίας 66 έως 82 ετών) σε σχέση με υγιείς νέους ενήλικες εθελοντές, οδηγώντας σε υψηλότερη AUC (περίπου 40 έως 50%) και μεγαλύτερη τελική ημίσεια ζωή (30%) (βλέπε παράγραφο 4.2).

Φύλο

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης εφάπαξ δόσης έδειξαν ότι σε νέους ενήλικες εθελοντές, η C_{max} της ρετιγκαμπίνης ήταν περίπου 65% υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες και ότι σε ηλικιωμένους εθελοντές (ηλικίας 66 έως 82 ετών) η C_{max} της ρετιγκαμπίνης ήταν περίπου 75% υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Όταν η C_{max} κανονικοποιήθηκε για το βάρος, οι τιμές ήταν περίπου 30% υψηλότερες στις νέες γυναίκες από ότι στους άνδρες και 40% υψηλότερες στις ηλικιωμένες γυναίκες από ότι στους άνδρες. Ωστόσο, δεν υπήρχε εμφανής διαφορά στην κανονικοποιημένη ως προς το βάρος κάθαρση ανάλογα με το φύλο και, δεδομένου ότι η

ρετιγκαμπίνη τιτλοποιείται ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και ανοχή του ασθενούς, δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης με βάση το φύλο.

Φυλή

Μια post-hoc ανάλυση πολλών μελετών σε υγιείς εθελοντές ανέδειξε 20% μείωση της κάθαρσης της ρετιγκαμπίνης σε υγιείς εθελοντές μαύρης φυλής σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές καυκάσιας φυλής. Ωστόσο, αυτή η επίδραση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και, επομένως, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Trobalt.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχει διερευνηθεί.

Σε μία ανοικτή, πολλαπλών δόσεων μελέτη της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας και της ανοχής σε πέντε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 12 ετών έως κάτω των 18 ετών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, προσδιορίστηκε ότι η φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης στους εφήβους ήταν σε συμφωνία με τη φαρμακοκινητική της ρετιγκαμπίνης στους ενήλικες. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρετιγκαμπίνης δεν έχουν προσδιοριστεί σε εφήβους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, οι μέγιστες δόσεις περιορίζονταν από τις υπερβολικές φαρμακολογικές επιδράσεις της ρετιγκαμπίνης (συμπεριλαμβανομένης της αταξίας, της υποκινησίας και του τρόμου). Σε αυτές τις μελέτες σε επίπεδα όπου δεν παρατηρείτο επίδραση, η έκθεση των ζώων ήταν γενικά μικρότερη από αυτήν που επιτεύχθηκε στον άνθρωπο με τις συνιστώμενες κλινικές δόσεις.

Διάταση της χοληδόχου κύστης παρατηρήθηκε σε μελέτες με σκύλους, αλλά δεν υπήρχαν ενδείξεις χολόστασης ή άλλα σημεία δυσλειτουργίας της χοληδόχου κύστης και ο όγκος εκτίναξης της χολής δεν μεταβλήθηκε. Η διάταση της χοληδόχου κύστης στον σκύλο οδήγησε σε εστιακή συμπίεση του ήπατος. Κλινικά δεν παρατηρήθηκε κανένα σημείο δυσλειτουργίας της χοληδόχου κύστης.

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες γονοτοξικότητας ή ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Η ρετιγκαμπίνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα ή τη γενική απόδοση αναπαραγωγής.

Σε αρουραίους, η ρετιγκαμπίνη και/ή οι μεταβολίτες της διαπέρασαν τον πλακούντα οδηγώντας σε συγκεντρώσεις ιστού που ήταν παρόμοιες στις μητέρες και στα έμβρυα.

Δεν υπήρχαν ενδείξεις τερατογένεσης μετά από χορήγηση ρετιγκαμπίνης σε κυοφορούντα ζώα στη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης. Σε μια μελέτη περιγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η ρετιγκαμπίνη σχετίστηκε με αυξημένη περιγεννητική θνητότητα μετά από χορήγηση στη διάρκεια της κύησης. Επιπρόσθετα, υπήρχε καθυστέρηση στην ανάπτυξη της ακουστικής αντίδρασης αιφνιδιασμού. Τα ευρήματα αυτά ήταν εμφανή σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν με τις κλινικά συνιστώμενες δόσεις και συνοδεύονταν από τοξικότητα στη μητέρα (συμπεριλαμβανομένης της αταξίας, της υποκινησίας, του τρόμου και της μειωμένης αύξησης του βάρους σώματος). Η τοξικότητα στη μητέρα εμπόδιζε την υψηλότερη δοσολογία σε αυτές και επομένως τη διεξαγωγή συμπερασμάτων για τα περιθώρια ασφαλείας όσον αφορά τη θεραπεία στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Κροσκαρμελλόζη νατριούχος
Υπρομελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη.

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Δισκία των 400 mg:
Πολυβινυλική αλκοόλη
Διοξειδιο του τιτανίου (E171)
Τάλκης (E553b)
Λάκα αργιλιούχου ινδικοκαρμινίου (E132)
Καρμίνιο (E120)
Λεκιθίνη (SOY)
Ξανθάνης κόμμι

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δισκία 400 mg:
Αδιαφανείς κυψέλες από PVC-PVDC φύλλο αλουμινίου. Συσκευασία που περιέχει 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 168 (2 x 84) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μαρτίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Ιανουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Glaxo Wellcome S.A.

Avda Extremadura 3

Aranda de Duero

E-09400 Burgos

Ισπανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διαβιβάσει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία σε κάθε Κράτος Μέλος, καθώς επίσης και μετά τις αλλαγές στα βασικά στοιχεία του εκπαιδευτικού υλικού ο ΚΑΚ θα συμφωνήσει το τελικό εκπαιδευτικό υλικό με την Αρμόδια Εθνική Αρχή.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι κατά την κυκλοφορία και μετά την κυκλοφορία, θα παρέχεται στους νευρολόγους, οφθαλμιάτρους και άλλους επαγγελματίες υγείας (σύμφωνα με τις εθνικές απαιτήσεις) ένα πακέτο πληροφοριών για το γιατρό που περιέχει τα ακόλουθα στοιχεία:

- **Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος**

- Ιατρικός οδηγός συνταγογράφησης. Κατά περίπτωση, θα πρέπει επίσης να συμπεριλαμβάνεται ως μέρος του εκπαιδευτικού υλικού μία συνοδευτική επιστολή τονίζοντας τις κύριες αλλαγές. Ο ιατρικός οδηγός συνταγογράφησης θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
 - Την ανάγκη πληροφόρησης των ασθενών ότι το TROBALT μπορεί να προκαλέσει ή να ενισχύσει συμπτώματα κατακράτησης ούρων/δυσκολίας στην έναρξη της ούρησης
 - Την ανάγκη πληροφόρησης των ασθενών για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την επιμήκυνση του διαστήματος QT
 - Προσοχή όταν χρησιμοποιείται το TROBALT σε ασθενείς με καρδιακή νόσο ή σε εκείνους που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν επιμήκυνση του QT
 - Την ανάγκη πληροφόρησης των ασθενών ότι το TROBALT μπορεί να προκαλέσει μια κατάσταση σύγχυσης, παραισθήσεις και ψυχωσικές διαταραχές και την ανάγκη να συμμορφώνονται με την τιτλοποίηση της δόσης για να ελαχιστοποιηθούν αυτοί οι κίνδυνοι
 - Την ανάγκη πληροφόρησης των ασθενών ότι το TROBALT μπορεί να προκαλέσει χρωματικές αλλαγές των οφθαλμικών ιστών, συμπεριλαμβανομένου του αμφιβληστροειδούς, και επίσης στο δέρμα, τα χείλη και / ή τα νύχια καθώς και μία ξεχωριστή μορφή διαταραχής της ωχράς κηλίδας με χαρακτηριστικά λεκιθόμορφης ωχροπάθειας
 - Την ανάγκη για ολοκληρωμένες οφθαλμολογικές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένης της οπτικής οξύτητας, εξέτασης με σχισμοειδή λυχνία, φωτογράφιση βυθού μέσω διαστολής και την απεικόνιση της ωχράς κηλίδας με οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) κατά την έναρξη της θεραπείας και τουλάχιστον κάθε 6 μήνες μετά ενώ η θεραπεία βρίσκεται σε εξέλιξη. Εάν διαπιστωθούν αλλαγές στη χρωστική του αμφιβληστροειδούς ή στην όραση, η θεραπεία με το Trobalt πρέπει να συνεχίζεται μόνο μετά από προσεκτική επανεκτίμηση της ισορροπίας των πλεονεκτημάτων και των κινδύνων. Αν συνεχιστεί, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενότερα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Trobalt 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρετιγκαμπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg ρετιγκαμπίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

trobalt 50 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρετιγκαμπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Glaxo Group Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρετιγκαμπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg ρετιγκαμπίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

trobalt 100 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρετιγκαμπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Glaxo Group Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρετιγκαμπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg ρετιγκαμπίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/681/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

trobalt 200 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρετιγκαμπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Glaxo Group Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρετιγκαμπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg ρετιγκαμπίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/681/009

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

trobalt 300 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρετιγκαμπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Glaxo Group Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρετιγκαμπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 400 mg ρετιγκαμπίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/681/011

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

trobalt 400 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρετιγκαμπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Glaxo Group Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΕΤΙΚΕΤΑ, ΜΕ BLUE BOX-ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΟ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρετιγκαμπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg ρετιγκαμπίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 168 (2 συσκευασίες των 84) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Glaxo Group Limited

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/681/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΕΤΙΚΕΤΑ, ΜΕ BLUE BOX-ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΟ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρετιγκαμπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg ρετιγκαμπίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 168 (2 συσκευασίες των 84) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Glaxo Group Limited

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/681/010

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΕΤΙΚΕΤΑ, ΜΕ BLUE BOX-ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΟ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρετιγκαμπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 400 mg ρετιγκαμπίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 168 (2 συσκευασίες των 84) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Glaxo Group Limited

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/681/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX-ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΟ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρετιγκαμπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg ρετιγκαμπίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Μέρος μιας πολυσυσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/681/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

trobalt 200 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX-ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΟ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρετιγκαμπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg ρετιγκαμπίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Μέρος μιας πολυσυσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/681/010

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

trobalt 300 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX-ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΟ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trobalt 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρετιγκαμπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 400 mg ρετιγκαμπίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Μέρος μιας πολυσυσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/681/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

trobalt 400 mg

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Trobalt 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Trobalt 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Trobalt 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Trobalt 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Trobalt 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ρετιγκαμπίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Trobalt και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Trobalt
3. Πώς να πάρετε το Trobalt
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Trobalt
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Trobalt και ποια είναι η χρήση του

Το Trobalt περιέχει τη δραστική ουσία ρετιγκαμπίνη. Το Trobalt ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται *αντιεπιληπτικά*. Δρα εμποδίζοντας την εγκεφαλική υπερδραστηριότητα που προκαλεί τις επιληπτικές κρίσεις.

Το Trobalt χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων που προσβάλλουν μόνο μία πλευρά του εγκεφάλου (εστιακοί επιληπτικοί σπασμοί), που μπορεί να επεκταθούν ή όχι σε μεγαλύτερες περιοχές και στις δύο πλευρές του εγκεφάλου (δευτερογενής γενίκευση). Χρησιμοποιείται μαζί με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα για την θεραπεία ενηλίκων που συνεχίζουν να εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις και όπου άλλοι συνδυασμοί αντιεπιληπτικών φαρμάκων δεν έχουν αποδώσει.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Trobalt

Μην πάρετε το Trobalt

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη ρετιγκαμπίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Trobalt (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Trobalt:

- εάν είστε ηλικίας 65 ετών και άνω.
- εάν έχετε νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας. Ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει να σας δώσει μειωμένη δόση.

Προσέξτε ώστε να εντοπίσετε σοβαρά συμπτώματα

Το Trobalt μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αδυναμία ούρησης (κατακράτηση ούρων) και προβλήματα ψυχικής υγείας. Πρέπει να προσέχετε για ορισμένα συμπτώματα όσο παίρνετε το Trobalt, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος προβλημάτων. Διαβάστε το «Προσέξτε ώστε να εντοπίσετε σοβαρά συμπτώματα» στην παράγραφο 4.

Δυσχρωματισμός του δέρματος, των χειλιών ή των νυχιών και οφθαλμικές διαταραχές που προκαλούνται από μεταβολές του κέντρου του αμφιβληστροειδούς (ωχροπάθεια)

Δυσχρωματισμός τμημάτων του ματιού συμπεριλαμβανομένου του αμφιβληστροειδούς (στο εσωτερικό του πίσω μέρους του ματιού) έχει αναφερθεί σε άτομα που παίρνουν Trobalt για αρκετά χρόνια (βλέπε παράγραφο 4).

Σε άτομα που παίρνουν Trobalt έχουν αναφερθεί οφθαλμικές διαταραχές που προκαλούνται από μεταβολές του κέντρου του αμφιβληστροειδούς (ωχροπάθεια) (βλέπε παράγραφο 4).

Ο γιατρός θα πρέπει να σας συστήσει να κάνετε οφθαλμολογική εξέταση πριν αρχίσετε τη θεραπεία. Η οφθαλμολογική εξέταση πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον κάθε έξι μήνες ενώ παίρνετε το Trobalt. Η θεραπεία θα διακοπεί εάν παρουσιαστούν οποιαδήποτε προβλήματα εκτός αν δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες θεραπείες. Ο γιατρός θα σας παρακολουθεί στενότερα εάν η θεραπεία με Trobalt συνεχιστεί.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν εμφανισθούν οποιεσδήποτε αλλαγές στην όρασή σας, ενώ κάνετε θεραπεία με Trobalt.

Μπλε-γκρι δυσχρωματισμός του δέρματος, των χειλιών ή των νυχιών έχει επίσης αναφερθεί σε άτομα που παίρνουν Trobalt για αρκετά χρόνια (βλέπε παράγραφο 4). Αυτό ορισμένες φορές εμφανίζεται μαζί με δυσχρωματισμό τμημάτων του ματιού. Αν παρατηρήσετε τέτοιες μεταβολές, ενώ παίρνετε το φάρμακο, ενημερώστε το γιατρό σας.

Ο γιατρός θα συζητήσει μαζί σας εάν η θεραπεία με το Trobalt θα πρέπει να συνεχιστεί.

Καρδιολογικές καταστάσεις

Το Trobalt μπορεί να επηρεάσει την καρδιακή συχνότητα. Αυτό είναι πιο πιθανό να σας συμβεί:

- εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα
- εάν έχετε ήδη κάποιο καρδιολογικό πρόβλημα
- εάν έχετε χαμηλό κάλιο (υποκαλιαιμία) ή χαμηλό μαγνήσιο (υπομαγνησραιμία) στο αίμα σας.
- εάν είστε ηλικίας 65 ετών και άνω

Ενημερώστε το γιατρό σας αν κάτι από αυτά ισχύει για εσάς ή αν παρατηρήσετε ασυνήθιστες αλλαγές στον καρδιακό παλμό (όπως ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία). Μπορεί να χρειαστείτε επιπλέον εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένου ενός ηλεκτροκαρδιογραφήματος [ΗΚΓ], το οποίο είναι μια εξέταση που καταγράφει την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας) ενόσω λαμβάνετε το Trobalt.

Σκέψεις για πρόκληση βλάβης στον εαυτό σας ή για αυτοκτονία

Ένας μικρός αριθμός ατόμων που λάμβαναν θεραπεία με αντιεπιληπτικά όπως το Trobalt είχαν σκέψεις για πρόκληση βλάβης στον εαυτό τους ή αυτοκτονία. Αν οποτεδήποτε κάνετε τέτοιες σκέψεις,

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

Εάν χρειάζεστε εξέταση αίματος ή ούρων

Το Trobalt μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα ορισμένων εξετάσεων. Εάν χρειάζεστε εξέταση αίματος ή ούρων:

Ενημερώστε το άτομο που ζητά την εξέταση, ότι λαμβάνετε Trobalt.

Παιδιά και έφηβοι

Το Trobalt δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας μικρότερης των 18. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν είναι ακόμα γνωστές σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Το Trobalt και άλλα φάρμακα

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Trobalt μπορεί να επηρεάσει ορισμένα αναισθητικά (για παράδειγμα νατριούχος θειοπεντάλη). Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση υπό γενική αναισθησία:

Ενημερώστε το γιατρό πολύ έγκαιρα ότι λαμβάνετε Trobalt.

Το Trobalt με οινόπνευμα

Αν πίνετε οινόπνευμα ενώ λαμβάνετε Trobalt μπορεί να εμφανίσετε θαμπή όραση. Προσέξτε ιδιαίτερα έως ότου δείτε πώς σας επηρεάζουν το Trobalt και το αλκοόλ.

Κύηση και θηλασμός

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια του Trobalt σε έγκυες γυναίκες. Ως εκ τούτου, το Trobalt δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης. Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης για να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Trobalt.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Μην σταματήσετε τη θεραπεία χωρίς να το συζητήσετε με το γιατρό σας. Ο γιατρός θα εκτιμήσει το όφελος για εσάς έναντι οποιουδήποτε κινδύνου για το μωρό σας από τη λήψη του Trobalt κατά τη διάρκεια της κύησης.

Δεν είναι γνωστό εάν η δραστική ουσία του Trobalt μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα.

Μιλήστε στο γιατρό σας σχετικά με τον θηλασμό όσο λαμβάνετε το Trobalt. Ο γιατρός σας θα εκτιμήσει το όφελος για εσάς έναντι οποιουδήποτε ενδεχόμενου κινδύνου για το μωρό σας από τη λήψη Trobalt ενώ θηλάζετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Trobalt μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη ή υπνηλία, καθώς και διπλή ή θαμπή όραση.

Μην οδηγήσετε και μη χρησιμοποιήσετε μηχανές έως ότου μάθετε πώς σας επηρεάζει το Trobalt.

Θα πρέπει να μιλήσετε στο γιατρό σας σχετικά με την επίδραση της επιληψίας σας στην οδήγηση και τον χειρισμό μηχανών.

3. Πώς να πάρετε το Trobalt

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Τι δόση πρέπει να πάρετε

Η μέγιστη δόση έναρξης του Trobalt είναι 100 mg, λαμβανόμενα τρεις φορές την ημέρα (συνολικά 300 mg την ημέρα). Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει σταδιακά τη δόση σας σε ένα διάστημα λίγων εβδομάδων, έτσι ώστε οι επιληπτικές σας κρίσεις να ελέγχονται καλύτερα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες να διατηρούνται σε ελάχιστο επίπεδο. Η μέγιστη δόση είναι 400 mg λαμβανόμενα τρεις φορές την ημέρα (συνολικά 1.200 mg την ημέρα). Εάν είστε άνω των 65 ετών συνήθως θα σας χορηγηθεί μειωμένη δόση έναρξης και ο γιατρός μπορεί να σας περιορίσει τη μέγιστη δόση στα 900 mg την ημέρα.

Εάν έχετε νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα, ο γιατρός μπορεί να σας χορηγήσει μειωμένη δόση Trobalt.

Μην παίρνετε περισσότερο Trobalt απ' ότi σας έχει συμβουλέψει ο γιατρός σας. Μπορεί να χρειαστούν λίγες εβδομάδες προκειμένου να βρεθεί ποια είναι η κατάλληλη δόση Trobalt για εσάς.

Πώς να πάρετε το Trobalt

Το Trobalt προορίζεται για από στόματος χρήση. Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο. Μh μασήσετε, συνθλίψετε ή κόψετε το δισκίο. Μπορείτε να λαμβάνετε το Trobalt με ή χωρίς τροφή.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Trobalt από την κανονική

Εάν πάρετε πολλά δισκία Trobalt, μπορεί να έχετε περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες ή οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- αίσθηση διέγερσης, επιθετικότητας ή ευερεθιστότητας
- επιδράσεις στην καρδιακή συχνότητα.

Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας για να λάβετε συμβουλές αν ποτέ πάρετε περισσότερο Trobalt από αυτό που σας έχει συνταγογραφηθεί. Εάν είναι δυνατό, δείξτε του τη συσκευασία του φαρμάκου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Trobalt

Εάν χάσετε κάποιες δόσεις, απλά πάρτε μία δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια περιμένετε τουλάχιστον 3 ώρες πριν την επόμενη δόση σας.

Μην παίρνετε περισσότερες από μία δόση συγχρόνως για να υποκαταστήσετε τις χαμένες δόσεις. Αν δεν είστε σίγουροι τι πρέπει να κάνετε, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Μη διακόψετε το Trobalt χωρίς ιατρική συμβουλή

Συνεχίστε τη λήψη του Trobalt για όσο χρόνο συνιστά ο γιατρός σας. Μην τη διακόψετε, εκτός και αν το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Trobalt

Αν σταματήσετε απότομα να λαμβάνετε το Trobalt, οι επιληπτικές σας κρίσεις μπορεί να επιστρέψουν ή να επιδεινωθούν. Μh μειώσετε τη δόση σας, εκτός και αν σας το πει ο γιατρός σας. Για να σταματήσετε να λαμβάνετε το Trobalt, είναι σημαντικό η δόση να μειωθεί σταδιακά, σε ένα διάστημα τουλάχιστον 3 εβδομάδων.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Trobalt μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Προσέξτε ώστε να εντοπίσετε σοβαρά συμπτώματα

Δυσχρωματισμός τμημάτων του ματιού, συμπεριλαμβανομένου του αμφιβληστροειδούς (στο εσωτερικό του πίσω μέρους του ματιού): αυτό μπορεί να είναι πολύ συχνό σε άτομα που παίρνουν το Trobalt για αρκετά χρόνια.

Οφθαλμικές διαταραχές που προκαλούνται από μεταβολές του κέντρου του αμφιβληστροειδούς (ωχροπάθεια): αυτή η διαταραχή μπορεί να είναι συχνή στα άτομα που λαμβάνουν Trobalt. Μπορεί να διαπιστώσετε ότι η κεντρική σας όραση είναι θαμπή και να παρατηρήσετε δυσκολία στο διάβασμα ή στην αναγνώριση προσώπων. Στην αρχή, οι μεταβολές αυτές μπορεί να μην επηρεάσουν την όρασή σας, αλλά με την πάροδο του χρόνου η όραση μπορεί να επιδεινωθεί.

Σε ορισμένες περιπτώσεις οι μεταβολές της χρώσης των ματιών και του κέντρου του αμφιβληστροειδούς ενδέχεται να βελτιωθούν αφότου σταματήσετε να παίρνετε το Trobalt.

Ο γιατρός θα πρέπει να σας συστήσει να κάνετε οφθαλμολογική εξέταση πριν αρχίσετε τη θεραπεία. Η οφθαλμολογική εξέταση πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον κάθε έξι μήνες ενώ παίρνετε το Trobalt. Η θεραπεία θα διακοπεί εάν παρουσιαστούν οποιαδήποτε προβλήματα εκτός αν δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες θεραπείες. Ο γιατρός θα σας παρακολουθεί στενότερα εάν η θεραπεία με Trobalt συνεχιστεί.

Μπλε-γκρι δυσχρωματισμός του δέρματος, των χειλιών ή των νυχιών: αυτό είναι πολύ συχνό σε άτομα που παίρνουν Trobalt για αρκετά χρόνια. Αυτό ορισμένες φορές εμφανίζεται μαζί με δυσχρωματισμό τμημάτων του ματιού. Ο γιατρός θα συζητήσει μαζί σας εάν η θεραπεία με το Trobalt θα πρέπει να συνεχιστεί.

Προβλήματα ούρησης

Τα προβλήματα αυτά είναι συχνά σε ανθρώπους που λαμβάνουν Trobalt και μπορεί να οδηγήσουν σε πλήρη αδυναμία ούρησης. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί στη διάρκεια των πρώτων λίγων μηνών θεραπείας με Trobalt. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- πόνο κατά την ούρηση (*δυσουρία*)
- δυσκολία στην έναρξη της ούρησης
- αδυναμία ούρησης (*κατακράτηση ούρων*).

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Προβλήματα ψυχικής υγείας

Τα προβλήματα αυτά είναι συχνά στα άτομα που λαμβάνουν Trobalt και είναι πιο πιθανό να συμβούν στη διάρκεια των πρώτων λίγων μηνών της θεραπείας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- σύγχυση
- ψυχωσικές διαταραχές (σοβαρά προβλήματα ψυχικής υγείας)
- ψευδαισθήσεις (βλέπετε ή ακούτε πράγματα που δεν υπάρχουν).

Ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό, εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι το Trobalt δεν είναι κατάλληλο για εσάς.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:

- ζάλη
- υπνηλία
- έλλειψη ενέργειας.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα:

- αίμα στα ούρα, μη φυσιολογικός χρωματισμός των ούρων
- αίσθηση αποπροσανατολισμού, άγχος
- προβλήματα μνήμης (*αμνησία*)
- δυσκολία να διαβάσετε, να γράψετε ή να πείτε αυτό που εννοείτε ή δυσκολία να κατανοήσετε λέξεις
- προβλήματα προσοχής
- έλλειψη συντονισμού, αίσθηση περιστροφής (*ίλιγγος*), προβλήματα ισορροπίας, προβλήματα στο βάδισμα
- τρόμος, αιφνίδια σύσπαση των μυών (*μυόκλονος*)
- μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα των χειριών ή των ποδιών
- διπλή ή θαμπή όραση
- δυσκοιλιότητα, ανακάτωμα στο στομάχι (*ναυτία*), δυσπεψία, ξηροστομία
- αύξηση βάρους, αυξημένη όρεξη
- οίδημα (πρήξιμο) των ποδιών και των άκρων τους
- αίσθηση αδυναμίας ή γενικής κακής κατάστασης
- μεταβολές στην ηπατική λειτουργία, οι οποίες θα εμφανιστούν στις εξετάσεις αίματος.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα:

- αργή ή μειωμένη μυϊκή κίνηση
- δυσκολία στην κατάποση
- δερματικό εξάνθημα
- υπερβολική εφίδρωση
- πέτρες στα νεφρά.

Ηλικιωμένοι

Εάν είστε 65 ετών ή άνω είναι πιθανότερο να εμφανίσετε τα παρακάτω συμπτώματα από ένα νεαρότερο ενήλικο:

- υπνηλία
- προβλήματα μνήμης
- προβλήματα ισορροπίας, έλλειψη συντονισμού, αίσθηση περιστροφής (*ίλιγγος*), προβλήματα στο βάδισμα
- τρόμος

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Trobalt

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης αναφέρεται στην τελευταία ημέρα του μήνα που αναγράφεται.

Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Trobalt

Η δραστική ουσία είναι η ρετιγκαμπίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg ή 400 mg ρετιγκαμπίνης.

Τα άλλα συστατικά είναι: νατριούχος κροσκαρμελλόζη, υπρομελλόζη, στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, πολυβινυλική αλκοόλη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης (E553b), λεκιθίνη (SOY) και ξανθάνης κόμμι.

Τα δισκία των 50 mg και 400 mg περιέχουν επίσης λάκα αργιλιούχου ινδικοκαρμινίου (E132) και καρμίνιο (E120).

Τα δισκία των 100 mg και 300 mg περιέχουν επίσης λάκα αργιλιούχου ινδικοκαρμινίου (E132) και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Τα δισκία των 200 mg περιέχουν επίσης κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Trobalt και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Trobalt 50 mg είναι μωβ χρώματος, στρογγυλά και φέρουν την ένδειξη “RTG 50” στη μία πλευρά. Κάθε συσκευασία περιέχει κυψέλες των 21 ή 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Trobalt 100 mg είναι πράσινου χρώματος, στρογγυλά και φέρουν την ένδειξη “RTG 100” στη μία πλευρά. Κάθε συσκευασία περιέχει κυψέλες των 21 ή 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Trobalt 200 mg είναι κίτρινου χρώματος, επιμήκη και φέρουν την ένδειξη “RTG-200” στη μία πλευρά. Κάθε συσκευασία περιέχει κυψέλες των 84 ή 2 x 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Trobalt 300 mg είναι πράσινου χρώματος, επιμήκη και φέρουν την ένδειξη “RTG-300” στη μία πλευρά. Κάθε συσκευασία περιέχει κυψέλες των 84 ή 2 x 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Trobalt 400 mg είναι μωβ χρώματος, επιμήκη και φέρουν την ένδειξη “RTG-400” στη μία πλευρά. Κάθε συσκευασία περιέχει κυψέλες των 84 ή 2 x 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη διατίθενται όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 40 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

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
recepcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του
Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΜΙΑ ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΑΝΑΝΕΩΣΗ

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΜΙΑ ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΑΝΑΝΕΩΣΗ

Με βάση τα δεδομένα που υπάρχουν διαθέσιμα μετά την έγκριση της αρχικής Άδειας Κυκλοφορίας η CHMP θεωρεί ότι ο λόγος οφέλους-κινδύνου για το Trobalt παραμένει θετικός αλλά θεωρεί ότι το προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου πρέπει να παρακολουθείται στενά για τους ακόλουθους λόγους: Οφθαλμικές διαταραχές έχουν παρατηρηθεί με τη χρήση του Trobalt, συμπεριλαμβανομένων των χρωματικών μεταβολών στον αμφιβληστροειδή.

Οι αβεβαιότητες σχετικά με τις επιπτώσεις αυτού του κινδύνου σε ασθενείς παραμένουν, καθώς υπάρχει πιθανότητα λειτουργικών ανωμαλιών που σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, συμπεριλαμβανομένων δυνητικά σοβαρών προβλημάτων όρασης.

Επομένως με βάση το προφίλ ασφαλείας του Trobalt η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο ΚΑΚ πρέπει να καταθέσει μία επιπλέον αίτηση ανανέωσης σε 5 χρόνια.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ