

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 50 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de retigabina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de 5,6 mm, morados, redondos, marcados con "RTG 50" en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Trobalt está indicado para el tratamiento complementario de las crisis parciales fármaco-resistentes, con o sin generalización secundaria, en adultos a partir de 18 años de edad con epilepsia, cuando otras combinaciones apropiadas con otros medicamentos hayan resultado inadecuadas o no hayan sido toleradas por el paciente.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis de Trobalt debe ajustarse conforme a la respuesta individual de cada paciente, para lograr el mejor equilibrio entre eficacia y tolerabilidad.

La dosis diaria máxima de inicio es de 300 mg (100 mg tres veces al día). A partir de entonces, la dosis diaria total se incrementa en un máximo de 150 mg por semana, conforme a la respuesta y la tolerabilidad individual de cada paciente. La dosis de mantenimiento efectiva se espera que esté entre 600 mg/día y 1.200 mg/día.

La dosis máxima de mantenimiento es de 1.200 mg/día. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de dosis mayores de 1.200 mg/día.

Si los pacientes se olvidan una o más dosis, se recomienda que tomen sólo una dosis tan pronto como lo recuerden.

Después de tomar la dosis olvidada, deben transcurrir al menos 3 horas antes de tomar la siguiente dosis y luego se debe continuar con la pauta posológica normal.

Cuando se suspenda el tratamiento con Trobalt, la dosis debe ser reducida gradualmente durante un periodo de al menos 3 semanas (ver sección 4.4).

Personas de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

Solamente hay datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de retigabina en pacientes de 65 años de edad y mayores. En pacientes de edad avanzada se recomienda una reducción de la dosis de inicio y de mantenimiento de Trobalt. La dosis diaria total de inicio es de 150 mg/día y durante el periodo de ajuste de dosis, la dosis diaria total se debe incrementar hasta un máximo de 150 mg cada semana, conforme a la tolerabilidad y respuesta individual de cada paciente. No se recomiendan dosis mayores de 900 mg/día (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

Retigabina y sus metabolitos son eliminados principalmente por excreción renal.

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina entre 50 y 80 ml/min; ver sección 5.2).

Se recomienda una reducción del 50% de la dosis de inicio y de mantenimiento de Trobalt en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min; ver sección 5.2). La dosis diaria total de inicio es de 150 mg, y se recomienda que durante el periodo de ajuste de dosis, la dosis diaria total se incremente en 50 mg por semana, hasta alcanzar una dosis total máxima de 600 mg/día.

Los pacientes con enfermedad renal terminal que reciben hemodiálisis deben tomar las tres dosis diarias como de costumbre, en el día de la diálisis. Además, se recomienda la administración de una dosis complementaria inmediatamente después de la hemodiálisis. Si se producen convulsiones súbitas hacia el final de la diálisis, se debe considerar la administración de una dosis adicional complementaria al inicio de las siguientes sesiones de diálisis.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve no requieren una reducción de la dosis (clasificación Child-Pugh entre 5 y 6, ver sección 5.2).

En pacientes que tengan insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación Child-Pugh ≥ 7 , ver sección 5.2) se recomienda una reducción del 50% de la dosis de inicio y de mantenimiento de Trobalt. La dosis diaria total de inicio es de 150 mg, y se recomienda que durante el periodo de ajuste de dosis, la dosis diaria total se incremente en 50 mg por semana, hasta alcanzar una dosis total máxima de 600 mg/día.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de retigabina en niños menores de 18 años (ver sección 5.2). Los datos farmacocinéticos disponibles actualmente están descritos en la sección 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Trobalt se administra por vía oral. Los comprimidos se tienen que tomar dividiendo la dosis en tres administraciones al día. Los comprimidos deben tragarse enteros, y no se deben masticar, triturar o partir.

Trobalt se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos oculares

En estudios clínicos de larga duración realizados con retigabina se han notificado cambios en la pigmentación de los tejidos oculares (decoloración), incluyendo la retina, en algunos casos pero no siempre unidos a cambios en la pigmentación de la piel, los labios o las uñas (ver el siguiente párrafo y la sección 4.8). En algunos pacientes se ha notificado reversibilidad en la pigmentación de la retina tras la interrupción del tratamiento con retigabina. Actualmente se desconoce el pronóstico a largo plazo de estos hallazgos, pero algunas de las notificaciones se han asociado con alteración visual.

Además, se ha identificado otra forma de anomalía macular con características de maculopatía viteliforme (ver sección 4.8), en la mayoría de los casos diagnosticados con la imagen de tomografía de coherencia óptica (TCO). El índice de progresión de la maculopatía viteliforme y su impacto en la función retiniana y macular y en la visión no están claros. Se han notificado anomalías en la visión (constricción del campo visual, pérdida de la sensibilidad central y reducción de la agudeza visual).

Se debe realizar, a todos los pacientes, una exploración oftalmológica exhaustiva al inicio del tratamiento y, posteriormente, al menos cada 6 meses mientras éste se mantenga, la cual debe incluir un análisis de agudeza visual, un examen con lámpara de hendidura, una fotografía del fondo del ojo dilatado y una imagen macular por TCO. Si se detectan cambios en la pigmentación de la retina, maculopatía viteliforme o cambios en la visión, solo se debe continuar el tratamiento con Trobalt después de haber llevado a cabo una re-evaluación cuidadosa del balance beneficio/riesgo. Si se continúa el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados de forma más estrecha.

Trastornos de la piel

En estudios clínicos de larga duración con retigabina se han notificado cambios en la pigmentación de la piel, los labios o las uñas (decoloración), en algunos casos pero no siempre unidos a cambios de los tejidos oculares (ver el párrafo anterior y la sección 4.8). En pacientes que desarrollen estos cambios, solo se debe continuar el tratamiento con Trobalt después de haber llevado a cabo una re-evaluación cuidadosa del balance beneficio/riesgo.

Retención urinaria

En estudios clínicos controlados con retigabina se han notificado retención urinaria, disuria y dubitación en la micción, generalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento (ver sección 4.8). Trobalt debe ser utilizado con precaución en pacientes con riesgo de presentar retención urinaria y se recomienda que los pacientes sean informados sobre el riesgo de padecer estos posibles efectos.

Intervalo QT

Un estudio de conducción cardíaca en sujetos sanos ha demostrado que el ajuste de dosis de retigabina hasta 1.200 mg/día produjo una prolongación del intervalo QT. Se observó un incremento medio del intervalo QT individual corregido (QTcI) de hasta 6,7 ms (siendo 12,6 ms el límite superior del intervalo de confianza del 95%, una cola) en las 3 horas siguientes a la administración de la dosis. Se debe tener

precaución cuando se prescriba Trobalt junto con medicamentos que aumentan el intervalo QT y en pacientes con una prolongación del intervalo QT conocida, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular, hipocaliemia o hipomagnesemia y en pacientes de 65 años de edad o mayores que inicien el tratamiento.

En estos pacientes se recomienda que se realice un electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con Trobalt y en aquellos pacientes con un intervalo QT >440 ms corregido, se repita el electrocardiograma al alcanzar la dosis de mantenimiento.

Trastornos psiquiátricos

En estudios clínicos controlados con retigabina se ha notificado estado confusional, trastornos psicóticos y alucinaciones (ver sección 4.8). Estos efectos se produjeron generalmente durante las primeras 8 semanas del tratamiento, y con frecuencia dieron lugar a la interrupción del tratamiento en los pacientes afectados. Se recomienda que se informe a los pacientes sobre el riesgo de padecer estos posibles efectos.

Riesgo de suicidio

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño incremento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para retigabina.

Por lo tanto, se debe monitorizar a aquellos pacientes que muestren signos de ideación y comportamiento suicida y considerar el tratamiento apropiado. Se debe avisar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que, en el caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida, consulten a un médico.

Personas de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

Los pacientes de edad avanzada pueden tener un riesgo mayor de padecer acontecimientos relacionados con el sistema nervioso central, retención urinaria y fibrilación auricular. Trobalt debe ser utilizado con precaución en esta población y se recomienda una reducción de la dosis de inicio y de mantenimiento (ver secciones 4.2 y 5.2).

Crisis por supresión de la medicación

Trobalt tiene que ser retirado de forma gradual para reducir el riesgo potencial de aparición de crisis “de rebote”. Se recomienda que la dosis de Trobalt se reduzca a lo largo de un periodo de 3 semanas, a menos que se requiera una interrupción inmediata debido a problemas de seguridad (ver sección 4.2).

Análisis de laboratorio

Se ha demostrado que retigabina interfiere en los análisis clínicos de laboratorio, tanto de la bilirrubina sérica como urinaria, lo que puede dar lugar a valores erróneamente elevados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

Otros medicamentos antiepilépticos

Datos *in vitro* indican un bajo potencial de interacción con otros medicamentos antiepilépticos (ver sección 5.2). La interacción potencial del fármaco fue por tanto evaluada en un análisis agrupado de todos los datos de los estudios clínicos y aunque este análisis no se considera tan robusto como los estudios de interacción clínica individuales, los resultados apoyan los datos *in vitro*.

Sobre la base de estos datos agrupados, retigabina no causó efectos clínicamente significativos en la concentración plasmática mínima de los siguientes medicamentos antiepilépticos:

- carbamazepina, clobazam, clonazepam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, topiramato, valproato, zonisamida.

Además, sobre la base de estos datos agrupados, los siguientes medicamentos antiepilépticos no causaron efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de retigabina:

- lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, valproato.

Este análisis también indicó que no hay efectos clínicamente significativos de los fármacos inductores enzimáticos (fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) sobre el aclaramiento de retigabina.

No obstante, los datos en estado estacionario de un limitado número de pacientes en pequeños estudios en fase II indicaron que:

- la fenitoína puede reducir la exposición sistémica de retigabina en un 35%
- la carbamazepina puede reducir la exposición sistémica de retigabina en un 33%

Interacción con digoxina

Los datos de un estudio *in vitro* demostraron que el metabolito N-acetil de retigabina (MNAR) inhibe de manera dependiente de la concentración el transporte de digoxina mediado por la P-glicoproteína.

Basado en un estudio realizado en voluntarios sanos, las dosis terapéuticas de retigabina (600-1.200 mg/día) dieron lugar a un aumento menor en el AUC de digoxina (8-18%) tras una dosis oral única de digoxina. Este aumento no pareció ser dependiente de la dosis de retigabina y no se consideró clínicamente relevante. No hubo un cambio significativo en la C_{max} de la digoxina. No es necesario realizar un ajuste de dosis de digoxina.

Interacción con anestésicos

Trobalt puede prolongar la duración de la anestesia inducida por algunos anestésicos (por ejemplo tiopental sódico, ver sección 5.1).

Interacción con alcohol

La administración conjunta de etanol (1,0 g/Kg) con retigabina (200 mg) provocó un aumento de la visión borrosa en los voluntarios sanos. Se recomienda avisar a los pacientes sobre los posibles efectos en la visión si toman Trobalt con alcohol.

Anticonceptivos orales

Con dosis de retigabina de hasta 750 mg/día, retigabina no ha tenido un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del estrógeno (etinil estradiol) o progestágeno (noretindrona), componentes de los anticonceptivos orales. Además, la combinación de anticonceptivos orales a baja dosis no ha tenido un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de retigabina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgos relacionados con los medicamentos antiepilépticos en general

Las mujeres que estén en edad fértil deben obtener el consejo de un especialista. Cuando una mujer decida quedarse embarazada se debe evaluar la necesidad del tratamiento con medicamentos antiepilépticos. En mujeres que se encuentren en tratamiento para la epilepsia, la terapia con medicamentos antiepilépticos no se debe interrumpir de forma brusca, ya que esto podría dar lugar a la aparición de crisis intercurrentes, lo que podría ocasionar graves consecuencias para la madre y el feto.

El riesgo de malformaciones congénitas se ve incrementado de 2 a 3 veces en los recién nacidos de madres tratadas con medicamentos antiepilépticos, en comparación con la incidencia esperada en la población general de aproximadamente un 3%. Los defectos notificados de forma más frecuente son hendidura labial, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. La terapia con múltiples medicamentos antiepilépticos se ha asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que con el uso de medicamentos antiepilépticos en monoterapia, por lo que esta última debe ser utilizada siempre que sea posible.

Riesgos relacionados con Trobalt

No hay datos suficientes sobre el uso de retigabina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva porque los niveles plasmáticos obtenidos en estos estudios fueron menores a los alcanzados en los seres humanos a las dosis recomendadas (ver sección 5.3). En un estudio de desarrollo en la rata, en el que sus madres fueron tratadas con retigabina durante el embarazo, hubo un retraso en el desarrollo de la respuesta de sobresalto por estímulo auditivo de las crías (ver sección 5.3). El significado clínico de este hallazgo no se conoce.

No se recomienda el uso de Trobalt durante el embarazo ni en las mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se conoce si retigabina se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado que retigabina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se debe tomar la decisión de continuar/discontinuar la lactancia o continuar/discontinuar la terapia con Trobalt teniendo en cuenta el beneficio de dar de mamar al niño y el beneficio del tratamiento con Trobalt para la madre.

Fertilidad

En los estudios en animales, no hubo efectos relacionados con el tratamiento con retigabina sobre la fertilidad. No obstante, los niveles plasmáticos alcanzados en estos estudios fueron menores que aquellos alcanzados en los seres humanos a las dosis recomendadas (ver sección 5.3).

Los efectos de retigabina sobre la fertilidad humana no se han establecido.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En estudios clínicos controlados, particularmente durante el ajuste de la dosis, se notificaron reacciones adversas como mareo, somnolencia, diplopía y visión borrosa (ver sección 4.8). Se recomienda informar a los pacientes sobre los riesgos de estas reacciones adversas al inicio del tratamiento y en cada paso del ajuste de dosis, y recomendarles no conducir o utilizar máquinas hasta que hayan comprobado cómo les afecta Trobalt.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos agrupados de seguridad de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo, indican que las reacciones adversas fueron generalmente de intensidad leve a moderada, y que éstas fueron notificadas con mayor frecuencia durante las primeras 8 semanas del tratamiento. Se observó una aparente relación dosis-respuesta para mareo, somnolencia, estado confusional, afasia, coordinación anormal, temblor, alteración del equilibrio, alteración de memoria, alteración de la marcha, visión borrosa y estreñimiento.

Las reacciones adversas, que fueron notificadas con mayor frecuencia, y que llevaron a la interrupción del tratamiento, fueron mareo, somnolencia, fatiga y estado confusional.

Tabla de reacciones adversas

Se ha utilizado el criterio siguiente para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras:	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras:	$< 1/10.000$

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de peso Aumento de apetito	
Trastornos psiquiátricos		Estado confusional Psicosis Alucinaciones	

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
		Desorientación Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Somnolencia	Amnesia Afasia Coordinación anormal Vértigo Parestesias Temblor Alteración del equilibrio Alteración de memoria Disfasia Disartria Alteración de la atención Alteración de la marcha Mioclonías	Hipocinesia
Trastornos oculares	Se han observado cambios en la pigmentación de los tejidos oculares (decoloración), incluyendo la retina, tras varios años de tratamiento. Algunas de estas notificaciones se han asociado con alteración visual.	Diplopía Visión borrosa Maculopatía viteliforme adquirida	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Estreñimiento Dispepsia Sequedad de boca	Disfagia
Trastornos hepato-biliares		Aumento de las pruebas de función hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Se ha observado decoloración azul-grisácea de las uñas, labios y/o piel, generalmente a dosis elevadas y tras varios años de tratamiento.		Erupción cutánea Hiperhidrosis
Trastornos renales y urinarios		Disuria Dubitación en la micción Hematuria	Retención urinaria Nefrolitiasis

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
		Cromaturia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Astenia Malestar general Edema periférico	

Descripción de algunas reacciones adversas

Las reacciones adversas relacionadas con la disfunción de la micción, incluyendo retención urinaria, fueron notificadas en el 5% de los pacientes tratados con retigabina en el conjunto de datos agrupados de seguridad (ver sección 4.4). La mayoría de los acontecimientos adversos ocurrieron durante las primeras 8 semanas de tratamiento, y no hubo una relación dosis-respuesta aparente.

En el conjunto de datos agrupados de los pacientes tratados con retigabina, se notificó estado confusional en el 9% de los pacientes, alucinaciones en el 2% de los pacientes y psicosis en el 1% de los pacientes (ver sección 4.4). La mayoría de los efectos adversos ocurrió durante las primeras 8 semanas de tratamiento, y solo en el estado confusional hubo una relación dosis-respuesta aparente.

Los datos de los efectos adversos de los sujetos incluidos en ensayos clínicos mostraron una tasa de eventos de decoloración de las uñas, labios, piel y/o mucosas por paciente-año de exposición del 3,6%. Las incidencias acumuladas de un evento en el 1^{er}, 2^o, 3^{er}, 4^o y 5^o año de exposición son aproximadamente de un 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% y 16,7% respectivamente.

Aproximadamente en el 30-40% de los sujetos incluidos en ensayos clínicos que estaban siendo tratados con retigabina y se sometieron a una exploración oftalmológica y/o de la piel se observó decoloración de las uñas, labios, piel y/o mucosas o pigmentación ocular no retinal, y en aproximadamente el 15-30% de los sujetos incluidos en ensayos clínicos que estaban siendo tratados con retigabina y se sometieron a una exploración oftalmológica se observó pigmentación retiniana. Además, se han identificado casos de maculopatía del tipo viteliforme adquirida tanto en estudios clínicos como en notificaciones espontáneas.

Datos en pacientes de edad avanzada indican que pueden experimentar con una mayor probabilidad ciertos acontecimientos relacionados con el sistema nervioso central, incluyendo somnolencia, amnesia, coordinación anormal, vértigo, temblor, alteración del equilibrio, alteración de la memoria y alteración de la marcha.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

Hay experiencia limitada sobre la sobredosis con retigabina.

Sobredosis de retigabina de más de 2.500 mg/día fueron notificadas durante los estudios clínicos. Además de las reacciones adversas observadas a dosis terapéuticas, los síntomas de la sobredosis con retigabina incluyen agitación, comportamiento agresivo e irritabilidad. No se notificaron secuelas.

En un estudio con voluntarios, se produjo arritmia cardíaca (parada cardíaca/asistolia o taquicardia ventricular) en dos sujetos en las 3 horas siguientes de recibir una dosis única de 900 mg de retigabina. Las arritmias se resolvieron espontáneamente, y ambos voluntarios se recuperaron sin secuelas.

Manejo

En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente reciba un tratamiento sintomático adecuado según esté clínicamente indicado, incluyendo monitorización electrocardiográfica (ECG). Se deben seguir las recomendaciones adicionales del Centro Nacional de Toxicología, si estuvieran disponibles.

Se ha demostrado que la hemodiálisis reduce en aproximadamente un 50% las concentraciones plasmáticas de retigabina y MNAR.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX21

Mecanismo de acción

Los canales de potasio son un tipo de canal iónico regulado por voltaje que se encuentran en las neuronas y son importantes mediadores de la actividad neuronal. Los estudios *in vitro* indican que retigabina actúa fundamentalmente mediante la apertura de los canales neuronales de potasio (KCNQ2 [Kv7.2] y KCNQ3 [Kv7.3]). Esto estabiliza el potencial de membrana en reposo y controla la excitabilidad eléctrica subliminal en las neuronas, de este modo se previene la aparición de descargas de potenciales de acción epileptogénicos. Las mutaciones en los canales KCNQ son la causa de varios trastornos hereditarios en el ser humano, incluyendo epilepsia (KCNQ2 y 3). El mecanismo de acción de retigabina sobre los canales de potasio ha sido bien documentado; sin embargo todavía no se han identificado completamente otros mecanismos mediante los cuales retigabina pudiera ejercer su efecto antiepiléptico.

En una gama de modelos de crisis epilépticas, retigabina aumentó el umbral de inducción de crisis epilépticas producidas por electrochoque máximo, pentilentetazol, picrotoxina y N-metil-D-aspartato (NMDA). En modelos de estimulación eléctrica repetida (“*kindling*”), retigabina también demostró propiedades inhibitorias, por ejemplo, en el estado de estimulación completa y en algunos casos durante el desarrollo de la estimulación repetida. Además, retigabina fue efectiva en la prevención de las crisis en el status epilepticus en roedores con lesiones epileptógenas inducidas por cobalto, y en inhibir las crisis tónicas extensoras en ratones genéticamente susceptibles. La relevancia de estos modelos para la epilepsia del ser humano es, no obstante, desconocida.

Efectos farmacodinámicos

En la rata, retigabina aumentó el tiempo de sueño inducido por tiopental sódico de 4 a 53 minutos aproximadamente, y el tiempo de sueño inducido por propofol de 8 a 12 minutos aproximadamente. No hubo efecto sobre el tiempo de sueño inducido por halotano o metohexital sódico. Retigabina puede aumentar la duración de la anestesia inducida por algunos anestésicos (por ejemplo tiopental sódico).

Eficacia clínica de la terapia complementaria de retigabina en crisis parciales

Tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo han sido realizados en un total de 1.239 pacientes adultos para evaluar la eficacia de retigabina como terapia complementaria de crisis parciales, con o sin generalización secundaria. Todos los pacientes incluidos tenían que haber experimentado crisis epilépticas que no hubieran sido controladas adecuadamente con 1-3 medicamentos antiepilépticos concomitantes; y más del 75% de todos los pacientes estaban tomando ≥ 2 medicamentos antiepilépticos en terapia combinada. En todos los estudios, los pacientes tenían un promedio de duración de la epilepsia de 22 años y la mediana de la frecuencia basal de crisis oscilaba entre 8 y 12 cada 28 días. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o 600 mg/día, 900 mg/día o 1.200 mg/día de retigabina (ver Tabla 1). Durante un periodo inicial de 8 semanas, los pacientes tenían que experimentar ≥ 4 crisis parciales en 28 días. Los pacientes no podían estar libres de crisis durante ≥ 21 días. La duración de la fase de mantenimiento fue de 8 a 12 semanas.

Las variables primarias de eficacia fueron:

- cambio porcentual en la frecuencia total de crisis parciales durante 28 días desde la situación basal a la fase doble ciego (fases combinadas de ajuste de dosis y mantenimiento), en los tres estudios.
- la proporción de respuesta (definida como el porcentaje de pacientes con una reducción $\geq 50\%$ de la frecuencia total de crisis parciales durante 28 días) desde la situación basal a la fase de mantenimiento (sólo en los estudios 301 y 302).

Retigabina fue efectiva en el tratamiento complementario de adultos con crisis parciales en los tres estudios clínicos (Tabla 1). Retigabina a dosis de 600 mg/día (un estudio), 900 mg/día (dos estudios) y 1.200 mg/día (dos estudios) fue estadísticamente superior de forma significativa a placebo.

Los estudios no fueron diseñados para evaluar combinaciones específicas de medicamentos antiepilépticos. Por consiguiente, la eficacia y la seguridad de retigabina no se han determinado de modo concluyente cuando se administra concomitantemente con otros medicamentos antiepilépticos, que fueron usados de forma menos frecuente como tratamiento de base en los estudios clínicos, incluyendo levetiracetam.

Tabla 1. Resumen de los cambios porcentuales de la frecuencia total de crisis durante 28 días y proporción de respuesta

Estudio (n=población en la fase doble ciego; n=población en la fase de mantenimiento)	Placebo	Retigabina		
		600 mg/día	900 mg/día	1.200 mg/día
Estudio 205 (n=396; n=303)				
% de cambio en la frecuencia total de crisis parciales (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Proporción de respuesta (variable secundaria)	26%	28%	41%	41%*
Estudio 301 (n=305; n=256)				
% de cambio en la frecuencia total de crisis parciales (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Proporción de respuesta	23%	~	~	56%*
Estudio 302 (n=538; n=471)				
% de cambio en la frecuencia total de crisis parciales (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Proporción de respuesta	19%	39%*	47%*	~

* Estadísticamente significativo, $p \leq 0,05$

~ Dosis no estudiada

En tres estudios de extensión, abiertos, controlados con placebo, se mantuvo la eficacia durante un periodo de evaluación de por lo menos 12 meses (365 pacientes).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Trobalt en pacientes pediátricos de entre 0 y 2 años con Síndrome de Lennox Gastaut (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Trobalt en pacientes pediátricos de entre 2 y menos de 18 años con Síndrome de Lennox Gastaut, y en pacientes pediátricos de entre 0 y menos de 18 años con crisis parciales (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de dosis orales únicas y múltiples, retigabina se absorbe rápidamente con valores de la mediana de t_{max} entre 0,5 y 2 horas generalmente. La biodisponibilidad oral absoluta de retigabina en comparación con una dosis intravenosa es de aproximadamente el 60%.

La administración de retigabina con una comida de alto contenido en grasas no produjo cambios en la cuantía global de retigabina absorbida, pero la comida redujo la variabilidad de la C_{max} (23%) entre los sujetos en comparación con su administración en ayunas (41%), y dio lugar a un aumento de la C_{max} (38%). El efecto de la comida en la C_{max} , bajo condiciones clínicas normales, no se considera que sea de relevancia clínica. Por lo tanto, Trobalt puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

Retigabina se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 80% en el rango de concentraciones de 0,1 a 2 µg/ml. El volumen de distribución en estado estacionario de retigabina es de 2 a 3 l/kg tras su administración intravenosa.

Biotransformación

Retigabina se metaboliza ampliamente en el ser humano. Una fracción importante de la dosis de retigabina se convierte en compuestos N-glucurónidos inactivos. Retigabina también se metaboliza a un metabolito N-acetil (MNAR) que posteriormente se glucuronida. MNAR tiene actividad antiepiléptica, aunque es menos potente que retigabina en modelos animales de crisis epilépticas.

No hay evidencia de metabolismo oxidativo hepático de retigabina o de MNAR por las enzimas del citocromo P450. Por lo tanto, es poco probable que la administración conjunta con compuestos inhibidores o inductores de las enzimas del citocromo P450, afecte a la farmacocinética de retigabina o de MNAR.

Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos muestran que retigabina tiene un potencial pequeño o nulo para inhibir las isoenzimas principales del citocromo P450 (incluyendo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5). Además, retigabina y MNAR no indujeron CYP1A2 o CYP3A4/5 en los hepatocitos humanos primarios. Por lo tanto, es poco probable que retigabina afecte a la farmacocinética de los sustratos de las principales isoenzimas del citocromo P450 a través de mecanismos de inhibición o inducción.

Eliminación

La eliminación de retigabina se produce mediante una combinación de metabolismo hepático y excreción renal. Aproximadamente el 84% de la dosis total se recupera en la orina, en forma de metabolito N-acetil (18%), derivados N-glucurónidos del principio activo original y del metabolito N-acetil (24%), o del principio activo original (36%). Solo se excreta en las heces el 14% de retigabina. La semivida de eliminación plasmática de retigabina es de aproximadamente 6 a 10 horas. El aclaramiento plasmático total de retigabina tras la administración de una dosis intravenosa es normalmente de 0,4 a 0,6 l/h/kg.

Linealidad

La farmacocinética de retigabina es fundamentalmente lineal en el rango de dosis únicas de 25 a 600 mg en voluntarios sanos y de hasta 1.200 mg diarios en pacientes con epilepsia, sin acumulación inesperada tras su administración repetida.

Grupos de pacientes especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio de dosis única, el área bajo la curva (AUC) de retigabina aumentó aproximadamente en un 30% en voluntarios con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) y en aproximadamente un 100% en voluntarios con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min), en comparación con voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave se recomienda el ajuste de la dosis de Trobalt, no siendo necesario el ajuste de dosis de Trobalt en pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 4.2).

En un estudio de dosis única en voluntarios sanos y en sujetos con enfermedad renal terminal, el AUC de retigabina aumentó en aproximadamente un 100% en sujetos con enfermedad renal terminal en comparación con voluntarios sanos.

En un segundo estudio a dosis única en sujetos con enfermedad renal terminal que recibían hemodiálisis crónica (n=8), cuando se inició la diálisis aproximadamente 4 horas después de la administración de la dosis única de retigabina (100 mg) se produjo una reducción de la mediana de las concentraciones plasmáticas de retigabina de un 52% desde el inicio al final de la diálisis. El porcentaje de disminución de la concentración plasmática durante la diálisis osciló entre el 34% y el 60%, excepto para un sujeto que tuvo una reducción del 17%.

Pacientes con insuficiencia hepática

En un estudio de dosis única, no hubo efectos clínicos significativos en el AUC de retigabina en voluntarios con insuficiencia hepática leve (clasificación Child-Pugh entre 5 y 6). El AUC de retigabina aumentó aproximadamente en un 50% en voluntarios con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh entre 7 y 9) y aproximadamente un 100% en voluntarios con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh >9), en comparación con voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave se recomienda el ajuste de la dosis de Trobalt (ver sección 4.2).

Peso corporal

En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento de retigabina aumentó conforme a una mayor superficie corporal. Sin embargo, este aumento no se considera clínicamente significativo, y como el ajuste de la dosis de retigabina se realiza en función de la tolerabilidad y respuesta individual de cada paciente, no se requieren ajustes de dosis sobre la base del peso corporal.

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

En un estudio de dosis única, retigabina se eliminó más despacio en voluntarios sanos de edad avanzada (entre 66 y 82 años) en comparación con voluntarios adultos jóvenes sanos, dando lugar a una mayor AUC (aproximadamente de 40 a 50%) y a una semivida de eliminación más prolongada (30%) (ver sección 4.2).

Sexo

El resultado de un estudio de dosis única muestra que, en voluntarios adultos jóvenes y sanos, la C_{max} de retigabina fue aproximadamente un 65% mayor en mujeres que en hombres, y en voluntarios sanos de edad avanzada (de 66 a 82 años de edad) la C_{max} de retigabina fue aproximadamente un 75% mayor en mujeres en comparación con los hombres. Cuando la C_{max} se ajusta por peso, los valores son aproximadamente un 30% mayores en mujeres jóvenes que en hombres y un 40% mayores en mujeres de edad avanzada en comparación con los hombres. Sin embargo, no hay una diferencia entre sexos aparente en el aclaramiento ajustado por peso, y como el ajuste de la dosis de retigabina se realiza en función de la tolerabilidad y respuesta individual de cada paciente, no se requieren ajustes de dosis en función del sexo del paciente.

Raza

Un análisis *post hoc* de datos procedentes de múltiples estudios con voluntarios sanos demostró una reducción del 20% en el aclaramiento de retigabina en voluntarios sanos negros en comparación con voluntarios sanos caucásicos. Sin embargo, este efecto no se considera clínicamente significativo, y por lo tanto no se recomienda un ajuste de dosis de Trobalt.

Población pediátrica

La farmacocinética de retigabina en niños menores de 12 años de edad no se ha investigado.

Un estudio abierto de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética a dosis múltiples, realizado en cinco sujetos entre 12 años y menos de 18 años de edad con crisis parciales, determinó que la farmacocinética de retigabina en adolescentes fue consistente con la farmacocinética de retigabina en adultos. Sin embargo, la eficacia y la seguridad de retigabina no han sido determinadas en adolescentes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad con dosis repetidas, la dosis máxima estuvo limitada por los efectos farmacológicos exagerados de retigabina (incluyendo ataxia, hipocinesia y temblor). A niveles donde no se observaron efectos, la exposición animal en estos estudios fue generalmente menor a la alcanzada en los seres humanos a las dosis clínicas recomendadas.

En estudios en el perro, se observó dilatación de la vesícula biliar, pero no hubo evidencia de colestasis u otros signos de disfunción de la vesícula biliar, y el volumen de bilis expulsado se mantuvo sin cambios. La dilatación de la vesícula biliar en perros dio lugar a una compresión localizada del hígado. No se observaron signos clínicos de alteración de la vesícula biliar.

Los datos no clínicos basados en estudios de genotoxicidad o potencial carcinogénico no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

Toxicidad para la reproducción

Retigabina no tiene efectos sobre la fertilidad o sobre la función reproductora general.

En la rata, retigabina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta produciendo una concentración tisular similar en la madre y en el feto.

No hubo evidencia de teratogenicidad tras la administración de retigabina en hembras preñadas durante el periodo de organogénesis. En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal en la rata, retigabina fue asociada con un aumento de mortalidad perinatal tras su administración durante el embarazo. Además, hubo un retraso en el desarrollo de la respuesta de sobresalto por estímulo auditivo. Estos hallazgos ocurrieron con niveles de exposición menores que aquellos obtenidos con las dosis clínicas recomendadas y fueron acompañadas de toxicidad materna (incluyendo ataxia, hipocinesia, temblor y aumento de peso reducido). La toxicidad materna interfirió con la administración de dosis altas a las madres y, en consecuencia, se deducen los márgenes de seguridad con respecto al tratamiento en seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Croscarmelosa sódica
Hipromelosa
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina.

Película de recubrimiento

Comprimidos de 50 mg:
Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Laca de aluminio índigo carmín (E132)
Carmín (E120)
Lecitina de soja
Goma xantana.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

50 mg comprimidos:

Blísteres opacos PVC-PVDC-aluminio. Los envases contienen 21 u 84 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 Marzo 2011

Fecha de la última renovación: 14 Enero 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de retigabina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de 7,1 mm, verdes, redondos, marcados con “RTG 100” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Trobalt está indicado para el tratamiento complementario de las crisis parciales fármaco-resistentes, con o sin generalización secundaria, en adultos a partir de 18 años de edad con epilepsia, cuando otras combinaciones apropiadas con otros medicamentos hayan resultado inadecuadas o no hayan sido toleradas por el paciente.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis de Trobalt debe ajustarse conforme a la respuesta individual de cada paciente, para lograr el mejor equilibrio entre eficacia y tolerabilidad.

La dosis diaria máxima de inicio es de 300 mg (100 mg tres veces al día). A partir de entonces, la dosis diaria total se incrementa en un máximo de 150 mg por semana, conforme a la respuesta y la tolerabilidad individual de cada paciente. La dosis de mantenimiento efectiva se espera que esté entre 600 mg/día y 1.200 mg/día.

La dosis máxima de mantenimiento es de 1.200 mg/día. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de dosis mayores de 1.200 mg/día.

Si los pacientes se olvidan una o más dosis, se recomienda que tomen sólo una dosis tan pronto como lo recuerden.

Después de tomar la dosis olvidada, deben transcurrir al menos 3 horas antes de tomar la siguiente dosis y luego se debe continuar con la pauta posológica normal.

Cuando se suspenda el tratamiento con Trobalt, la dosis debe ser reducida gradualmente durante un periodo de al menos 3 semanas (ver sección 4.4).

Personas de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

Solamente hay datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de retigabina en pacientes de 65 años de edad y mayores. En pacientes de edad avanzada se recomienda una reducción de la dosis de inicio y de mantenimiento de Trobalt. La dosis diaria total de inicio es de 150 mg/día y durante el periodo de ajuste de dosis, la dosis diaria total se debe incrementar hasta un máximo de 150 mg cada semana, conforme a la tolerabilidad y respuesta individual de cada paciente. No se recomiendan dosis mayores de 900 mg/día (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

Retigabina y sus metabolitos son eliminados principalmente por excreción renal.

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina entre 50 y 80 ml/min; ver sección 5.2).

Se recomienda una reducción del 50% de la dosis de inicio y de mantenimiento de Trobalt en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min; ver sección 5.2). La dosis diaria total de inicio es de 150 mg, y se recomienda que durante el periodo de ajuste de dosis, la dosis diaria total se incremente en 50 mg por semana, hasta alcanzar una dosis total máxima de 600 mg/día.

Los pacientes con enfermedad renal terminal que reciben hemodiálisis deben tomar las tres dosis diarias como de costumbre, en el día de la diálisis. Además, se recomienda la administración de una dosis complementaria inmediatamente después de la hemodiálisis. Si se producen convulsiones súbitas hacia el final de la diálisis, se debe considerar la administración de una dosis adicional complementaria al inicio de las siguientes sesiones de diálisis.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve no requieren una reducción de la dosis (clasificación Child-Pugh entre 5 y 6, ver sección 5.2).

En pacientes que tengan insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación Child-Pugh ≥ 7 , ver sección 5.2) se recomienda una reducción del 50% de la dosis de inicio y de mantenimiento de Trobalt. La dosis diaria total de inicio es de 150 mg, y se recomienda que durante el periodo de ajuste de dosis, la dosis diaria total se incremente en 50 mg por semana, hasta alcanzar una dosis total máxima de 600 mg/día.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de retigabina en niños menores de 18 años (ver sección 5.2). Los datos farmacocinéticos disponibles actualmente están descritos en la sección 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Trobalt se administra por vía oral. Los comprimidos se tienen que tomar dividiendo la dosis en tres administraciones al día. Los comprimidos deben tragarse enteros, y no se deben masticar, triturar o partir.

Trobalt se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Trastornos oculares

En estudios clínicos de larga duración realizados con retigabina se han notificado cambios en la pigmentación de los tejidos oculares (decoloración), incluyendo la retina, en algunos casos pero no siempre unidos a cambios en la pigmentación de la piel, los labios o las uñas (ver el siguiente párrafo y la sección 4.8). En algunos pacientes se ha notificado reversibilidad en la pigmentación de la retina tras la interrupción del tratamiento con retigabina. Actualmente se desconoce el pronóstico a largo plazo de estos hallazgos, pero algunas de las notificaciones se han asociado con alteración visual.

Además, se ha identificado otra forma de anomalía macular con características de maculopatía viteliforme (ver sección 4.8), en la mayoría de los casos diagnosticados con la imagen de tomografía de coherencia óptica (TCO). El índice de progresión de la maculopatía viteliforme y su impacto en la función retiniana y macular y en la visión no están claros. Se han notificado anomalías en la visión (constricción del campo visual, pérdida de la sensibilidad central y reducción de la agudeza visual).

Se debe realizar, a todos los pacientes, una exploración oftalmológica exhaustiva al inicio del tratamiento y, posteriormente, al menos cada 6 meses mientras éste se mantenga, la cual debe incluir un análisis de agudeza visual, un examen con lámpara de hendidura, una fotografía del fondo del ojo dilatado y una imagen macular por TCO. Si se detectan cambios en la pigmentación de la retina, maculopatía viteliforme o cambios en la visión, solo se debe continuar el tratamiento con Trobalt después de haber llevado a cabo una re-evaluación cuidadosa del balance beneficio/riesgo. Si se continúa el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados de forma más estrecha.

Trastornos de la piel

En estudios clínicos de larga duración con retigabina se han notificado cambios en la pigmentación de la piel, los labios o las uñas (decoloración), en algunos casos pero no siempre unidos a cambios de los tejidos oculares (ver el párrafo anterior y la sección 4.8). En pacientes que desarrollen estos cambios, solo se debe continuar el tratamiento con Trobalt después de haber llevado a cabo una re-evaluación cuidadosa del balance beneficio/riesgo.

Retención urinaria

En estudios clínicos controlados con retigabina se han notificado retención urinaria, disuria y dubitación en la micción, generalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento (ver sección 4.8). Trobalt debe ser utilizado con precaución en pacientes con riesgo de presentar retención urinaria y se recomienda que los pacientes sean informados sobre el riesgo de padecer estos posibles efectos.

Intervalo QT

Un estudio de conducción cardíaca en sujetos sanos ha demostrado que el ajuste de dosis de retigabina hasta 1.200 mg/día produjo una prolongación del intervalo QT. Se observó un incremento medio del intervalo QT individual corregido (QTcI) de hasta 6,7 ms (siendo 12,6 ms el límite superior del intervalo de confianza del 95%, una cola) en las 3 horas siguientes a la administración de la dosis. Se debe tener precaución cuando se prescriba Trobalt junto con medicamentos que aumentan el intervalo QT y en

pacientes con una prolongación del intervalo QT conocida, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular, hipocaliemia o hipomagnesemia y en pacientes de 65 años de edad o mayores que inicien el tratamiento.

En estos pacientes se recomienda que se realice un electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con Trobalt y en aquellos pacientes con un intervalo QT >440 ms corregido, se repita el electrocardiograma al alcanzar la dosis de mantenimiento.

Trastornos psiquiátricos

En estudios clínicos controlados con retigabina se ha notificado estado confusional, trastornos psicóticos y alucinaciones (ver sección 4.8). Estos efectos se produjeron generalmente durante las primeras 8 semanas del tratamiento, y con frecuencia dieron lugar a la interrupción del tratamiento en los pacientes afectados. Se recomienda que se informe a los pacientes sobre el riesgo de padecer estos posibles efectos.

Riesgo de suicidio

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con ármacos antiepilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño incremento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para retigabina.

Por lo tanto, se debe monitorizar a aquellos pacientes que muestren signos de ideación y comportamiento suicida y considerar el tratamiento apropiado. Se debe avisar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que, en el caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida, consulten a un médico.

Personas de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

Los pacientes de edad avanzada pueden tener un riesgo mayor de padecer acontecimientos relacionados con el sistema nervioso central, retención urinaria y fibrilación auricular. Trobalt debe ser utilizado con precaución en esta población y se recomienda una reducción de la dosis de inicio y de mantenimiento (ver secciones 4.2 y 5.2).

Crisis por supresión de la medicación

Trobalt tiene que ser retirado de forma gradual para reducir el riesgo potencial de aparición de crisis “de rebote”. Se recomienda que la dosis de Trobalt se reduzca a lo largo de un periodo de 3 semanas, a menos que se requiera una interrupción inmediata debido a problemas de seguridad (ver sección 4.2).

Análisis de laboratorio

Se ha demostrado que retigabina interfiere en los análisis clínicos de laboratorio, tanto de la bilirrubina sérica como urinaria, lo que puede dar lugar a valores erróneamente elevados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

Otros medicamentos antiepilépticos

Datos *in vitro* indican un bajo potencial de interacción con otros medicamentos antiepilépticos (ver sección 5.2). La interacción potencial del fármaco fue por tanto evaluada en un análisis agrupado de todos los datos de los estudios clínicos y aunque este análisis no se considera tan robusto como los estudios de interacción clínica individuales, los resultados apoyan los datos *in vitro*.

Sobre la base de estos datos agrupados, retigabina no causó efectos clínicamente significativos en la concentración plasmática mínima de los siguientes medicamentos antiepilépticos:

- carbamazepina, clobazam, clonazepam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, topiramato, valproato, zonisamida.

Además, sobre la base de estos datos agrupados, los siguientes medicamentos antiepilépticos no causaron efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de retigabina:

- lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, valproato.

Este análisis también indicó que no hay efectos clínicamente significativos de los fármacos inductores enzimáticos (fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) sobre el aclaramiento de retigabina.

No obstante, los datos en estado estacionario de un limitado número de pacientes en pequeños estudios en fase II indicaron que:

- la fenitoína puede reducir la exposición sistémica de retigabina en un 35%
- la carbamazepina puede reducir la exposición sistémica de retigabina en un 33%

Interacción con digoxina

Los datos de un estudio *in vitro* demostraron que el metabolito N-acetil de retigabina (MNAR) inhibe de manera dependiente de la concentración el transporte de digoxina mediado por la P-glicoproteína.

Basado en un estudio realizado en voluntarios sanos, las dosis terapéuticas de retigabina (600-1.200 mg/día) dieron lugar a un aumento menor en el AUC de digoxina (8-18%) tras una dosis oral única de digoxina. Este aumento no pareció ser dependiente de la dosis de retigabina y no se consideró clínicamente relevante. No hubo un cambio significativo en la C_{max} de la digoxina. No es necesario realizar un ajuste de dosis de digoxina.

Interacción con anestésicos

Trobalt puede prolongar la duración de la anestesia inducida por algunos anestésicos (por ejemplo tiopental sódico, ver sección 5.1).

Interacción con alcohol

La administración conjunta de etanol (1,0 g/Kg) con retigabina (200 mg) provocó un aumento de la visión borrosa en los voluntarios sanos. Se recomienda avisar a los pacientes sobre los posibles efectos en la visión si toman Trobalt con alcohol.

Anticonceptivos orales

Con dosis de retigabina de hasta 750 mg/día, retigabina no ha tenido un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del estrógeno (etinil estradiol) o progestágeno (noretindrona), componentes de los anticonceptivos orales. Además, la combinación de anticonceptivos orales a baja dosis no ha tenido un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de retigabina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgos relacionados con los medicamentos antiepilépticos en general

Las mujeres que estén en edad fértil deben obtener el consejo de un especialista. Cuando una mujer decida quedarse embarazada se debe evaluar la necesidad del tratamiento con medicamentos antiepilépticos. En mujeres que se encuentren en tratamiento para la epilepsia, la terapia con medicamentos antiepilépticos no se debe interrumpir de forma brusca, ya que esto podría dar lugar a la aparición de crisis intercurrentes, lo que podría ocasionar graves consecuencias para la madre y el feto.

El riesgo de malformaciones congénitas se ve incrementado de 2 a 3 veces en los recién nacidos de madres tratadas con medicamentos antiepilépticos, en comparación con la incidencia esperada en la población general de aproximadamente un 3%. Los defectos notificados de forma más frecuente son hendidura labial, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. La terapia con múltiples medicamentos antiepilépticos se ha asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que con el uso de medicamentos antiepilépticos en monoterapia, por lo que esta última debe ser utilizada siempre que sea posible.

Riesgos relacionados con Trobalt

No hay datos suficientes sobre el uso de retigabina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva porque los niveles plasmáticos obtenidos en estos estudios fueron menores a los alcanzados en los seres humanos a las dosis recomendadas (ver sección 5.3). En un estudio de desarrollo en la rata, en el que sus madres fueron tratadas con retigabina durante el embarazo, hubo un retraso en el desarrollo de la respuesta de sobresalto por estímulo auditivo de las crías (ver sección 5.3). El significado clínico de este hallazgo no se conoce.

No se recomienda el uso de Trobalt durante el embarazo ni en las mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se conoce si retigabina se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado que retigabina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se debe tomar la decisión de continuar/discontinuar la lactancia o continuar/discontinuar la terapia con Trobalt teniendo en cuenta el beneficio de dar de mamar al niño y el beneficio del tratamiento con Trobalt para la madre.

Fertilidad

En los estudios en animales, no hubo efectos relacionados con el tratamiento con retigabina sobre la fertilidad. No obstante, los niveles plasmáticos alcanzados en estos estudios fueron menores que aquellos alcanzados en los seres humanos a las dosis recomendadas (ver sección 5.3).

Los efectos de retigabina sobre la fertilidad humana no se han establecido.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En estudios clínicos controlados, particularmente durante el ajuste de la dosis, se notificaron reacciones adversas como mareo, somnolencia, diplopía y visión borrosa (ver sección 4.8). Se recomienda informar a los pacientes sobre los riesgos de estas reacciones adversas al inicio del tratamiento y en cada paso del ajuste de dosis, y recomendarles no conducir o utilizar máquinas hasta que hayan comprobado cómo les afecta Trobalt.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos agrupados de seguridad de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo, indican que las reacciones adversas fueron generalmente de intensidad leve a moderada, y que éstas fueron notificadas con mayor frecuencia durante las primeras 8 semanas del tratamiento. Se observó una aparente relación dosis-respuesta para mareo, somnolencia, estado confusional, afasia, coordinación anormal, temblor, alteración del equilibrio, alteración de memoria, alteración de la marcha, visión borrosa y estreñimiento.

Las reacciones adversas, que fueron notificadas con mayor frecuencia, y que llevaron a la interrupción del tratamiento, fueron mareo, somnolencia, fatiga y estado confusional.

Tabla de reacciones adversas

Se ha utilizado el criterio siguiente para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras:	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras:	$< 1/10.000$

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Medicamento con autorización anulada

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de peso Aumento de apetito	
Trastornos psiquiátricos		Estado confusional Psicosis Alucinaciones Desorientación Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Somnolencia	Amnesia Afasia Coordinación anormal Vértigo Parestesias Temblor Alteración del equilibrio Alteración de memoria Disfasia Disartria Alteración de la atención Alteración de la marcha Mioclonías	Hipocinesia
Trastornos oculares	Se han observado cambios en la pigmentación de los tejidos oculares (decoloración), incluyendo la retina, tras varios años de tratamiento. Algunas de estas notificaciones se han asociado con alteración visual.	Diplopía Visión borrosa Maculopatía viteliforme adquirida	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Estreñimiento Dispepsia Sequedad de boca	Disfagia
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las pruebas de función hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Se ha observado decoloración azul-grisácea de las uñas,		Erupción cutánea Hiperhidrosis

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	labios y/o piel, generalmente a dosis elevadas y tras varios años de tratamiento.		
Trastornos renales y urinarios		Disuria Dubitación en la micción Hematuria Cromaturia	Retención urinaria Nefrolitiasis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Astenia Malestar general Edema periférico	

Descripción de algunas reacciones adversas

Las reacciones adversas relacionadas con la disfunción de la micción, incluyendo retención urinaria, fueron notificadas en el 5% de los pacientes tratados con retigabina en el conjunto de datos agrupados de seguridad (ver sección 4.4). La mayoría de los acontecimientos adversos ocurrieron durante las primeras 8 semanas de tratamiento, y no hubo una relación dosis-respuesta aparente.

En el conjunto de datos agrupados de los pacientes tratados con retigabina, se notificó estado confusional en el 9% de los pacientes, alucinaciones en el 2% de los pacientes y psicosis en el 1% de los pacientes (ver sección 4.4). La mayoría de los efectos adversos ocurrió durante las primeras 8 semanas de tratamiento, y solo en el estado confusional hubo una relación dosis-respuesta aparente.

Los datos de los efectos adversos de los sujetos incluidos en ensayos clínicos mostraron una tasa de eventos de decoloración de las uñas, labios, piel y/o mucosas por paciente-año de exposición del 3,6%. Las incidencias acumuladas de un evento en el 1^{er}, 2^o, 3^{er}, 4^o y 5^o año de exposición son aproximadamente de un 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% y 16,7% respectivamente.

Aproximadamente en el 30-40% de los sujetos incluidos en ensayos clínicos que estaban siendo tratados con retigabina y se sometieron a una exploración oftalmológica y/o de la piel se observó decoloración de las uñas, labios, piel y/o mucosas o pigmentación ocular no retinal, y en aproximadamente el 15-30% de los sujetos incluidos en ensayos clínicos que estaban siendo tratados con retigabina y se sometieron a una exploración oftalmológica se observó pigmentación retiniana. Además, se han identificado casos de maculopatía del tipo viteliforme adquirida tanto en estudios clínicos como en notificaciones espontáneas.

Datos en pacientes de edad avanzada indican que pueden experimentar con una mayor probabilidad ciertos acontecimientos relacionados con el sistema nervioso central, incluyendo somnolencia, amnesia, coordinación anormal, vértigo, temblor, alteración del equilibrio, alteración de la memoria y alteración de la marcha.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

Hay experiencia limitada sobre la sobredosis con retigabina.

Sobredosis de retigabina de más de 2.500 mg/día fueron notificadas durante los estudios clínicos. Además de las reacciones adversas observadas a dosis terapéuticas, los síntomas de la sobredosis con retigabina incluyen agitación, comportamiento agresivo e irritabilidad. No se notificaron secuelas.

En un estudio con voluntarios, se produjo arritmia cardíaca (parada cardíaca/asistolia o taquicardia ventricular) en dos sujetos en las 3 horas siguientes de recibir una dosis única de 900 mg de retigabina. Las arritmias se resolvieron espontáneamente, y ambos voluntarios se recuperaron sin secuelas.

Manejo

En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente reciba un tratamiento sintomático adecuado según esté clínicamente indicado, incluyendo monitorización electrocardiográfica (ECG). Se deben seguir las recomendaciones adicionales del Centro Nacional de Toxicología, si estuvieran disponibles.

Se ha demostrado que la hemodiálisis reduce en aproximadamente un 50% las concentraciones plasmáticas de retigabina y MNAR.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX21

Mecanismo de acción

Los canales de potasio son un tipo de canal iónico regulado por voltaje que se encuentran en las neuronas y son importantes mediadores de la actividad neuronal. Los estudios *in vitro* indican que retigabina actúa fundamentalmente mediante la apertura de los canales neuronales de potasio (KCNQ2 [Kv7.2] y KCNQ3 [Kv7.3]). Esto estabiliza el potencial de membrana en reposo y controla la excitabilidad eléctrica subliminal en las neuronas, de este modo se previene la aparición de descargas de potenciales de acción epileptogénicos. Las mutaciones en los canales KCNQ son la causa de varios trastornos hereditarios en el ser humano, incluyendo epilepsia (KCNQ2 y 3). El mecanismo de acción de retigabina sobre los canales de potasio ha sido bien documentado; sin embargo todavía no se han identificado completamente otros mecanismos mediante los cuales retigabina pudiera ejercer su efecto antiepiléptico.

En una gama de modelos de crisis epilépticas, retigabina aumentó el umbral de inducción de crisis epilépticas producidas por electrochoque máximo, pentilentetrazol, picrotoxina y N-metil-D-aspartato (NMDA). En modelos de estimulación eléctrica repetida (“*kindling*”), retigabina también demostró propiedades inhibitorias, por ejemplo, en el estado de estimulación completa y en algunos casos durante el desarrollo de la estimulación repetida. Además, retigabina fue efectiva en la prevención de las crisis en el status epilepticus en roedores con lesiones epileptógenas inducidas por cobalto, y en inhibir las crisis tónicas extensoras en ratones genéticamente susceptibles. La relevancia de estos modelos para la epilepsia del ser humano es, no obstante, desconocida.

Efectos farmacodinámicos

En la rata, retigabina aumentó el tiempo de sueño inducido por tiopental sódico de 4 a 53 minutos aproximadamente, y el tiempo de sueño inducido por propofol de 8 a 12 minutos aproximadamente. No hubo efecto sobre el tiempo de sueño inducido por halotano o metohexital sódico. Retigabina puede aumentar la duración de la anestesia inducida por algunos anestésicos (por ejemplo tiopental sódico).

Eficacia clínica de la terapia complementaria de retigabina en crisis parciales

Tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo han sido realizados en un total de 1.239 pacientes adultos para evaluar la eficacia de retigabina como terapia complementaria de crisis parciales, con o sin generalización secundaria. Todos los pacientes incluidos tenían que haber experimentado crisis epilépticas que no hubieran sido controladas adecuadamente con 1-3 medicamentos antiepilépticos concomitantes; y más del 75% de todos los pacientes estaban tomando ≥ 2 medicamentos antiepilépticos en terapia combinada. En todos los estudios, los pacientes tenían un promedio de duración de la epilepsia de 22 años y la mediana de la frecuencia basal de crisis oscilaba entre 8 y 12 cada 28 días. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o 600 mg/día, 900 mg/día o 1.200 mg/día de retigabina (ver Tabla 1). Durante un periodo inicial de 8 semanas, los pacientes tenían que experimentar ≥ 4 crisis parciales en 28 días. Los pacientes no podían estar libres de crisis durante ≥ 21 días. La duración de la fase de mantenimiento fue de 8 a 12 semanas.

Las variables primarias de eficacia fueron:

- cambio porcentual en la frecuencia total de crisis parciales durante 28 días desde la situación basal a la fase doble ciego (fases combinadas de ajuste de dosis y mantenimiento), en los tres estudios.
- la proporción de respuesta (definida como el porcentaje de pacientes con una reducción $\geq 50\%$ de la frecuencia total de crisis parciales durante 28 días) desde la situación basal a la fase de mantenimiento (sólo en los estudios 301 y 302).

Retigabina fue efectiva en el tratamiento complementario de adultos con crisis parciales en los tres estudios clínicos (Tabla 1). Retigabina a dosis de 600 mg/día (un estudio), 900 mg/día (dos estudios) y 1.200 mg/día (dos estudios) fue estadísticamente superior de forma significativa a placebo.

Los estudios no fueron diseñados para evaluar combinaciones específicas de medicamentos antiepilépticos. Por consiguiente, la eficacia y la seguridad de retigabina no se han determinado de modo concluyente cuando se administra concomitantemente con otros medicamentos antiepilépticos, que fueron usados de forma menos frecuente como tratamiento de base en los estudios clínicos, incluyendo levetiracetam.

Tabla 1. Resumen de los cambios porcentuales de la frecuencia total de crisis durante 28 días y proporción de respuesta

Estudio (n=población en la fase doble ciego; n=población en la fase de mantenimiento)	Placebo	Retigabina		
		600 mg/día	900 mg/día	1.200 mg/día
Estudio 205 (n=396; n=303)				
% de cambio en la frecuencia total de crisis parciales (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Proporción de respuesta (variable secundaria)	26%	28%	41%	41%*
Estudio 301 (n=305; n=256)				
% de cambio en la frecuencia total de crisis parciales (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Proporción de respuesta	23%	~	~	56%*
Estudio 302 (n=538; n=471)				
% de cambio en la frecuencia total de crisis parciales (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Proporción de respuesta	19%	39%*	47%*	~

* Estadísticamente significativo, $p \leq 0,05$

~ Dosis no estudiada

En tres estudios de extensión, abiertos, controlados con placebo, se mantuvo la eficacia durante un periodo de evaluación de por lo menos 12 meses (365 pacientes).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Trobalt en pacientes pediátricos de entre 0 y 2 años con Síndrome de Lennox Gastaut (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Trobalt en pacientes pediátricos de entre 2 y menos de 18 años con Síndrome de Lennox Gastaut, y en pacientes pediátricos de entre 0 y menos de 18 años con crisis parciales (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de dosis orales únicas y múltiples, retigabina se absorbe rápidamente con valores de la mediana de t_{max} entre 0,5 y 2 horas generalmente. La biodisponibilidad oral absoluta de retigabina en comparación con una dosis intravenosa es de aproximadamente el 60%.

La administración de retigabina con una comida de alto contenido en grasas no produjo cambios en la cuantía global de retigabina absorbida, pero la comida redujo la variabilidad de la C_{max} (23%) entre los sujetos en comparación con su administración en ayunas (41%), y dio lugar a un aumento de la C_{max} (38%). El efecto de la comida en la C_{max} , bajo condiciones clínicas normales, no se considera que sea de relevancia clínica. Por lo tanto, Trobalt puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

Retigabina se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 80% en el rango de concentraciones de 0,1 a 2 µg/ml. El volumen de distribución en estado estacionario de retigabina es de 2 a 3 l/kg tras su administración intravenosa.

Biotransformación

Retigabina se metaboliza ampliamente en el ser humano. Una fracción importante de la dosis de retigabina se convierte en compuestos N-glucurónidos inactivos. Retigabina también se metaboliza a un metabolito N-acetil (MNAR) que posteriormente se glucuronida. MNAR tiene actividad antiepiléptica, aunque es menos potente que retigabina en modelos animales de crisis epilépticas.

No hay evidencia de metabolismo oxidativo hepático de retigabina o de MNAR por las enzimas del citocromo P450. Por lo tanto, es poco probable que la administración conjunta con compuestos inhibidores o inductores de las enzimas del citocromo P450, afecte a la farmacocinética de retigabina o de MNAR.

Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos muestran que retigabina tiene un potencial pequeño o nulo para inhibir las isoenzimas principales del citocromo P450 (incluyendo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5). Además, retigabina y MNAR no indujeron CYP1A2 o CYP3A4/5 en los hepatocitos humanos primarios. Por lo tanto, es poco probable que retigabina afecte a la farmacocinética de los sustratos de las principales isoenzimas del citocromo P450 a través de mecanismos de inhibición o inducción.

Eliminación

La eliminación de retigabina se produce mediante una combinación de metabolismo hepático y excreción renal. Aproximadamente el 84% de la dosis total se recupera en la orina, en forma de metabolito N-acetil (18%), derivados N-glucurónidos del principio activo original y del metabolito N-acetil (24%), o del principio activo original (36%). Solo se excreta en las heces el 14% de retigabina. La semivida de eliminación plasmática de retigabina es de aproximadamente 6 a 10 horas. El aclaramiento plasmático total de retigabina tras la administración de una dosis intravenosa es normalmente de 0,4 a 0,6 l/h/kg.

Linealidad

La farmacocinética de retigabina es fundamentalmente lineal en el rango de dosis únicas de 25 a 600 mg en voluntarios sanos y de hasta 1.200 mg diarios en pacientes con epilepsia, sin acumulación inesperada tras su administración repetida.

Grupos de pacientes especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio de dosis única, el área bajo la curva (AUC) de retigabina aumentó aproximadamente en un 30% en voluntarios con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) y en aproximadamente un 100% en voluntarios con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min), en comparación con voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave se recomienda el ajuste de la dosis de Trobalt, no siendo necesario el ajuste de dosis de Trobalt en pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 4.2).

En un estudio de dosis única en voluntarios sanos y en sujetos con enfermedad renal terminal, el AUC de retigabina aumentó en aproximadamente un 100% en sujetos con enfermedad renal terminal en comparación con voluntarios sanos.

En un segundo estudio a dosis única en sujetos con enfermedad renal terminal que recibían hemodiálisis crónica (n=8), cuando se inició la diálisis aproximadamente 4 horas después de la administración de la dosis única de retigabina (100 mg) se produjo una reducción de la mediana de las concentraciones plasmáticas de retigabina de un 52% desde el inicio al final de la diálisis. El porcentaje de disminución de la concentración plasmática durante la diálisis osciló entre el 34% y el 60%, excepto para un sujeto que tuvo una reducción del 17%.

Pacientes con insuficiencia hepática

En un estudio de dosis única, no hubo efectos clínicos significativos en el AUC de retigabina en voluntarios con insuficiencia hepática leve (clasificación Child-Pugh entre 5 y 6). El AUC de retigabina aumentó aproximadamente en un 50% en voluntarios con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh entre 7 y 9) y aproximadamente un 100% en voluntarios con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh >9), en comparación con voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave se recomienda el ajuste de la dosis de Trobalt (ver sección 4.2).

Peso corporal

En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento de retigabina aumentó conforme a una mayor superficie corporal. Sin embargo, este aumento no se considera clínicamente significativo, y como el ajuste de la dosis de retigabina se realiza en función de la tolerabilidad y respuesta individual de cada paciente, no se requieren ajustes de dosis sobre la base del peso corporal.

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

En un estudio de dosis única, retigabina se eliminó más despacio en voluntarios sanos de edad avanzada (entre 66 y 82 años) en comparación con voluntarios adultos jóvenes sanos, dando lugar a una mayor AUC (aproximadamente de 40 a 50%) y a una semivida de eliminación más prolongada (30%) (ver sección 4.2).

Sexo

El resultado de un estudio de dosis única muestra que, en voluntarios adultos jóvenes y sanos, la C_{max} de retigabina fue aproximadamente un 65% mayor en mujeres que en hombres, y en voluntarios sanos de edad avanzada (de 66 a 82 años de edad) la C_{max} de retigabina fue aproximadamente un 75% mayor en mujeres en comparación con los hombres. Cuando la C_{max} se ajusta por peso, los valores son aproximadamente un 30% mayores en mujeres jóvenes que en hombres y un 40% mayores en mujeres de edad avanzada en comparación con los hombres. Sin embargo, no hay una diferencia entre sexos aparente en el aclaramiento ajustado por peso, y como el ajuste de la dosis de retigabina se realiza en función de la tolerabilidad y respuesta individual de cada paciente, no se requieren ajustes de dosis en función del sexo del paciente.

Raza

Un análisis *post hoc* de datos procedentes de múltiples estudios con voluntarios sanos demostró una reducción del 20% en el aclaramiento de retigabina en voluntarios sanos negros en comparación con voluntarios sanos caucásicos. Sin embargo, este efecto no se considera clínicamente significativo, y por lo tanto no se recomienda un ajuste de dosis de Trobalt.

Población pediátrica

La farmacocinética de retigabina en niños menores de 12 años de edad no se ha investigado.

Un estudio abierto de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética a dosis múltiples, realizado en cinco sujetos entre 12 años y menos de 18 años de edad con crisis parciales, determinó que la farmacocinética de retigabina en adolescentes fue consistente con la farmacocinética de retigabina en adultos. Sin embargo, la eficacia y la seguridad de retigabina no han sido determinadas en adolescentes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad con dosis repetidas, la dosis máxima estuvo limitada por los efectos farmacológicos exagerados de retigabina (incluyendo ataxia, hipocinesia y temblor). A niveles donde no se observaron efectos, la exposición animal en estos estudios fue generalmente menor a la alcanzada en los seres humanos a las dosis clínicas recomendadas.

En estudios en el perro, se observó dilatación de la vesícula biliar, pero no hubo evidencia de colestasis u otros signos de disfunción de la vesícula biliar, y el volumen de bilis expulsado se mantuvo sin cambios. La dilatación de la vesícula biliar en perros dio lugar a una compresión localizada del hígado. No se observaron signos clínicos de alteración de la vesícula biliar.

Los datos no clínicos basados en estudios de genotoxicidad o potencial carcinogénico no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

Toxicidad para la reproducción

Retigabina no tiene efectos sobre la fertilidad o sobre la función reproductora general.

En la rata, retigabina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta produciendo una concentración tisular similar en la madre y en el feto.

No hubo evidencia de teratogenicidad tras la administración de retigabina en hembras preñadas durante el periodo de organogénesis. En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal en la rata, retigabina fue asociada con un aumento de mortalidad perinatal tras su administración durante el embarazo. Además, hubo un retraso en el desarrollo de la respuesta de sobresalto por estímulo auditivo. Estos hallazgos ocurrieron con niveles de exposición menores que aquellos obtenidos con las dosis clínicas recomendadas y fueron acompañadas de toxicidad materna (incluyendo ataxia, hipocinesia, temblor y aumento de peso reducido). La toxicidad materna interfirió con la administración de dosis altas a las madres y, en consecuencia, se deducen los márgenes de seguridad con respecto al tratamiento en seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Croscarmelosa sódica
Hipromelosa
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina.

Película de recubrimiento

Comprimidos de 100 mg:
Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Laca de aluminio índigo carmín (E132)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Lecitina de soja
Goma xantana.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

100 mg comprimidos:

Blísteres opacos PVC-PVDC-aluminio. Los envases contienen 21 u 84 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 Marzo 2011

Fecha de la última renovación: 14 Enero 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de retigabina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de 7,1 mm x 14 mm, amarillos, alargados, marcados con "RTG-200" en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Trobalt está indicado para el tratamiento complementario de las crisis parciales fármaco-resistentes, con o sin generalización secundaria, en adultos a partir de 18 años de edad con epilepsia, cuando otras combinaciones apropiadas con otros medicamentos hayan resultado inadecuadas o no hayan sido toleradas por el paciente.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis de Trobalt debe ajustarse conforme a la respuesta individual de cada paciente, para lograr el mejor equilibrio entre eficacia y tolerabilidad.

La dosis diaria máxima de inicio es de 300 mg (100 mg tres veces al día). A partir de entonces, la dosis diaria total se incrementa en un máximo de 150 mg por semana, conforme a la respuesta y la tolerabilidad individual de cada paciente. La dosis de mantenimiento efectiva se espera que esté entre 600 mg/día y 1.200 mg/día.

La dosis máxima de mantenimiento es de 1.200 mg/día. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de dosis mayores de 1.200 mg/día.

Si los pacientes se olvidan una o más dosis, se recomienda que tomen sólo una dosis tan pronto como lo recuerden.

Después de tomar la dosis olvidada, deben transcurrir al menos 3 horas antes de tomar la siguiente dosis y luego se debe continuar con la pauta posológica normal.

Cuando se suspenda el tratamiento con Trobalt, la dosis debe ser reducida gradualmente durante un periodo de al menos 3 semanas (ver sección 4.4).

Personas de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

Solamente hay datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de retigabina en pacientes de 65 años de edad y mayores. En pacientes de edad avanzada se recomienda una reducción de la dosis de inicio y de mantenimiento de Trobalt. La dosis diaria total de inicio es de 150 mg/día y durante el periodo de ajuste de dosis, la dosis diaria total se debe incrementar hasta un máximo de 150 mg cada semana, conforme a la tolerabilidad y respuesta individual de cada paciente. No se recomiendan dosis mayores de 900 mg/día (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

Retigabina y sus metabolitos son eliminados principalmente por excreción renal.

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina entre 50 y 80 ml/min; ver sección 5.2).

Se recomienda una reducción del 50% de la dosis de inicio y de mantenimiento de Trobalt en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min; ver sección 5.2). La dosis diaria total de inicio es de 150 mg, y se recomienda que durante el periodo de ajuste de dosis, la dosis diaria total se incremente en 50 mg por semana, hasta alcanzar una dosis total máxima de 600 mg/día.

Los pacientes con enfermedad renal terminal que reciben hemodiálisis deben tomar las tres dosis diarias como de costumbre, en el día de la diálisis. Además, se recomienda la administración de una dosis complementaria inmediatamente después de la hemodiálisis. Si se producen convulsiones súbitas hacia el final de la diálisis, se debe considerar la administración de una dosis adicional complementaria al inicio de las siguientes sesiones de diálisis.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve no requieren una reducción de la dosis (clasificación Child-Pugh entre 5 y 6, ver sección 5.2).

En pacientes que tengan insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación Child-Pugh ≥ 7 , ver sección 5.2) se recomienda una reducción del 50% de la dosis de inicio y de mantenimiento de Trobalt. La dosis diaria total de inicio es de 150 mg, y se recomienda que durante el periodo de ajuste de dosis, la dosis diaria total se incremente en 50 mg por semana, hasta alcanzar una dosis total máxima de 600 mg/día.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de retigabina en niños menores de 18 años (ver sección 5.2). Los datos farmacocinéticos disponibles actualmente están descritos en la sección 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Trobalt se administra por vía oral. Los comprimidos se tienen que tomar dividiendo la dosis en tres administraciones al día. Los comprimidos deben tragarse enteros, y no se deben masticar, triturar o partir.

Trobalt se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Trastornos oculares

En estudios clínicos de larga duración realizados con retigabina se han notificado cambios en la pigmentación de los tejidos oculares (decoloración), incluyendo la retina, en algunos casos pero no siempre unidos a cambios en la pigmentación de la piel, los labios o las uñas (ver el siguiente párrafo y la sección 4.8). En algunos pacientes se ha notificado reversibilidad en la pigmentación de la retina tras la interrupción del tratamiento con retigabina. Actualmente se desconoce el pronóstico a largo plazo de estos hallazgos, pero algunas de las notificaciones se han asociado con alteración visual.

Además, se ha identificado otra forma de anomalía macular con características de maculopatía viteliforme (ver sección 4.8), en la mayoría de los casos diagnosticados con la imagen de tomografía de coherencia óptica (TCO). El índice de progresión de la maculopatía viteliforme y su impacto en la función retiniana y macular y en la visión no están claros. Se han notificado anomalías en la visión (constricción del campo visual, pérdida de la sensibilidad central y reducción de la agudeza visual).

Se debe realizar, a todos los pacientes, una exploración oftalmológica exhaustiva al inicio del tratamiento y, posteriormente, al menos cada 6 meses mientras éste se mantenga, la cual debe incluir un análisis de agudeza visual, un examen con lámpara de hendidura, una fotografía del fondo del ojo dilatado y una imagen macular por TCO. Si se detectan cambios en la pigmentación de la retina, maculopatía viteliforme o cambios en la visión, solo se debe continuar el tratamiento con Trobalt después de haber llevado a cabo una re-evaluación cuidadosa del balance beneficio/riesgo. Si se continúa el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados de forma más estrecha.

Trastornos de la piel

En estudios clínicos de larga duración con retigabina se han notificado cambios en la pigmentación de la piel, los labios o las uñas (decoloración), en algunos casos pero no siempre unidos a cambios de los tejidos oculares (ver el párrafo anterior y la sección 4.8). En pacientes que desarrollen estos cambios, solo se debe continuar el tratamiento con Trobalt después de haber llevado a cabo una re-evaluación cuidadosa del balance beneficio/riesgo.

Retención urinaria

En estudios clínicos controlados con retigabina se han notificado retención urinaria, disuria y dubitación en la micción, generalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento (ver sección 4.8). Trobalt debe ser utilizado con precaución en pacientes con riesgo de presentar retención urinaria y se recomienda que los pacientes sean informados sobre el riesgo de padecer estos posibles efectos.

Intervalo QT

Un estudio de conducción cardíaca en sujetos sanos ha demostrado que el ajuste de dosis de retigabina hasta 1.200 mg/día produjo una prolongación del intervalo QT. Se observó un incremento medio del intervalo QT individual corregido (QTcI) de hasta 6,7 ms (siendo 12,6 ms el límite superior del intervalo de confianza del 95%, una cola) en las 3 horas siguientes a la administración de la dosis. Se debe tener precaución cuando se prescriba Trobalt junto con medicamentos que aumentan el intervalo QT y en pacientes con una prolongación del intervalo QT conocida, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia

ventricular, hipocaliemia o hipomagnesemia y en pacientes de 65 años de edad o mayores que inicien el tratamiento.

En estos pacientes se recomienda que se realice un electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con Trobalt y en aquellos pacientes con un intervalo QT >440 ms corregido, se repita el electrocardiograma al alcanzar la dosis de mantenimiento.

Trastornos psiquiátricos

En estudios clínicos controlados con retigabina se ha notificado estado confusional, trastornos psicóticos y alucinaciones (ver sección 4.8). Estos efectos se produjeron generalmente durante las primeras 8 semanas del tratamiento, y con frecuencia dieron lugar a la interrupción del tratamiento en los pacientes afectados. Se recomienda que se informe a los pacientes sobre el riesgo de padecer estos posibles efectos.

Riesgo de suicidio

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño incremento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para retigabina.

Por lo tanto, se debe monitorizar a aquellos pacientes que muestren signos de ideación y comportamiento suicida y considerar el tratamiento apropiado. Se debe avisar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que, en el caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida, consulten a un médico.

Personas de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

Los pacientes de edad avanzada pueden tener un riesgo mayor de padecer acontecimientos relacionados con el sistema nervioso central, retención urinaria y fibrilación auricular. Trobalt debe ser utilizado con precaución en esta población y se recomienda una reducción de la dosis de inicio y de mantenimiento (ver secciones 4.2 y 5.2).

Crisis por supresión de la medicación

Trobalt tiene que ser retirado de forma gradual para reducir el riesgo potencial de aparición de crisis “de rebote”. Se recomienda que la dosis de Trobalt se reduzca a lo largo de un periodo de 3 semanas, a menos que se requiera una interrupción inmediata debido a problemas de seguridad (ver sección 4.2).

Análisis de laboratorio

Se ha demostrado que retigabina interfiere en los análisis clínicos de laboratorio, tanto de la bilirrubina sérica como urinaria, lo que puede dar lugar a valores erróneamente elevados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

Otros medicamentos antiepilépticos

Datos *in vitro* indican un bajo potencial de interacción con otros medicamentos antiepilépticos (ver sección 5.2). La interacción potencial del fármaco fue por tanto evaluada en un análisis agrupado de todos

los datos de los estudios clínicos y aunque este análisis no se considera tan robusto como los estudios de interacción clínica individuales, los resultados apoyan los datos *in vitro*.

Sobre la base de estos datos agrupados, retigabina no causó efectos clínicamente significativos en la concentración plasmática mínima de los siguientes medicamentos antiepilépticos:

- carbamazepina, clobazam, clonazepam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, topiramato, valproato, zonisamida.

Además, sobre la base de estos datos agrupados, los siguientes medicamentos antiepilépticos no causaron efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de retigabina:

- lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, valproato.

Este análisis también indicó que no hay efectos clínicamente significativos de los fármacos inductores enzimáticos (fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) sobre el aclaramiento de retigabina.

No obstante, los datos en estado estacionario de un limitado número de pacientes en pequeños estudios en fase II indicaron que:

- la fenitoína puede reducir la exposición sistémica de retigabina en un 36%
- la carbamazepina puede reducir la exposición sistémica de retigabina en un 33%

Interacción con digoxina

Los datos de un estudio *in vitro* demostraron que el metabolito N-acetil de retigabina (MNAR) inhibe de manera dependiente de la concentración el transporte de digoxina mediado por la P-glicoproteína.

Basado en un estudio realizado en voluntarios sanos, las dosis terapéuticas de retigabina (600-1.200 mg/día) dieron lugar a un aumento menor en el AUC de digoxina (8-18%) tras una dosis oral única de digoxina. Este aumento no pareció ser dependiente de la dosis de retigabina y no se consideró clínicamente relevante. No hubo un cambio significativo en la C_{max} de la digoxina. No es necesario realizar un ajuste de dosis de digoxina.

Interacción con anestésicos

Trobalt puede prolongar la duración de la anestesia inducida por algunos anestésicos (por ejemplo tiopental sódico, ver sección 5.1).

Interacción con alcohol

La administración conjunta de etanol (1,0 g/Kg) con retigabina (200 mg) provocó un aumento de la visión borrosa en los voluntarios sanos. Se recomienda avisar a los pacientes sobre los posibles efectos en la visión si toman Trobalt con alcohol.

Anticonceptivos orales

Con dosis de retigabina de hasta 750 mg/día, retigabina no ha tenido un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del estrógeno (etinil estradiol) o progestágeno (noretindrona), componentes de los anticonceptivos orales. Además, la combinación de anticonceptivos orales a baja dosis no ha tenido un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de retigabina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgos relacionados con los medicamentos antiepilépticos en general

Las mujeres que estén en edad fértil deben obtener el consejo de un especialista. Cuando una mujer decida quedarse embarazada se debe evaluar la necesidad del tratamiento con medicamentos antiepilépticos. En mujeres que se encuentren en tratamiento para la epilepsia, la terapia con medicamentos antiepilépticos no se debe interrumpir de forma brusca, ya que esto podría dar lugar a la aparición de crisis intercurrentes, lo que podría ocasionar graves consecuencias para la madre y el feto.

El riesgo de malformaciones congénitas se ve incrementado de 2 a 3 veces en los recién nacidos de madres tratadas con medicamentos antiepilépticos, en comparación con la incidencia esperada en la población general de aproximadamente un 3%. Los defectos notificados de forma más frecuente son hendidura labial, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. La terapia con múltiples medicamentos antiepilépticos se ha asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que con el uso de medicamentos antiepilépticos en monoterapia, por lo que esta última debe ser utilizada siempre que sea posible.

Riesgos relacionados con Trobalt

No hay datos suficientes sobre el uso de retigabina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva porque los niveles plasmáticos obtenidos en estos estudios fueron menores a los alcanzados en los seres humanos a las dosis recomendadas (ver sección 5.3). En un estudio de desarrollo en la rata, en el que sus madres fueron tratadas con retigabina durante el embarazo, hubo un retraso en el desarrollo de la respuesta de sobresalto por estímulo auditivo de las crías (ver sección 5.3). El significado clínico de este hallazgo no se conoce.

No se recomienda el uso de Trobalt durante el embarazo ni en las mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se conoce si retigabina se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado que retigabina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se debe tomar la decisión de continuar/discontinuar la lactancia o continuar/discontinuar la terapia con Trobalt teniendo en cuenta el beneficio de dar de mamar al niño y el beneficio del tratamiento con Trobalt para la madre.

Fertilidad

En los estudios en animales, no hubo efectos relacionados con el tratamiento con retigabina sobre la fertilidad. No obstante, los niveles plasmáticos alcanzados en estos estudios fueron menores que aquellos alcanzados en los seres humanos a las dosis recomendadas (ver sección 5.3).

Los efectos de retigabina sobre la fertilidad humana no se han establecido.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En estudios clínicos controlados, particularmente durante el ajuste de la dosis, se notificaron reacciones adversas como mareo, somnolencia, diplopía y visión borrosa (ver sección 4.8). Se recomienda informar a los pacientes sobre los riesgos de estas reacciones adversas al inicio del tratamiento y en cada paso del ajuste de dosis, y recomendarles no conducir o utilizar máquinas hasta que hayan comprobado cómo les afecta Trobalt.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos agrupados de seguridad de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo, indican que las reacciones adversas fueron generalmente de intensidad leve a moderada, y que éstas fueron notificadas con mayor frecuencia durante las primeras 8 semanas del tratamiento. Se observó una aparente relación dosis-respuesta para mareo, somnolencia, estado confusional, afasia, coordinación anormal, temblor, alteración del equilibrio, alteración de memoria, alteración de la marcha, visión borrosa y estreñimiento.

Las reacciones adversas, que fueron notificadas con mayor frecuencia, y que llevaron a la interrupción del tratamiento, fueron mareo, somnolencia, fatiga y estado confusional.

Tabla de reacciones adversas

Se ha utilizado el criterio siguiente para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras:	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras:	$< 1/10.000$

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Medicamento con autorización anulada

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de peso Aumento de apetito	
Trastornos psiquiátricos		Estado confusional Psicosis Alucinaciones Desorientación Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Somnolencia	Amnesia Afasia Coordinación anormal Vértigo Parestesias Temblor Alteración del equilibrio Alteración de memoria Disfasia Disartria Alteración de la atención Alteración de la marcha Mioclonías	Hipocinesia
Trastornos oculares	Se han observado cambios en la pigmentación de los tejidos oculares (decoloración), incluyendo la retina, tras varios años de tratamiento. Algunas de estas notificaciones se han asociado con alteración visual.	Diplopía Visión borrosa Maculopatía viteliforme adquirida	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Estreñimiento Dispepsia Sequedad de boca	Disfagia
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las pruebas de función hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Se ha observado decoloración azul-grisácea de las uñas,		Erupción cutánea Hiperhidrosis

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	labios y/o piel, generalmente a dosis elevadas y tras varios años de tratamiento.		
Trastornos renales y urinarios		Disuria Dubitación en la micción Hematuria Cromaturia	Retención urinaria Nefrolitiasis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Astenia Malestar general Edema periférico	

Descripción de algunas reacciones adversas

Las reacciones adversas relacionadas con la disfunción de la micción, incluyendo retención urinaria, fueron notificadas en el 5% de los pacientes tratados con retigabina en el conjunto de datos agrupados de seguridad (ver sección 4.4). La mayoría de los acontecimientos adversos ocurrieron durante las primeras 8 semanas de tratamiento, y no hubo una relación dosis-respuesta aparente.

En el conjunto de datos agrupados de los pacientes tratados con retigabina, se notificó estado confusional en el 9% de los pacientes, alucinaciones en el 2% de los pacientes y psicosis en el 1% de los pacientes (ver sección 4.4). La mayoría de los efectos adversos ocurrió durante las primeras 8 semanas de tratamiento, y solo en el estado confusional hubo una relación dosis-respuesta aparente.

Los datos de los efectos adversos de los sujetos incluidos en ensayos clínicos mostraron una tasa de eventos de decoloración de las uñas, labios, piel y/o mucosas por paciente-año de exposición del 3,6%. Las incidencias acumuladas de un evento en el 1^{er}, 2^o, 3^{er}, 4^o y 5^o año de exposición son aproximadamente de un 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% y 16,7% respectivamente.

Aproximadamente en el 30-40% de los sujetos incluidos en ensayos clínicos que estaban siendo tratados con retigabina y se sometieron a una exploración oftalmológica y/o de la piel se observó decoloración de las uñas, labios, piel y/o mucosas o pigmentación ocular no retinal, y en aproximadamente el 15-30% de los sujetos incluidos en ensayos clínicos que estaban siendo tratados con retigabina y se sometieron a una exploración oftalmológica se observó pigmentación retiniana. Además, se han identificado casos de maculopatía del tipo viteliforme adquirida tanto en estudios clínicos como en notificaciones espontáneas.

Datos en pacientes de edad avanzada indican que pueden experimentar con una mayor probabilidad ciertos acontecimientos relacionados con el sistema nervioso central, incluyendo somnolencia, amnesia, coordinación anormal, vértigo, temblor, alteración del equilibrio, alteración de la memoria y alteración de la marcha.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

Hay experiencia limitada sobre la sobredosis con retigabina.

Sobredosis de retigabina de más de 2.500 mg/día fueron notificadas durante los estudios clínicos. Además de las reacciones adversas observadas a dosis terapéuticas, los síntomas de la sobredosis con retigabina incluyen agitación, comportamiento agresivo e irritabilidad. No se notificaron secuelas.

En un estudio con voluntarios, se produjo arritmia cardíaca (parada cardíaca/asistolia o taquicardia ventricular) en dos sujetos en las 3 horas siguientes de recibir una dosis única de 900 mg de retigabina. Las arritmias se resolvieron espontáneamente, y ambos voluntarios se recuperaron sin secuelas.

Manejo

En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente reciba un tratamiento sintomático adecuado según esté clínicamente indicado, incluyendo monitorización electrocardiográfica (ECG). Se deben seguir las recomendaciones adicionales del Centro Nacional de Toxicología, si estuvieran disponibles.

Se ha demostrado que la hemodiálisis reduce en aproximadamente un 50% las concentraciones plasmáticas de retigabina y MNAR.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX21

Mecanismo de acción

Los canales de potasio son un tipo de canal iónico regulado por voltaje que se encuentran en las neuronas y son importantes mediadores de la actividad neuronal. Los estudios *in vitro* indican que retigabina actúa fundamentalmente mediante la apertura de los canales neuronales de potasio (KCNQ2 [Kv7.2] y KCNQ3 [Kv7.3]). Esto estabiliza el potencial de membrana en reposo y controla la excitabilidad eléctrica subliminal en las neuronas, de este modo se previene la aparición de descargas de potenciales de acción epileptogénicos. Las mutaciones en los canales KCNQ son la causa de varios trastornos hereditarios en el ser humano, incluyendo epilepsia (KCNQ2 y 3). El mecanismo de acción de retigabina sobre los canales de potasio ha sido bien documentado; sin embargo todavía no se han identificado completamente otros mecanismos mediante los cuales retigabina pudiera ejercer su efecto antiepiléptico.

En una gama de modelos de crisis epilépticas, retigabina aumentó el umbral de inducción de crisis epilépticas producidas por electrochoque máximo, pentilentetrazol, picrotoxina y N-metil-D-aspartato (NMDA). En modelos de estimulación eléctrica repetida (“*kindling*”), retigabina también demostró propiedades inhibitorias, por ejemplo, en el estado de estimulación completa y en algunos casos durante el desarrollo de la estimulación repetida. Además, retigabina fue efectiva en la prevención de las crisis en el status epilepticus en roedores con lesiones epileptógenas inducidas por cobalto, y en inhibir las crisis tónicas extensoras en ratones genéticamente susceptibles. La relevancia de estos modelos para la epilepsia del ser humano es, no obstante, desconocida.

Efectos farmacodinámicos

En la rata, retigabina aumentó el tiempo de sueño inducido por tiopental sódico de 4 a 53 minutos aproximadamente, y el tiempo de sueño inducido por propofol de 8 a 12 minutos aproximadamente. No hubo efecto sobre el tiempo de sueño inducido por halotano o metohexital sódico. Retigabina puede aumentar la duración de la anestesia inducida por algunos anestésicos (por ejemplo tiopental sódico).

Eficacia clínica de la terapia complementaria de retigabina en crisis parciales

Tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo han sido realizados en un total de 1.239 pacientes adultos para evaluar la eficacia de retigabina como terapia complementaria de crisis parciales, con o sin generalización secundaria. Todos los pacientes incluidos tenían que haber experimentado crisis epilépticas que no hubieran sido controladas adecuadamente con 1-3 medicamentos antiepilépticos concomitantes; y más del 75% de todos los pacientes estaban tomando ≥ 2 medicamentos antiepilépticos en terapia combinada. En todos los estudios, los pacientes tenían un promedio de duración de la epilepsia de 22 años y la mediana de la frecuencia basal de crisis oscilaba entre 8 y 12 cada 28 días. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o 600 mg/día, 900 mg/día o 1.200 mg/día de retigabina (ver Tabla 1). Durante un periodo inicial de 8 semanas, los pacientes tenían que experimentar ≥ 4 crisis parciales en 28 días. Los pacientes no podían estar libres de crisis durante ≥ 21 días. La duración de la fase de mantenimiento fue de 8 a 12 semanas.

Las variables primarias de eficacia fueron:

- cambio porcentual en la frecuencia total de crisis parciales durante 28 días desde la situación basal a la fase doble ciego (fases combinadas de ajuste de dosis y mantenimiento), en los tres estudios.
- la proporción de respuesta (definida como el porcentaje de pacientes con una reducción $\geq 50\%$ de la frecuencia total de crisis parciales durante 28 días) desde la situación basal a la fase de mantenimiento (sólo en los estudios 301 y 302).

Retigabina fue efectiva en el tratamiento complementario de adultos con crisis parciales en los tres estudios clínicos (Tabla 1). Retigabina a dosis de 600 mg/día (un estudio), 900 mg/día (dos estudios) y 1.200 mg/día (dos estudios) fue estadísticamente superior de forma significativa a placebo.

Los estudios no fueron diseñados para evaluar combinaciones específicas de medicamentos antiepilépticos. Por consiguiente, la eficacia y la seguridad de retigabina no se han determinado de modo concluyente cuando se administra concomitantemente con otros medicamentos antiepilépticos, que fueron usados de forma menos frecuente como tratamiento de base en los estudios clínicos, incluyendo levitiracetam.

Tabla 1. Resumen de los cambios porcentuales de la frecuencia total de crisis durante 28 días y proporción de respuesta

Estudio (n=población en la fase doble ciego; n=población en la fase de mantenimiento)	Placebo	Retigabina		
		600 mg/día	900 mg/día	1.200 mg/día
Estudio 205 (n=396; n=303)				
% de cambio en la frecuencia total de crisis parciales (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Proporción de respuesta (variable secundaria)	26%	28%	41%	41%*
Estudio 301 (n=305; n=256)				
% de cambio en la frecuencia total de crisis parciales (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Proporción de respuesta	23%	~	~	56%*
Estudio 302 (n=538; n=471)				
% de cambio en la frecuencia total de crisis parciales (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Proporción de respuesta	19%	39%*	47%*	~

* Estadísticamente significativo, $p \leq 0,05$

~ Dosis no estudiada

En tres estudios de extensión, abiertos, controlados con placebo, se mantuvo la eficacia durante un periodo de evaluación de por lo menos 12 meses (365 pacientes).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Trobalt en pacientes pediátricos de entre 0 y 2 años con Síndrome de Lennox Gastaut (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Trobalt en pacientes pediátricos de entre 2 y menos de 18 años con Síndrome de Lennox Gastaut, y en pacientes pediátricos de entre 0 y menos de 18 años con crisis parciales (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de dosis orales únicas y múltiples, retigabina se absorbe rápidamente con valores de la mediana de t_{max} entre 0,5 y 2 horas generalmente. La biodisponibilidad oral absoluta de retigabina en comparación con una dosis intravenosa es de aproximadamente el 60%.

La administración de retigabina con una comida de alto contenido en grasas no produjo cambios en la cuantía global de retigabina absorbida, pero la comida redujo la variabilidad de la C_{max} (23%) entre los sujetos en comparación con su administración en ayunas (41%), y dio lugar a un aumento de la C_{max} (38%). El efecto de la comida en la C_{max} , bajo condiciones clínicas normales, no se considera que sea de relevancia clínica. Por lo tanto, Trobalt puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

Retigabina se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 80% en el rango de concentraciones de 0,1 a 2 µg/ml. El volumen de distribución en estado estacionario de retigabina es de 2 a 3 l/kg tras su administración intravenosa.

Biotransformación

Retigabina se metaboliza ampliamente en el ser humano. Una fracción importante de la dosis de retigabina se convierte en compuestos N-glucurónidos inactivos. Retigabina también se metaboliza a un metabolito N-acetil (MNAR) que posteriormente se glucuronida. MNAR tiene actividad antiepiléptica, aunque es menos potente que retigabina en modelos animales de crisis epilépticas.

No hay evidencia de metabolismo oxidativo hepático de retigabina o de MNAR por las enzimas del citocromo P450. Por lo tanto, es poco probable que la administración conjunta con compuestos inhibidores o inductores de las enzimas del citocromo P450, afecte a la farmacocinética de retigabina o de MNAR.

Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos muestran que retigabina tiene un potencial pequeño o nulo para inhibir las isoenzimas principales del citocromo P450 (incluyendo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5). Además, retigabina y MNAR no indujeron CYP1A2 o CYP3A4/5 en los hepatocitos humanos primarios. Por lo tanto, es poco probable que retigabina afecte a la farmacocinética de los sustratos de las principales isoenzimas del citocromo P450 a través de mecanismos de inhibición o inducción.

Eliminación

La eliminación de retigabina se produce mediante una combinación de metabolismo hepático y excreción renal. Aproximadamente el 84% de la dosis total se recupera en la orina, en forma de metabolito N-acetil (18%), derivados N-glucurónidos del principio activo original y del metabolito N-acetil (24%), o del principio activo original (36%). Solo se excreta en las heces el 14% de retigabina. La semivida de eliminación plasmática de retigabina es de aproximadamente 6 a 10 horas. El aclaramiento plasmático total de retigabina tras la administración de una dosis intravenosa es normalmente de 0,4 a 0,6 l/h/kg.

Linealidad

La farmacocinética de retigabina es fundamentalmente lineal en el rango de dosis únicas de 25 a 600 mg en voluntarios sanos y de hasta 1.200 mg diarios en pacientes con epilepsia, sin acumulación inesperada tras su administración repetida.

Grupos de pacientes especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio de dosis única, el área bajo la curva (AUC) de retigabina aumentó aproximadamente en un 30% en voluntarios con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) y en aproximadamente un 100% en voluntarios con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min), en comparación con voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave se recomienda el ajuste de la dosis de Trobalt, no siendo necesario el ajuste de dosis de Trobalt en pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 4.2).

En un estudio de dosis única en voluntarios sanos y en sujetos con enfermedad renal terminal, el AUC de retigabina aumentó en aproximadamente un 100% en sujetos con enfermedad renal terminal en comparación con voluntarios sanos.

En un segundo estudio a dosis única en sujetos con enfermedad renal terminal que recibían hemodiálisis crónica (n=8), cuando se inició la diálisis aproximadamente 4 horas después de la administración de la dosis única de retigabina (100 mg) se produjo una reducción de la mediana de las concentraciones plasmáticas de retigabina de un 52% desde el inicio al final de la diálisis. El porcentaje de disminución de la concentración plasmática durante la diálisis osciló entre el 34% y el 60%, excepto para un sujeto que tuvo una reducción del 17%.

Pacientes con insuficiencia hepática

En un estudio de dosis única, no hubo efectos clínicos significativos en el AUC de retigabina en voluntarios con insuficiencia hepática leve (clasificación Child-Pugh entre 5 y 6). El AUC de retigabina aumentó aproximadamente en un 50% en voluntarios con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh entre 7 y 9) y aproximadamente un 100% en voluntarios con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh >9), en comparación con voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave se recomienda el ajuste de la dosis de Trobalt (ver sección 4.2).

Peso corporal

En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento de retigabina aumentó conforme a una mayor superficie corporal. Sin embargo, este aumento no se considera clínicamente significativo, y como el ajuste de la dosis de retigabina se realiza en función de la tolerabilidad y respuesta individual de cada paciente, no se requieren ajustes de dosis sobre la base del peso corporal.

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

En un estudio de dosis única, retigabina se eliminó más despacio en voluntarios sanos de edad avanzada (entre 66 y 82 años) en comparación con voluntarios adultos jóvenes sanos, dando lugar a una mayor AUC (aproximadamente de 40 a 50%) y a una semivida de eliminación más prolongada (30%) (ver sección 4.2).

Sexo

El resultado de un estudio de dosis única muestra que, en voluntarios adultos jóvenes y sanos, la C_{max} de retigabina fue aproximadamente un 65% mayor en mujeres que en hombres, y en voluntarios sanos de edad avanzada (de 66 a 82 años de edad) la C_{max} de retigabina fue aproximadamente un 75% mayor en mujeres en comparación con los hombres. Cuando la C_{max} se ajusta por peso, los valores son aproximadamente un 30% mayores en mujeres jóvenes que en hombres y un 40% mayores en mujeres de edad avanzada en comparación con los hombres. Sin embargo, no hay una diferencia entre sexos aparente en el aclaramiento ajustado por peso, y como el ajuste de la dosis de retigabina se realiza en función de la tolerabilidad y respuesta individual de cada paciente, no se requieren ajustes de dosis en función del sexo del paciente.

Raza

Un análisis *post hoc* de datos procedentes de múltiples estudios con voluntarios sanos demostró una reducción del 20% en el aclaramiento de retigabina en voluntarios sanos negros en comparación con voluntarios sanos caucásicos. Sin embargo, este efecto no se considera clínicamente significativo, y por lo tanto no se recomienda un ajuste de dosis de Trobalt.

Población pediátrica

La farmacocinética de retigabina en niños menores de 12 años de edad no se ha investigado.

Un estudio abierto de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética a dosis múltiples, realizado en cinco sujetos entre 12 años y menos de 18 años de edad con crisis parciales, determinó que la farmacocinética de retigabina en adolescentes fue consistente con la farmacocinética de retigabina en adultos. Sin embargo, la eficacia y la seguridad de retigabina no han sido determinadas en adolescentes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad con dosis repetidas, la dosis máxima estuvo limitada por los efectos farmacológicos exagerados de retigabina (incluyendo ataxia, hipocinesia y temblor). A niveles donde no se observaron efectos, la exposición animal en estos estudios fue generalmente menor a la alcanzada en los seres humanos a las dosis clínicas recomendadas.

En estudios en el perro, se observó dilatación de la vesícula biliar, pero no hubo evidencia de colestasis u otros signos de disfunción de la vesícula biliar, y el volumen de bilis expulsado se mantuvo sin cambios. La dilatación de la vesícula biliar en perros dio lugar a una compresión localizada del hígado. No se observaron signos clínicos de alteración de la vesícula biliar.

Los datos no clínicos basados en estudios de genotoxicidad o potencial carcinogénico no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

Toxicidad para la reproducción

Retigabina no tiene efectos sobre la fertilidad o sobre la función reproductora general.

En la rata, retigabina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta produciendo una concentración tisular similar en la madre y en el feto.

No hubo evidencia de teratogenicidad tras la administración de retigabina en hembras preñadas durante el periodo de organogénesis. En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal en la rata, retigabina fue asociada con un aumento de mortalidad perinatal tras su administración durante el embarazo. Además, hubo un retraso en el desarrollo de la respuesta de sobresalto por estímulo auditivo. Estos hallazgos ocurrieron con niveles de exposición menores que aquellos obtenidos con las dosis clínicas recomendadas y fueron acompañadas de toxicidad materna (incluyendo ataxia, hipocinesia, temblor y aumento de peso reducido). La toxicidad materna interfirió con la administración de dosis altas a las madres y, en consecuencia, se deducen los márgenes de seguridad con respecto al tratamiento en seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Croscarmelosa sódica
Hipromelosa
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina.

Película de recubrimiento

Comprimidos de 200 mg:
Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Lecitina de soja
Goma xantana.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

200 mg comprimidos:

Blísteres opacos PVC-PVDC-aluminio. El envase contiene 84 comprimidos recubiertos en envases múltiples que contienen 168 (2 x 84) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 Marzo 2011

Fecha de la última renovación: 14 Enero 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 300 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de retigabina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de 7,1 mm x 16 mm, verdes, alargados, marcados con “RTG-300” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Trobalt está indicado para el tratamiento complementario de las crisis parciales fármaco-resistentes, con o sin generalización secundaria, en adultos a partir de 18 años de edad con epilepsia, cuando otras combinaciones apropiadas con otros medicamentos hayan resultado inadecuadas o no hayan sido toleradas por el paciente.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis de Trobalt debe ajustarse conforme a la respuesta individual de cada paciente, para lograr el mejor equilibrio entre eficacia y tolerabilidad.

La dosis diaria máxima de inicio es de 300 mg (100 mg tres veces al día). A partir de entonces, la dosis diaria total se incrementa en un máximo de 150 mg por semana, conforme a la respuesta y la tolerabilidad individual de cada paciente. La dosis de mantenimiento efectiva se espera que esté entre 600 mg/día y 1.200 mg/día.

La dosis máxima de mantenimiento es de 1.200 mg/día. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de dosis mayores de 1.200 mg/día.

Si los pacientes se olvidan una o más dosis, se recomienda que tomen sólo una dosis tan pronto como lo recuerden.

Después de tomar la dosis olvidada, deben transcurrir al menos 3 horas antes de tomar la siguiente dosis y luego se debe continuar con la pauta posológica normal.

Cuando se suspenda el tratamiento con Trobalt, la dosis debe ser reducida gradualmente durante un periodo de al menos 3 semanas (ver sección 4.4).

Personas de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

Solamente hay datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de retigabina en pacientes de 65 años de edad y mayores. En pacientes de edad avanzada se recomienda una reducción de la dosis de inicio y de mantenimiento de Trobalt. La dosis diaria total de inicio es de 150 mg/día y durante el periodo de ajuste de dosis, la dosis diaria total se debe incrementar hasta un máximo de 150 mg cada semana, conforme a la tolerabilidad y respuesta individual de cada paciente. No se recomiendan dosis mayores de 900 mg/día (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

Retigabina y sus metabolitos son eliminados principalmente por excreción renal.

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina entre 50 y 80 ml/min; ver sección 5.2).

Se recomienda una reducción del 50% de la dosis de inicio y de mantenimiento de Trobalt en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min; ver sección 5.2). La dosis diaria total de inicio es de 150 mg, y se recomienda que durante el periodo de ajuste de dosis, la dosis diaria total se incremente en 50 mg por semana, hasta alcanzar una dosis total máxima de 600 mg/día.

Los pacientes con enfermedad renal terminal que reciben hemodiálisis deben tomar las tres dosis diarias como de costumbre, en el día de la diálisis. Además, se recomienda la administración de una dosis complementaria inmediatamente después de la hemodiálisis. Si se producen convulsiones súbitas hacia el final de la diálisis, se debe considerar la administración de una dosis adicional complementaria al inicio de las siguientes sesiones de diálisis.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve no requieren una reducción de la dosis (clasificación Child-Pugh entre 5 y 6, ver sección 5.2).

En pacientes que tengan insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación Child-Pugh ≥ 7 , ver sección 5.2) se recomienda una reducción del 50% de la dosis de inicio y de mantenimiento de Trobalt. La dosis diaria total de inicio es de 150 mg, y se recomienda que durante el periodo de ajuste de dosis, la dosis diaria total se incremente en 50 mg por semana, hasta alcanzar una dosis total máxima de 600 mg/día.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de retigabina en niños menores de 18 años (ver sección 5.2). Los datos farmacocinéticos disponibles actualmente están descritos en la sección 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Trobalt se administra por vía oral. Los comprimidos se tienen que tomar dividiendo la dosis en tres administraciones al día. Los comprimidos deben tragarse enteros, y no se deben masticar, triturar o partir.

Trobalt se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Trastornos oculares

En estudios clínicos de larga duración realizados con retigabina se han notificado cambios en la pigmentación de los tejidos oculares (decoloración), incluyendo la retina, en algunos casos pero no siempre unidos a cambios en la pigmentación de la piel, los labios o las uñas (ver el siguiente párrafo y la sección 4.8). En algunos pacientes se ha notificado reversibilidad en la pigmentación de la retina tras la interrupción del tratamiento con retigabina. Actualmente se desconoce el pronóstico a largo plazo de estos hallazgos, pero algunas de las notificaciones se han asociado con alteración visual.

Además, se ha identificado otra forma de anomalía macular con características de maculopatía viteliforme (ver sección 4.8), en la mayoría de los casos diagnosticados con la imagen de tomografía de coherencia óptica (TCO). El índice de progresión de la maculopatía viteliforme y su impacto en la función retiniana y macular y en la visión no están claros. Se han notificado anomalías en la visión (constricción del campo visual, pérdida de la sensibilidad central y reducción de la agudeza visual).

Se debe realizar, a todos los pacientes, una exploración oftalmológica exhaustiva al inicio del tratamiento y, posteriormente, al menos cada 6 meses mientras éste se mantenga, la cual debe incluir un análisis de agudeza visual, un examen con lámpara de hendidura, una fotografía del fondo del ojo dilatado y una imagen macular por TCO. Si se detectan cambios en la pigmentación de la retina, maculopatía viteliforme o cambios en la visión, solo se debe continuar el tratamiento con Trobalt después de haber llevado a cabo una re-evaluación cuidadosa del balance beneficio/riesgo. Si se continúa el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados de forma más estrecha.

Trastornos de la piel

En estudios clínicos de larga duración con retigabina se han notificado cambios en la pigmentación de la piel, los labios o las uñas (decoloración), en algunos casos pero no siempre unidos a cambios de los tejidos oculares (ver el párrafo anterior y la sección 4.8). En pacientes que desarrollen estos cambios, solo se debe continuar el tratamiento con Trobalt después de haber llevado a cabo una re-evaluación cuidadosa del balance beneficio/riesgo.

Retención urinaria

En estudios clínicos controlados con retigabina se han notificado retención urinaria, disuria y dubitación en la micción, generalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento (ver sección 4.8). Trobalt debe ser utilizado con precaución en pacientes con riesgo de presentar retención urinaria y se recomienda que los pacientes sean informados sobre el riesgo de padecer estos posibles efectos.

Intervalo QT

Un estudio de conducción cardíaca en sujetos sanos ha demostrado que el ajuste de dosis de retigabina hasta 1.200 mg/día produjo una prolongación del intervalo QT. Se observó un incremento medio del intervalo QT individual corregido (QTcI) de hasta 6,7 ms (siendo 12,6 ms el límite superior del intervalo de confianza del 95%, una cola) en las 3 horas siguientes a la administración de la dosis. Se debe tener precaución cuando se prescriba Trobalt junto con medicamentos que aumentan el intervalo QT y en

pacientes con una prolongación del intervalo QT conocida, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular, hipocaliemia o hipomagnesemia y en pacientes de 65 años de edad o mayores que inicien el tratamiento.

En estos pacientes se recomienda que se realice un electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con Trobalt y en aquellos pacientes con un intervalo QT >440 ms corregido, se repita el electrocardiograma al alcanzar la dosis de mantenimiento.

Trastornos psiquiátricos

En estudios clínicos controlados con retigabina se ha notificado estado confusional, trastornos psicóticos y alucinaciones (ver sección 4.8). Estos efectos se produjeron generalmente durante las primeras 8 semanas del tratamiento, y con frecuencia dieron lugar a la interrupción del tratamiento en los pacientes afectados. Se recomienda que se informe a los pacientes sobre el riesgo de padecer estos posibles efectos.

Riesgo de suicidio

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño incremento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para retigabina.

Por lo tanto, se debe monitorizar a aquellos pacientes que muestran signos de ideación y comportamiento suicida y considerar el tratamiento apropiado. Se debe avisar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que, en el caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida, consulten a un médico.

Personas de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

Los pacientes de edad avanzada pueden tener un riesgo mayor de padecer acontecimientos relacionados con el sistema nervioso central, retención urinaria y fibrilación auricular. Trobalt debe ser utilizado con precaución en esta población y se recomienda una reducción de la dosis de inicio y de mantenimiento (ver secciones 4.2 y 5.2).

Crisis por supresión de la medicación

Trobalt tiene que ser retirado de forma gradual para reducir el riesgo potencial de aparición de crisis “de rebote”. Se recomienda que la dosis de Trobalt se reduzca a lo largo de un periodo de 3 semanas, a menos que se requiera una interrupción inmediata debido a problemas de seguridad (ver sección 4.2).

Análisis de laboratorio

Se ha demostrado que retigabina interfiere en los análisis clínicos de laboratorio, tanto de la bilirrubina sérica como urinaria, lo que puede dar lugar a valores erróneamente elevados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

Otros medicamentos antiepilépticos

Datos *in vitro* indican un bajo potencial de interacción con otros medicamentos antiepilépticos (ver sección 5.2). La interacción potencial del fármaco fue por tanto evaluada en un análisis agrupado de todos los datos de los estudios clínicos y aunque este análisis no se considera tan robusto como los estudios de interacción clínica individuales, los resultados apoyan los datos *in vitro*.

Sobre la base de estos datos agrupados, retigabina no causó efectos clínicamente significativos en la concentración plasmática mínima de los siguientes medicamentos antiepilépticos:

- carbamazepina, clobazam, clonazepam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, topiramato, valproato, zonisamida.

Además, sobre la base de estos datos agrupados, los siguientes medicamentos antiepilépticos no causaron efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de retigabina:

- lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, valproato.

Este análisis también indicó que no hay efectos clínicamente significativos de los fármacos inductores enzimáticos (fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) sobre el aclaramiento de retigabina.

No obstante, los datos en estado estacionario de un limitado número de pacientes en pequeños estudios en fase II indicaron que:

- la fenitoína puede reducir la exposición sistémica de retigabina en un 35%
- la carbamazepina puede reducir la exposición sistémica de retigabina en un 33%

Interacción con digoxina

Los datos de un estudio *in vitro* demostraron que el metabolito N-acetil de retigabina (MNAR) inhibe de manera dependiente de la concentración el transporte de digoxina mediado por la P-glicoproteína.

Basado en un estudio realizado en voluntarios sanos, las dosis terapéuticas de retigabina (600-1.200 mg/día) dieron lugar a un aumento menor en el AUC de digoxina (8-18%) tras una dosis oral única de digoxina. Este aumento no pareció ser dependiente de la dosis de retigabina y no se consideró clínicamente relevante. No hubo un cambio significativo en la C_{max} de la digoxina. No es necesario realizar un ajuste de dosis de digoxina.

Interacción con anestésicos

Trobalt puede prolongar la duración de la anestesia inducida por algunos anestésicos (por ejemplo tiopental sódico, ver sección 5.1).

Interacción con alcohol

La administración conjunta de etanol (1,0 g/Kg) con retigabina (200 mg) provocó un aumento de la visión borrosa en los voluntarios sanos. Se recomienda avisar a los pacientes sobre los posibles efectos en la visión si toman Trobalt con alcohol.

Anticonceptivos orales

Con dosis de retigabina de hasta 750 mg/día, retigabina no ha tenido un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del estrógeno (etinil estradiol) o progestágeno (noretindrona), componentes de los anticonceptivos orales. Además, la combinación de anticonceptivos orales a baja dosis no ha tenido un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de retigabina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgos relacionados con los medicamentos antiepilépticos en general

Las mujeres que estén en edad fértil deben obtener el consejo de un especialista. Cuando una mujer decida quedarse embarazada se debe evaluar la necesidad del tratamiento con medicamentos antiepilépticos. En mujeres que se encuentren en tratamiento para la epilepsia, la terapia con medicamentos antiepilépticos no se debe interrumpir de forma brusca, ya que esto podría dar lugar a la aparición de crisis intercurrentes, lo que podría ocasionar graves consecuencias para la madre y el feto.

El riesgo de malformaciones congénitas se ve incrementado de 2 a 3 veces en los recién nacidos de madres tratadas con medicamentos antiepilépticos, en comparación con la incidencia esperada en la población general de aproximadamente un 3%. Los defectos notificados de forma más frecuente son hendidura labial, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. La terapia con múltiples medicamentos antiepilépticos se ha asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que con el uso de medicamentos antiepilépticos en monoterapia, por lo que esta última debe ser utilizada siempre que sea posible.

Riesgos relacionados con Trobalt

No hay datos suficientes sobre el uso de retigabina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva porque los niveles plasmáticos obtenidos en estos estudios fueron menores a los alcanzados en los seres humanos a las dosis recomendadas (ver sección 5.3). En un estudio de desarrollo en la rata, en el que sus madres fueron tratadas con retigabina durante el embarazo, hubo un retraso en el desarrollo de la respuesta de sobresalto por estímulo auditivo de las crías (ver sección 5.3). El significado clínico de este hallazgo no se conoce.

No se recomienda el uso de Trobalt durante el embarazo ni en las mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se conoce si retigabina se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado que retigabina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se debe tomar la decisión de continuar/discontinuar la lactancia o continuar/discontinuar la terapia con Trobalt teniendo en cuenta el beneficio de dar de mamar al niño y el beneficio del tratamiento con Trobalt para la madre.

Fertilidad

En los estudios en animales, no hubo efectos relacionados con el tratamiento con retigabina sobre la fertilidad. No obstante, los niveles plasmáticos alcanzados en estos estudios fueron menores que aquellos alcanzados en los seres humanos a las dosis recomendadas (ver sección 5.3).

Los efectos de retigabina sobre la fertilidad humana no se han establecido.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En estudios clínicos controlados, particularmente durante el ajuste de la dosis, se notificaron reacciones adversas como mareo, somnolencia, diplopía y visión borrosa (ver sección 4.8). Se recomienda informar a los pacientes sobre los riesgos de estas reacciones adversas al inicio del tratamiento y en cada paso del ajuste de dosis, y recomendarles no conducir o utilizar máquinas hasta que hayan comprobado cómo les afecta Trobalt.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos agrupados de seguridad de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo, indican que las reacciones adversas fueron generalmente de intensidad leve a moderada, y que éstas fueron notificadas con mayor frecuencia durante las primeras 8 semanas del tratamiento. Se observó una aparente relación dosis-respuesta para mareo, somnolencia, estado confusional, afasia, coordinación anormal, temblor, alteración del equilibrio, alteración de memoria, alteración de la marcha, visión borrosa y estreñimiento.

Las reacciones adversas, que fueron notificadas con mayor frecuencia, y que llevaron a la interrupción del tratamiento, fueron mareo, somnolencia, fatiga y estado confusional.

Tabla de reacciones adversas

Se ha utilizado el criterio siguiente para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras:	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras:	$< 1/10.000$

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Medicamento con autorización anulada

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de peso Aumento de apetito	
Trastornos psiquiátricos		Estado confusional Psicosis Alucinaciones Desorientación Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Somnolencia	Amnesia Afasia Coordinación anormal Vértigo Parestesias Temblor Alteración del equilibrio Alteración de memoria Disfasia Disartria Alteración de la atención Alteración de la marcha Mioclonías	Hipocinesia
Trastornos oculares	Se han observado cambios en la pigmentación de los tejidos oculares (decoloración), incluyendo la retina, tras varios años de tratamiento. Algunas de estas notificaciones se han asociado con alteración visual.	Diplopía Visión borrosa Maculopatía viteliforme adquirida	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Estreñimiento Dispepsia Sequedad de boca	Disfagia
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las pruebas de función hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Se ha observado decoloración azul-grisácea de las uñas,		Erupción cutánea Hiperhidrosis

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	labios y/o piel, generalmente a dosis elevadas y tras varios años de tratamiento.		
Trastornos renales y urinarios		Disuria Dubitación en la micción Hematuria Cromaturia	Retención urinaria Nefrolitiasis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Astenia Malestar general Edema periférico	

Descripción de algunas reacciones adversas

Las reacciones adversas relacionadas con la disfunción de la micción, incluyendo retención urinaria, fueron notificadas en el 5% de los pacientes tratados con retigabina en el conjunto de datos agrupados de seguridad (ver sección 4.4). La mayoría de los acontecimientos adversos ocurrieron durante las primeras 8 semanas de tratamiento, y no hubo una relación dosis-respuesta aparente.

En el conjunto de datos agrupados de los pacientes tratados con retigabina, se notificó estado confusional en el 9% de los pacientes, alucinaciones en el 2% de los pacientes y psicosis en el 1% de los pacientes (ver sección 4.4). La mayoría de los efectos adversos ocurrió durante las primeras 8 semanas de tratamiento, y solo en el estado confusional hubo una relación dosis-respuesta aparente.

Los datos de los efectos adversos de los sujetos incluidos en ensayos clínicos mostraron una tasa de eventos de decoloración de las uñas, labios, piel y/o mucosas por paciente-año de exposición del 3,6%. Las incidencias acumuladas de un evento en el 1^{er}, 2^o, 3^{er}, 4^o y 5^o año de exposición son aproximadamente de un 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% y 16,7% respectivamente.

Aproximadamente en el 30-40% de los sujetos incluidos en ensayos clínicos que estaban siendo tratados con retigabina y se sometieron a una exploración oftalmológica y/o de la piel se observó decoloración de las uñas, labios, piel y/o mucosas o pigmentación ocular no retinal, y en aproximadamente el 15-30% de los sujetos incluidos en ensayos clínicos que estaban siendo tratados con retigabina y se sometieron a una exploración oftalmológica se observó pigmentación retiniana. Además, se han identificado casos de maculopatía del tipo viteliforme adquirida tanto en estudios clínicos como en notificaciones espontáneas.

Datos en pacientes de edad avanzada indican que pueden experimentar con una mayor probabilidad ciertos acontecimientos relacionados con el sistema nervioso central, incluyendo somnolencia, amnesia, coordinación anormal, vértigo, temblor, alteración del equilibrio, alteración de la memoria y alteración de la marcha.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

Hay experiencia limitada sobre la sobredosis con retigabina.

Sobredosis de retigabina de más de 2.500 mg/día fueron notificadas durante los estudios clínicos. Además de las reacciones adversas observadas a dosis terapéuticas, los síntomas de la sobredosis con retigabina incluyen agitación, comportamiento agresivo e irritabilidad. No se notificaron secuelas.

En un estudio con voluntarios, se produjo arritmia cardíaca (parada cardíaca/asistolia o taquicardia ventricular) en dos sujetos en las 3 horas siguientes de recibir una dosis única de 900 mg de retigabina. Las arritmias se resolvieron espontáneamente, y ambos voluntarios se recuperaron sin secuelas.

Manejo

En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente reciba un tratamiento sintomático adecuado según esté clínicamente indicado, incluyendo monitorización electrocardiográfica (ECG). Se deben seguir las recomendaciones adicionales del Centro Nacional de Toxicología, si estuvieran disponibles.

Se ha demostrado que la hemodiálisis reduce en aproximadamente un 60% las concentraciones plasmáticas de retigabina y MNAR.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX21

Mecanismo de acción

Los canales de potasio son un tipo de canal iónico regulado por voltaje que se encuentran en las neuronas y son importantes mediadores de la actividad neuronal. Los estudios *in vitro* indican que retigabina actúa fundamentalmente mediante la apertura de los canales neuronales de potasio (KCNQ2 [Kv7.2] y KCNQ3 [Kv7.3]). Esto estabiliza el potencial de membrana en reposo y controla la excitabilidad eléctrica subliminal en las neuronas, de este modo se previene la aparición de descargas de potenciales de acción epileptogénicos. Las mutaciones en los canales KCNQ son la causa de varios trastornos hereditarios en el ser humano, incluyendo epilepsia (KCNQ2 y 3). El mecanismo de acción de retigabina sobre los canales de potasio ha sido bien documentado; sin embargo todavía no se han identificado completamente otros mecanismos mediante los cuales retigabina pudiera ejercer su efecto antiepiléptico.

En una gama de modelos de crisis epilépticas, retigabina aumentó el umbral de inducción de crisis epilépticas producidas por electrochoque máximo, pentilentetrazol, picrotoxina y N-metil-D-aspartato (NMDA). En modelos de estimulación eléctrica repetida (“*kindling*”), retigabina también demostró propiedades inhibitorias, por ejemplo, en el estado de estimulación completa y en algunos casos durante el desarrollo de la estimulación repetida. Además, retigabina fue efectiva en la prevención de las crisis en el status epilepticus en roedores con lesiones epileptógenas inducidas por cobalto, y en inhibir las crisis tónicas extensoras en ratones genéticamente susceptibles. La relevancia de estos modelos para la epilepsia del ser humano es, no obstante, desconocida.

Efectos farmacodinámicos

En la rata, retigabina aumentó el tiempo de sueño inducido por tiopental sódico de 4 a 53 minutos aproximadamente, y el tiempo de sueño inducido por propofol de 8 a 12 minutos aproximadamente. No hubo efecto sobre el tiempo de sueño inducido por halotano o metohexital sódico. Retigabina puede aumentar la duración de la anestesia inducida por algunos anestésicos (por ejemplo tiopental sódico).

Eficacia clínica de la terapia complementaria de retigabina en crisis parciales

Tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo han sido realizados en un total de 1.239 pacientes adultos para evaluar la eficacia de retigabina como terapia complementaria de crisis parciales, con o sin generalización secundaria. Todos los pacientes incluidos tenían que haber experimentado crisis epilépticas que no hubieran sido controladas adecuadamente con 1-3 medicamentos antiepilépticos concomitantes; y más del 75% de todos los pacientes estaban tomando ≥ 2 medicamentos antiepilépticos en terapia combinada. En todos los estudios, los pacientes tenían un promedio de duración de la epilepsia de 22 años y la mediana de la frecuencia basal de crisis oscilaba entre 8 y 12 cada 28 días. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o 600 mg/día, 900 mg/día o 1.200 mg/día de retigabina (ver Tabla 1). Durante un periodo inicial de 8 semanas, los pacientes tenían que experimentar ≥ 4 crisis parciales en 28 días. Los pacientes no podían estar libres de crisis durante ≥ 21 días. La duración de la fase de mantenimiento fue de 8 a 12 semanas.

Las variables primarias de eficacia fueron:

- cambio porcentual en la frecuencia total de crisis parciales durante 28 días desde la situación basal a la fase doble ciego (fases combinadas de ajuste de dosis y mantenimiento), en los tres estudios.
- la proporción de respuesta (definida como el porcentaje de pacientes con una reducción $\geq 50\%$ de la frecuencia total de crisis parciales durante 28 días) desde la situación basal a la fase de mantenimiento (sólo en los estudios 301 y 302).

Retigabina fue efectiva en el tratamiento complementario de adultos con crisis parciales en los tres estudios clínicos (Tabla 1). Retigabina a dosis de 600 mg/día (un estudio), 900 mg/día (dos estudios) y 1.200 mg/día (dos estudios) fue estadísticamente superior de forma significativa a placebo.

Los estudios no fueron diseñados para evaluar combinaciones específicas de medicamentos antiepilépticos. Por consiguiente, la eficacia y la seguridad de retigabina no se han determinado de modo concluyente cuando se administra concomitantemente con otros medicamentos antiepilépticos, que fueron usados de forma menos frecuente como tratamiento de base en los estudios clínicos, incluyendo levetiracetam.

Tabla 1. Resumen de los cambios porcentuales de la frecuencia total de crisis durante 28 días y proporción de respuesta.

Estudio (n=población en la fase doble ciego; n=población en la fase de mantenimiento)	Placebo	Retigabina		
		600 mg/día	900 mg/día	1.200 mg/día
Estudio 205 (n=396; n=303)				
% de cambio en la frecuencia total de crisis parciales (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Proporción de respuesta (variable secundaria)	26%	28%	41%	41%*
Estudio 301 (n=305; n=256)				
% de cambio en la frecuencia total de crisis parciales (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Proporción de respuesta	23%	~	~	56%*
Estudio 302 (n=538; n=471)				
% de cambio en la frecuencia total de crisis parciales (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Proporción de respuesta	19%	39%*	47%*	~

* Estadísticamente significativo, $p \leq 0,05$

~ Dosis no estudiada

En tres estudios de extensión, abiertos, controlados con placebo, se mantuvo la eficacia durante un periodo de evaluación de por lo menos 12 meses (365 pacientes).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Trobalt en pacientes pediátricos de entre 0 y 2 años con Síndrome de Lennox Gastaut (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Trobalt en pacientes pediátricos de entre 2 y menos de 18 años con Síndrome de Lennox Gastaut, y en pacientes pediátricos de entre 0 y menos de 18 años con crisis parciales (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de dosis orales únicas y múltiples, retigabina se absorbe rápidamente con valores de la mediana de t_{max} entre 0,5 y 2 horas generalmente. La biodisponibilidad oral absoluta de retigabina en comparación con una dosis intravenosa es de aproximadamente el 60%.

La administración de retigabina con una comida de alto contenido en grasas no produjo cambios en la cuantía global de retigabina absorbida, pero la comida redujo la variabilidad de la C_{max} (23%) entre los sujetos en comparación con su administración en ayunas (41%), y dio lugar a un aumento de la C_{max} (38%). El efecto de la comida en la C_{max} , bajo condiciones clínicas normales, no se considera que sea de relevancia clínica. Por lo tanto, Trobalt puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

Retigabina se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 80% en el rango de concentraciones de 0,1 a 2 µg/ml. El volumen de distribución en estado estacionario de retigabina es de 2 a 3 l/kg tras su administración intravenosa.

Biotransformación

Retigabina se metaboliza ampliamente en el ser humano. Una fracción importante de la dosis de retigabina se convierte en compuestos N-glucurónidos inactivos. Retigabina también se metaboliza a un metabolito N-acetil (MNAR) que posteriormente se glucuronida. MNAR tiene actividad antiepiléptica, aunque es menos potente que retigabina en modelos animales de crisis epilépticas.

No hay evidencia de metabolismo oxidativo hepático de retigabina o de MNAR por las enzimas del citocromo P450. Por lo tanto, es poco probable que la administración conjunta con compuestos inhibidores o inductores de las enzimas del citocromo P450, afecte a la farmacocinética de retigabina o de MNAR.

Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos muestran que retigabina tiene un potencial pequeño o nulo para inhibir las isoenzimas principales del citocromo P450 (incluyendo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5). Además, retigabina y MNAR no indujeron CYP1A2 o CYP3A4/5 en los hepatocitos humanos primarios. Por lo tanto, es poco probable que retigabina afecte a la farmacocinética de los sustratos de las principales isoenzimas del citocromo P450 a través de mecanismos de inhibición o inducción.

Eliminación

La eliminación de retigabina se produce mediante una combinación de metabolismo hepático y excreción renal. Aproximadamente el 84% de la dosis total se recupera en la orina, en forma de metabolito N-acetil (18%), derivados N-glucurónidos del principio activo original y del metabolito N-acetil (24%), o del principio activo original (36%). Solo se excreta en las heces el 14% de retigabina. La semivida de eliminación plasmática de retigabina es de aproximadamente 6 a 10 horas. El aclaramiento plasmático total de retigabina tras la administración de una dosis intravenosa es normalmente de 0,4 a 0,6 l/h/kg.

Linealidad

La farmacocinética de retigabina es fundamentalmente lineal en el rango de dosis únicas de 25 a 600 mg en voluntarios sanos y de hasta 1.200 mg diarios en pacientes con epilepsia, sin acumulación inesperada tras su administración repetida.

Grupos de pacientes especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio de dosis única, el área bajo la curva (AUC) de retigabina aumentó aproximadamente en un 30% en voluntarios con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) y en aproximadamente un 100% en voluntarios con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min), en comparación con voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave se recomienda el ajuste de la dosis de Trobalt, no siendo necesario el ajuste de dosis de Trobalt en pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 4.2).

En un estudio de dosis única en voluntarios sanos y en sujetos con enfermedad renal terminal, el AUC de retigabina aumentó en aproximadamente un 100% en sujetos con enfermedad renal terminal en comparación con voluntarios sanos.

En un segundo estudio a dosis única en sujetos con enfermedad renal terminal que recibían hemodiálisis crónica (n=8), cuando se inició la diálisis aproximadamente 4 horas después de la administración de la dosis única de retigabina (100 mg) se produjo una reducción de la mediana de las concentraciones plasmáticas de retigabina de un 52% desde el inicio al final de la diálisis. El porcentaje de disminución de la concentración plasmática durante la diálisis osciló entre el 34% y el 60%, excepto para un sujeto que tuvo una reducción del 17%.

Pacientes con insuficiencia hepática

En un estudio de dosis única, no hubo efectos clínicos significativos en el AUC de retigabina en voluntarios con insuficiencia hepática leve (clasificación Child-Pugh entre 5 y 6). El AUC de retigabina aumentó aproximadamente en un 50% en voluntarios con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh entre 7 y 9) y aproximadamente un 100% en voluntarios con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh >9), en comparación con voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave se recomienda el ajuste de la dosis de Trobalt (ver sección 4.2).

Peso corporal

En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento de retigabina aumentó conforme a una mayor superficie corporal. Sin embargo, este aumento no se considera clínicamente significativo, y como el ajuste de la dosis de retigabina se realiza en función de la tolerabilidad y respuesta individual de cada paciente, no se requieren ajustes de dosis sobre la base del peso corporal.

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

En un estudio de dosis única, retigabina se eliminó más despacio en voluntarios sanos de edad avanzada (entre 66 y 82 años) en comparación con voluntarios adultos jóvenes sanos, dando lugar a una mayor AUC (aproximadamente de 40 a 50%) y a una semivida de eliminación más prolongada (30%) (ver sección 4.2).

Sexo

El resultado de un estudio de dosis única muestra que, en voluntarios adultos jóvenes y sanos, la C_{max} de retigabina fue aproximadamente un 65% mayor en mujeres que en hombres, y en voluntarios sanos de edad avanzada (de 66 a 82 años de edad) la C_{max} de retigabina fue aproximadamente un 75% mayor en mujeres en comparación con los hombres. Cuando la C_{max} se ajusta por peso, los valores son aproximadamente un 30% mayores en mujeres jóvenes que en hombres y un 40% mayores en mujeres de edad avanzada en comparación con los hombres. Sin embargo, no hay una diferencia entre sexos aparente en el aclaramiento ajustado por peso, y como el ajuste de la dosis de retigabina se realiza en función de la tolerabilidad y respuesta individual de cada paciente, no se requieren ajustes de dosis en función del sexo del paciente.

Raza

Un análisis *post hoc* de datos procedentes de múltiples estudios con voluntarios sanos demostró una reducción del 20% en el aclaramiento de retigabina en voluntarios sanos negros en comparación con voluntarios sanos caucásicos. Sin embargo, este efecto no se considera clínicamente significativo, y por lo tanto no se recomienda un ajuste de dosis de Trobalt.

Población pediátrica

La farmacocinética de retigabina en niños menores de 12 años de edad no se ha investigado.

Un estudio abierto de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética a dosis múltiples, realizado en cinco sujetos entre 12 años y menos de 18 años de edad con crisis parciales, determinó que la farmacocinética de retigabina en adolescentes fue consistente con la farmacocinética de retigabina en adultos. Sin embargo, la eficacia y la seguridad de retigabina no han sido determinadas en adolescentes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad con dosis repetidas, la dosis máxima estuvo limitada por los efectos farmacológicos exagerados de retigabina (incluyendo ataxia, hipocinesia y temblor). A niveles donde no se observaron efectos, la exposición animal en estos estudios fue generalmente menor a la alcanzada en los seres humanos a las dosis clínicas recomendadas.

En estudios en el perro, se observó dilatación de la vesícula biliar, pero no hubo evidencia de colestasis u otros signos de disfunción de la vesícula biliar, y el volumen de bilis expulsado se mantuvo sin cambios. La dilatación de la vesícula biliar en perros dio lugar a una compresión localizada del hígado. No se observaron signos clínicos de alteración de la vesícula biliar.

Los datos no clínicos basados en estudios de genotoxicidad o potencial carcinogénico no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

Toxicidad para la reproducción

Retigabina no tiene efectos sobre la fertilidad o sobre la función reproductora general.

En la rata, retigabina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta produciendo una concentración tisular similar en la madre y en el feto.

No hubo evidencia de teratogenicidad tras la administración de retigabina en hembras preñadas durante el periodo de organogénesis. En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal en la rata, retigabina fue asociada con un aumento de mortalidad perinatal tras su administración durante el embarazo. Además, hubo un retraso en el desarrollo de la respuesta de sobresalto por estímulo auditivo. Estos hallazgos ocurrieron con niveles de exposición menores que aquellos obtenidos con las dosis clínicas recomendadas y fueron acompañadas de toxicidad materna (incluyendo ataxia, hipocinesia, temblor y aumento de peso reducido). La toxicidad materna interfirió con la administración de dosis altas a las madres y, en consecuencia, se deducen los márgenes de seguridad con respecto al tratamiento en seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Croscarmelosa sódica
Hipromelosa
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina.

Película de recubrimiento

Comprimidos de 300 mg:
Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Laca de aluminio índigo carmín (E132)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Lecitina de soja
Goma xantana.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

300 mg comprimidos:

Blísteres opacos PVC-PVDC-aluminio. El envase contiene 84 comprimidos recubiertos, envases múltiples que contienen 168 (2 x 84) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 Marzo 2011

Fecha de la última renovación: 14 Enero 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 400 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de retigabina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos de 400 mg:

Comprimidos recubiertos con película de 8,1 mm x 18 mm, morados, alargados, marcados con "RTG-400" en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Trobalt está indicado para el tratamiento complementario de las crisis parciales fármaco-resistentes, con o sin generalización secundaria, en adultos a partir de 18 años de edad con epilepsia, cuando otras combinaciones apropiadas con otros medicamentos hayan resultado inadecuadas o no hayan sido toleradas por el paciente.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis de Trobalt debe ajustarse conforme a la respuesta individual de cada paciente, para lograr el mejor equilibrio entre eficacia y tolerabilidad.

La dosis diaria máxima de inicio es de 300 mg (100 mg tres veces al día). A partir de entonces, la dosis diaria total se incrementa en un máximo de 150 mg por semana, conforme a la respuesta y la tolerabilidad individual de cada paciente. La dosis de mantenimiento efectiva se espera que esté entre 600 mg/día y 1.200 mg/día.

La dosis máxima de mantenimiento es de 1.200 mg/día. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de dosis mayores de 1.200 mg/día.

Si los pacientes se olvidan una o más dosis, se recomienda que tomen sólo una dosis tan pronto como lo recuerden.

Después de tomar la dosis olvidada, deben transcurrir al menos 3 horas antes de tomar la siguiente dosis y luego se debe continuar con la pauta posológica normal.

Cuando se suspenda el tratamiento con Trobalt, la dosis debe ser reducida gradualmente durante un periodo de al menos 3 semanas (ver sección 4.4).

Personas de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

Solamente hay datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de retigabina en pacientes de 65 años de edad y mayores. En pacientes de edad avanzada se recomienda una reducción de la dosis de inicio y de mantenimiento de Trobalt. La dosis diaria total de inicio es de 150 mg/día y durante el periodo de ajuste de dosis, la dosis diaria total se debe incrementar hasta un máximo de 150 mg cada semana, conforme a la tolerabilidad y respuesta individual de cada paciente. No se recomiendan dosis mayores de 900 mg/día (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

Retigabina y sus metabolitos son eliminados principalmente por excreción renal.

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina entre 50 y 80 ml/min; ver sección 5.2).

Se recomienda una reducción del 50% de la dosis de inicio y de mantenimiento de Trobalt en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min; ver sección 5.2). La dosis diaria total de inicio es de 150 mg, y se recomienda que durante el periodo de ajuste de dosis, la dosis diaria total se incremente en 50 mg por semana, hasta alcanzar una dosis total máxima de 600 mg/día.

Los pacientes con enfermedad renal terminal que reciben hemodiálisis deben tomar las tres dosis diarias como de costumbre, en el día de la diálisis. Además, se recomienda la administración de una dosis complementaria inmediatamente después de la hemodiálisis. Si se producen convulsiones súbitas hacia el final de la diálisis, se debe considerar la administración de una dosis adicional complementaria al inicio de las siguientes sesiones de diálisis.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve no requieren una reducción de la dosis (clasificación Child-Pugh entre 5 y 6, ver sección 5.2).

En pacientes que tengan insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación Child-Pugh ≥ 7 , ver sección 5.2) se recomienda una reducción del 50% de la dosis de inicio y de mantenimiento de Trobalt. La dosis diaria total de inicio es de 150 mg, y se recomienda que durante el periodo de ajuste de dosis, la dosis diaria total se incremente en 50 mg por semana, hasta alcanzar una dosis total máxima de 600 mg/día.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de retigabina en niños menores de 18 años (ver sección 5.2). Los datos farmacocinéticos disponibles actualmente están descritos en la sección 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Trobalt se administra por vía oral. Los comprimidos se tienen que tomar dividiendo la dosis en tres administraciones al día. Los comprimidos deben tragarse enteros, y no se deben masticar, triturar o partir.

Trobalt se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Trastornos oculares

En estudios clínicos de larga duración realizados con retigabina se han notificado cambios en la pigmentación de los tejidos oculares (decoloración), incluyendo la retina, en algunos casos pero no siempre unidos a cambios en la pigmentación de la piel, los labios o las uñas (ver el siguiente párrafo y la sección 4.8). En algunos pacientes se ha notificado reversibilidad en la pigmentación de la retina tras la interrupción del tratamiento con retigabina. Actualmente se desconoce el pronóstico a largo plazo de estos hallazgos, pero algunas de las notificaciones se han asociado con alteración visual.

Además, se ha identificado otra forma de anomalía macular con características de maculopatía viteliforme (ver sección 4.8), en la mayoría de los casos diagnosticados con la imagen de tomografía de coherencia óptica (TCO). El índice de progresión de la maculopatía viteliforme y su impacto en la función retiniana y macular y en la visión no están claros. Se han notificado anomalías en la visión (constricción del campo visual, pérdida de la sensibilidad central y reducción de la agudeza visual).

Se debe realizar, a todos los pacientes, una exploración oftalmológica exhaustiva al inicio del tratamiento y, posteriormente, al menos cada 6 meses mientras éste se mantenga, la cual debe incluir un análisis de agudeza visual, un examen con lámpara de hendidura, una fotografía del fondo del ojo dilatado y una imagen macular por TCO. Si se detectan cambios en la pigmentación de la retina, maculopatía viteliforme o cambios en la visión, solo se debe continuar el tratamiento con Trobalt después de haber llevado a cabo una re-evaluación cuidadosa del balance beneficio/riesgo. Si se continúa el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados de forma más estrecha.

Trastornos de la piel

En estudios clínicos de larga duración con retigabina se han notificado cambios en la pigmentación de la piel, los labios o las uñas (decoloración), en algunos casos pero no siempre unidos a cambios de los tejidos oculares (ver el párrafo anterior y la sección 4.8). En pacientes que desarrollen estos cambios, solo se debe continuar el tratamiento con Trobalt después de haber llevado a cabo una re-evaluación cuidadosa del balance beneficio/riesgo.

Retención urinaria

En estudios clínicos controlados con retigabina se han notificado retención urinaria, disuria y dubitación en la micción, generalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento (ver sección 4.8). Trobalt debe ser utilizado con precaución en pacientes con riesgo de presentar retención urinaria y se recomienda que los pacientes sean informados sobre el riesgo de padecer estos posibles efectos.

Intervalo QT

Un estudio de conducción cardíaca en sujetos sanos ha demostrado que el ajuste de dosis de retigabina hasta 1.200 mg/día produjo una prolongación del intervalo QT. Se observó un incremento medio del intervalo QT individual corregido (QTcI) de hasta 6,7 ms (siendo 12,6 ms el límite superior del intervalo de confianza del 95%, una cola) en las 3 horas siguientes a la administración de la dosis. Se debe tener precaución cuando se prescriba Trobalt junto con medicamentos que aumentan el intervalo QT y en pacientes con una prolongación del intervalo QT conocida, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia

ventricular, hipocaliemia o hipomagnesemia y en pacientes de 65 años de edad o mayores que inicien el tratamiento.

En estos pacientes se recomienda que se realice un electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con Trobalt y en aquellos pacientes con un intervalo QT >440 ms corregido, se repita el electrocardiograma al alcanzar la dosis de mantenimiento.

Trastornos psiquiátricos

En estudios clínicos controlados con retigabina se ha notificado estado confusional, trastornos psicóticos y alucinaciones (ver sección 4.8). Estos efectos se produjeron generalmente durante las primeras 8 semanas del tratamiento, y con frecuencia dieron lugar a la interrupción del tratamiento en los pacientes afectados. Se recomienda que se informe a los pacientes sobre el riesgo de padecer estos posibles efectos.

Riesgo de suicidio

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño incremento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para retigabina.

Por lo tanto, se debe monitorizar a aquellos pacientes que muestren signos de ideación y comportamiento suicida y considerar el tratamiento apropiado. Se debe avisar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que, en el caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida, consulten a un médico.

Personas de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

Los pacientes de edad avanzada pueden tener un riesgo mayor de padecer acontecimientos relacionados con el sistema nervioso central, retención urinaria y fibrilación auricular. Trobalt debe ser utilizado con precaución en esta población y se recomienda una reducción de la dosis de inicio y de mantenimiento (ver secciones 4.2 y 5.2).

Crisis por supresión de la medicación

Trobalt tiene que ser retirado de forma gradual para reducir el riesgo potencial de aparición de crisis “de rebote”. Se recomienda que la dosis de Trobalt se reduzca a lo largo de un periodo de 3 semanas, a menos que se requiera una interrupción inmediata debido a problemas de seguridad (ver sección 4.2).

Análisis de laboratorio

Se ha demostrado que retigabina interfiere en los análisis clínicos de laboratorio, tanto de la bilirrubina sérica como urinaria, lo que puede dar lugar a valores erróneamente elevados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

Otros medicamentos antiepilépticos

Datos *in vitro* indican un bajo potencial de interacción con otros medicamentos antiepilépticos (ver sección 5.2). La interacción potencial del fármaco fue por tanto evaluada en un análisis agrupado de todos

los datos de los estudios clínicos y aunque este análisis no se considera tan robusto como los estudios de interacción clínica individuales, los resultados apoyan los datos *in vitro*.

Sobre la base de estos datos agrupados, retigabina no causó efectos clínicamente significativos en la concentración plasmática mínima de los siguientes medicamentos antiepilépticos:

- carbamazepina, clobazam, clonazepam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, topiramato, valproato, zonisamida.

Además, sobre la base de estos datos agrupados, los siguientes medicamentos antiepilépticos no causaron efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de retigabina:

- lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, valproato.

Este análisis también indicó que no hay efectos clínicamente significativos de los fármacos inductores enzimáticos (fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) sobre el aclaramiento de retigabina.

No obstante, los datos en estado estacionario de un limitado número de pacientes en pequeños estudios en fase II indicaron que:

- la fenitoína puede reducir la exposición sistémica de retigabina en un 36%
- la carbamazepina puede reducir la exposición sistémica de retigabina en un 33%

Interacción con digoxina

Los datos de un estudio *in vitro* demostraron que el metabolito N-acetil de retigabina (MNAR) inhibe de manera dependiente de la concentración el transporte de digoxina mediado por la P-glicoproteína.

Basado en un estudio realizado en voluntarios sanos, las dosis terapéuticas de retigabina (600-1.200 mg/día) dieron lugar a un aumento menor en el AUC de digoxina (8-18%) tras una dosis oral única de digoxina. Este aumento no pareció ser dependiente de la dosis de retigabina y no se consideró clínicamente relevante. No hubo un cambio significativo en la C_{max} de la digoxina. No es necesario realizar un ajuste de dosis de digoxina.

Interacción con anestésicos

Trobalt puede prolongar la duración de la anestesia inducida por algunos anestésicos (por ejemplo tiopental sódico, ver sección 5.1).

Interacción con alcohol

La administración conjunta de etanol (1,0 g/Kg) con retigabina (200 mg) provocó un aumento de la visión borrosa en los voluntarios sanos. Se recomienda avisar a los pacientes sobre los posibles efectos en la visión si toman Trobalt con alcohol.

Anticonceptivos orales

Con dosis de retigabina de hasta 750 mg/día, retigabina no ha tenido un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del estrógeno (etinil estradiol) o progestágeno (noretindrona), componentes de los anticonceptivos orales. Además, la combinación de anticonceptivos orales a baja dosis no ha tenido un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de retigabina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgos relacionados con los medicamentos antiepilépticos en general

Las mujeres que estén en edad fértil deben obtener el consejo de un especialista. Cuando una mujer decida quedarse embarazada se debe evaluar la necesidad del tratamiento con medicamentos antiepilépticos. En mujeres que se encuentren en tratamiento para la epilepsia, la terapia con medicamentos antiepilépticos no se debe interrumpir de forma brusca, ya que esto podría dar lugar a la aparición de crisis intercurrentes, lo que podría ocasionar graves consecuencias para la madre y el feto.

El riesgo de malformaciones congénitas se ve incrementado de 2 a 3 veces en los recién nacidos de madres tratadas con medicamentos antiepilépticos, en comparación con la incidencia esperada en la población general de aproximadamente un 3%. Los defectos notificados de forma más frecuente son hendidura labial, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. La terapia con múltiples medicamentos antiepilépticos se ha asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que con el uso de medicamentos antiepilépticos en monoterapia, por lo que esta última debe ser utilizada siempre que sea posible.

Riesgos relacionados con Trobalt

No hay datos suficientes sobre el uso de retigabina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva porque los niveles plasmáticos obtenidos en estos estudios fueron menores a los alcanzados en los seres humanos a las dosis recomendadas (ver sección 5.3). En un estudio de desarrollo en la rata, en el que sus madres fueron tratadas con retigabina durante el embarazo, hubo un retraso en el desarrollo de la respuesta de sobresalto por estímulo auditivo de las crías (ver sección 5.3). El significado clínico de este hallazgo no se conoce.

No se recomienda el uso de Trobalt durante el embarazo ni en las mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se conoce si retigabina se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado que retigabina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se debe tomar la decisión de continuar/discontinuar la lactancia o continuar/discontinuar la terapia con Trobalt teniendo en cuenta el beneficio de dar de mamar al niño y el beneficio del tratamiento con Trobalt para la madre.

Fertilidad

En los estudios en animales no hubo efectos relacionados con el tratamiento con retigabina sobre la fertilidad. No obstante, los niveles plasmáticos alcanzados en estos estudios fueron menores que aquellos alcanzados en los seres humanos a las dosis recomendadas (ver sección 5.3).

Los efectos de retigabina sobre la fertilidad humana no se han establecido.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En estudios clínicos controlados, particularmente durante el ajuste de la dosis, se notificaron reacciones adversas como mareo, somnolencia, diplopía y visión borrosa (ver sección 4.8). Se recomienda informar a los pacientes sobre los riesgos de estas reacciones adversas al inicio del tratamiento y en cada paso del ajuste de dosis, y recomendarles no conducir o utilizar máquinas hasta que hayan comprobado cómo les afecta Trobalt.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos agrupados de seguridad de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo, indican que las reacciones adversas fueron generalmente de intensidad leve a moderada, y que éstas fueron notificadas con mayor frecuencia durante las primeras 8 semanas del tratamiento. Se observó una aparente relación dosis-respuesta para mareo, somnolencia, estado confusional, afasia, coordinación anormal, temblor, alteración del equilibrio, alteración de memoria, alteración de la marcha, visión borrosa y estreñimiento.

Las reacciones adversas, que fueron notificadas con mayor frecuencia, y que llevaron a la interrupción del tratamiento, fueron mareo, somnolencia, fatiga y estado confusional.

Tabla de reacciones adversas

Se ha utilizado el criterio siguiente para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras:	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras:	$< 1/10.000$

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Medicamento con autorización anulada

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de peso Aumento de apetito	
Trastornos psiquiátricos		Estado confusional Psicosis Alucinaciones Desorientación Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Somnolencia	Amnesia Afasia Coordinación anormal Vértigo Parestesias Temblor Alteración del equilibrio Alteración de memoria Disfasia Disartria Alteración de la atención Alteración de la marcha Mioclonías	Hipocinesia
Trastornos oculares	Se han observado cambios en la pigmentación de los tejidos oculares (decoloración), incluyendo la retina, tras varios años de tratamiento. Algunas de estas notificaciones se han asociado con alteración visual.	Diplopía Visión borrosa Maculopatía viteliforme adquirida	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Estreñimiento Dispepsia Sequedad de boca	Disfagia
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las pruebas de función hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Se ha observado decoloración azul-grisácea de las uñas,		Erupción cutánea Hiperhidrosis

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	labios y/o piel, generalmente a dosis elevadas y tras varios años de tratamiento.		
Trastornos renales y urinarios		Disuria Dubitación en la micción Hematuria Cromaturia	Retención urinaria Nefrolitiasis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Astenia Malestar general Edema periférico	

Descripción de algunas reacciones adversas

Las reacciones adversas relacionadas con la disfunción de la micción, incluyendo retención urinaria, fueron notificadas en el 5% de los pacientes tratados con retigabina en el conjunto de datos agrupados de seguridad (ver sección 4.4). La mayoría de los acontecimientos adversos ocurrieron durante las primeras 8 semanas de tratamiento, y no hubo una relación dosis-respuesta aparente.

En el conjunto de datos agrupados de los pacientes tratados con retigabina, se notificó estado confusional en el 9% de los pacientes, alucinaciones en el 2% de los pacientes y psicosis en el 1% de los pacientes (ver sección 4.4). La mayoría de los efectos adversos ocurrió durante las primeras 8 semanas de tratamiento, y solo en el estado confusional hubo una relación dosis-respuesta aparente.

Los datos de los efectos adversos de los sujetos incluidos en ensayos clínicos mostraron una tasa de eventos de decoloración de las uñas, labios, piel y/o mucosas por paciente-año de exposición del 3,6%. Las incidencias acumuladas de un evento en el 1^{er}, 2^o, 3^{er}, 4^o y 5^o año de exposición son aproximadamente de un 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% y 16,7% respectivamente.

Aproximadamente en el 30-40% de los sujetos incluidos en ensayos clínicos que estaban siendo tratados con retigabina y se sometieron a una exploración oftalmológica y/o de la piel se observó decoloración de las uñas, labios, piel y/o mucosas o pigmentación ocular no retinal, y en aproximadamente el 15-30% de los sujetos incluidos en ensayos clínicos que estaban siendo tratados con retigabina y se sometieron a una exploración oftalmológica se observó pigmentación retiniana. Además, se han identificado casos de maculopatía del tipo viteliforme adquirida tanto en estudios clínicos como en notificaciones espontáneas.

Datos en pacientes de edad avanzada indican que pueden experimentar con una mayor probabilidad ciertos acontecimientos relacionados con el sistema nervioso central, incluyendo somnolencia, amnesia, coordinación anormal, vértigo, temblor, alteración del equilibrio, alteración de la memoria y alteración de la marcha.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

Hay experiencia limitada sobre la sobredosis con retigabina.

Sobredosis de retigabina de más de 2.500 mg/día fueron notificadas durante los estudios clínicos. Además de las reacciones adversas observadas a dosis terapéuticas, los síntomas de la sobredosis con retigabina incluyen agitación, comportamiento agresivo e irritabilidad. No se notificaron secuelas.

En un estudio con voluntarios, se produjo arritmia cardíaca (parada cardíaca/asistolia o taquicardia ventricular) en dos sujetos en las 3 horas siguientes de recibir una dosis única de 900 mg de retigabina. Las arritmias se resolvieron espontáneamente, y ambos voluntarios se recuperaron sin secuelas.

Manejo

En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente reciba un tratamiento sintomático adecuado según esté clínicamente indicado, incluyendo monitorización electrocardiográfica (ECG). Se deben seguir las recomendaciones adicionales del Centro Nacional de Toxicología, si estuvieran disponibles.

Se ha demostrado que la hemodiálisis reduce en aproximadamente un 50% las concentraciones plasmáticas de retigabina y MNAR.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX21

Mecanismo de acción

Los canales de potasio son un tipo de canal iónico regulado por voltaje que se encuentran en las neuronas y son importantes mediadores de la actividad neuronal. Los estudios *in vitro* indican que retigabina actúa fundamentalmente mediante la apertura de los canales neuronales de potasio (KCNQ2 [Kv7.2] y KCNQ3 [Kv7.3]). Esto estabiliza el potencial de membrana en reposo y controla la excitabilidad eléctrica subliminal en las neuronas, de este modo se previene la aparición de descargas de potenciales de acción epileptogénicos. Las mutaciones en los canales KCNQ son la causa de varios trastornos hereditarios en el ser humano, incluyendo epilepsia (KCNQ2 y 3). El mecanismo de acción de retigabina sobre los canales de potasio ha sido bien documentado; sin embargo todavía no se han identificado completamente otros mecanismos mediante los cuales retigabina pudiera ejercer su efecto antiepiléptico.

En una gama de modelos de crisis epilépticas, retigabina aumentó el umbral de inducción de crisis epilépticas producidas por electrochoque máximo, pentilentetrazol, picrotoxina y N-metil-D-aspartato (NMDA). En modelos de estimulación eléctrica repetida (“*kindling*”), retigabina también demostró propiedades inhibitorias, por ejemplo, en el estado de estimulación completa y en algunos casos durante el desarrollo de la estimulación repetida. Además, retigabina fue efectiva en la prevención de las crisis en el status epilepticus en roedores con lesiones epileptógenas inducidas por cobalto, y en inhibir las crisis

tónicas extensoras en ratones genéticamente susceptibles. La relevancia de estos modelos para la epilepsia del ser humano es, no obstante, desconocida.

Efectos farmacodinámicos

En la rata, retigabina aumentó el tiempo de sueño inducido por tiopental sódico de 4 a 53 minutos aproximadamente, y el tiempo de sueño inducido por propofol de 8 a 12 minutos aproximadamente. No hubo efecto sobre el tiempo de sueño inducido por halotano o metohexital sódico. Retigabina puede aumentar la duración de la anestesia inducida por algunos anestésicos (por ejemplo tiopental sódico).

Eficacia clínica de la terapia complementaria de retigabina en crisis parciales

Tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo han sido realizados en un total de 1.239 pacientes adultos para evaluar la eficacia de retigabina como terapia complementaria de crisis parciales, con o sin generalización secundaria. Todos los pacientes incluidos tenían que haber experimentado crisis epilépticas que no hubieran sido controladas adecuadamente con 1-3 medicamentos antiepilépticos concomitantes; y más del 75% de todos los pacientes estaban tomando ≥ 2 medicamentos antiepilépticos en terapia combinada. En todos los estudios, los pacientes tenían un promedio de duración de la epilepsia de 22 años y la mediana de la frecuencia basal de crisis oscilaba entre 8 y 12 cada 28 días. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o 600 mg/día, 900 mg/día o 1.200 mg/día de retigabina (ver Tabla 1). Durante un periodo inicial de 8 semanas, los pacientes tenían que experimentar ≥ 4 crisis parciales en 28 días. Los pacientes no podían estar libres de crisis durante ≥ 21 días. La duración de la fase de mantenimiento fue de 8 a 12 semanas.

Las variables primarias de eficacia fueron:

- cambio porcentual en la frecuencia total de crisis parciales durante 28 días desde la situación basal a la fase doble ciego (fases combinadas de ajuste de dosis y mantenimiento), en los tres estudios.
- la proporción de respuesta (definida como el porcentaje de pacientes con una reducción $\geq 50\%$ de la frecuencia total de crisis parciales durante 28 días) desde la situación basal a la fase de mantenimiento (sólo en los estudios 301 y 302).

Retigabina fue efectiva en el tratamiento complementario de adultos con crisis parciales en los tres estudios clínicos (Tabla 1). Retigabina a dosis de 600 mg/día (un estudio), 900 mg/día (dos estudios) y 1.200 mg/día (dos estudios) fue estadísticamente superior de forma significativa a placebo.

Los estudios no fueron diseñados para evaluar combinaciones específicas de medicamentos antiepilépticos. Por consiguiente, la eficacia y la seguridad de retigabina no se han determinado de modo concluyente cuando se administra concomitantemente con otros medicamentos antiepilépticos, que fueron usados de forma menos frecuente como tratamiento de base en los estudios clínicos, incluyendo levetiracetam.

Tabla 1. Resumen de los cambios porcentuales de la frecuencia total de crisis durante 28 días y proporción de respuesta

Estudio (n=población en la fase doble ciego; n=población en la fase de mantenimiento)	Placebo	Retigabina		
		600 mg/día	900 mg/día	1.200 mg/día
Estudio 205 (n=396; n=303)				
% de cambio en la frecuencia total de crisis parciales (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Proporción de respuesta (variable secundaria)	26%	28%	41%	41%*
Estudio 301 (n=305; n=256)				
% de cambio en la frecuencia total de crisis parciales (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Proporción de respuesta	23%	~	~	56%*
Estudio 302 (n=538; n=471)				
% de cambio en la frecuencia total de crisis parciales (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Proporción de respuesta	19%	39%*	47%*	~

* Estadísticamente significativo, $p \leq 0,05$

~ Dosis no estudiada

En tres estudios de extensión, abiertos, controlados con placebo, se mantuvo la eficacia durante un periodo de evaluación de por lo menos 12 meses (365 pacientes).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Trobalt en pacientes pediátricos de entre 0 y 2 años con Síndrome de Lennox Gastaut (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Trobalt en pacientes pediátricos de entre 2 y menos de 18 años con Síndrome de Lennox Gastaut, y en pacientes pediátricos de entre 0 y menos de 18 años con crisis parciales (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de dosis orales únicas y múltiples, retigabina se absorbe rápidamente con valores de la mediana de t_{max} entre 0,5 y 2 horas generalmente. La biodisponibilidad oral absoluta de retigabina en comparación con una dosis intravenosa es de aproximadamente el 60%.

La administración de retigabina con una comida de alto contenido en grasas no produjo cambios en la cuantía global de retigabina absorbida, pero la comida redujo la variabilidad de la C_{max} (23%) entre los sujetos en comparación con su administración en ayunas (41%), y dio lugar a un aumento de la C_{max} (38%). El efecto de la comida en la C_{max} , bajo condiciones clínicas normales, no se considera que sea de relevancia clínica. Por lo tanto, Trobalt puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

Retigabina se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 80% en el rango de concentraciones de 0,1 a 2 µg/ml. El volumen de distribución en estado estacionario de retigabina es de 2 a 3 l/kg tras su administración intravenosa.

Biotransformación

Retigabina se metaboliza ampliamente en el ser humano. Una fracción importante de la dosis de retigabina se convierte en compuestos N-glucurónidos inactivos. Retigabina también se metaboliza a un metabolito N-acetil (MNAR) que posteriormente se glucuronida. MNAR tiene actividad antiepiléptica, aunque es menos potente que retigabina en modelos animales de crisis epilépticas.

No hay evidencia de metabolismo oxidativo hepático de retigabina o de MNAR por las enzimas del citocromo P450. Por lo tanto, es poco probable que la administración conjunta con compuestos inhibidores o inductores de las enzimas del citocromo P450, afecte a la farmacocinética de retigabina o de MNAR.

Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos muestran que retigabina tiene un potencial pequeño o nulo para inhibir las isoenzimas principales del citocromo P450 (incluyendo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5). Además, retigabina y MNAR no indujeron CYP1A2 o CYP3A4/5 en los hepatocitos humanos primarios. Por lo tanto, es poco probable que retigabina afecte a la farmacocinética de los sustratos de las principales isoenzimas del citocromo P450 a través de mecanismos de inhibición o inducción.

Eliminación

La eliminación de retigabina se produce mediante una combinación de metabolismo hepático y excreción renal. Aproximadamente el 84% de la dosis total se recupera en la orina, en forma de metabolito N-acetil (18%), derivados N-glucurónidos del principio activo original y del metabolito N-acetil (24%), o del principio activo original (36%). Solo se excreta en las heces el 14% de retigabina. La semivida de eliminación plasmática de retigabina es de aproximadamente 6 a 10 horas. El aclaramiento plasmático total de retigabina tras la administración de una dosis intravenosa es normalmente de 0,4 a 0,6 l/h/kg.

Linealidad

La farmacocinética de retigabina es fundamentalmente lineal en el rango de dosis únicas de 25 a 600 mg en voluntarios sanos y de hasta 1.200 mg diarios en pacientes con epilepsia, sin acumulación inesperada tras su administración repetida.

Grupos de pacientes especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio de dosis única, el área bajo la curva (AUC) de retigabina aumentó aproximadamente en un 30% en voluntarios con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) y en aproximadamente un 100% en voluntarios con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min), en comparación con voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave se recomienda el ajuste de la dosis de Trobalt, no siendo necesario el ajuste de dosis de Trobalt en pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 4.2).

En un estudio de dosis única en voluntarios sanos y en sujetos con enfermedad renal terminal, el AUC de retigabina aumentó en aproximadamente un 100% en sujetos con enfermedad renal terminal en comparación con voluntarios sanos.

En un segundo estudio a dosis única en sujetos con enfermedad renal terminal que recibían hemodiálisis crónica (n=8), cuando se inició la diálisis aproximadamente 4 horas después de la administración de la dosis única de retigabina (100 mg) se produjo una reducción de la mediana de las concentraciones plasmáticas de retigabina de un 52% desde el inicio al final de la diálisis. El porcentaje de disminución de la concentración plasmática durante la diálisis osciló entre el 34% y el 60%, excepto para un sujeto que tuvo una reducción del 17%.

Pacientes con insuficiencia hepática

En un estudio de dosis única, no hubo efectos clínicos significativos en el AUC de retigabina en voluntarios con insuficiencia hepática leve (clasificación Child-Pugh entre 5 y 6). El AUC de retigabina aumentó aproximadamente en un 50% en voluntarios con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh entre 7 y 9) y aproximadamente un 100% en voluntarios con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh >9), en comparación con voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave se recomienda el ajuste de la dosis de Trobalt (ver sección 4.2).

Peso corporal

En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento de retigabina aumentó conforme a una mayor superficie corporal. Sin embargo, este aumento no se considera clínicamente significativo, y como el ajuste de la dosis de retigabina se realiza en función de la tolerabilidad y respuesta individual de cada paciente, no se requieren ajustes de dosis sobre la base del peso corporal.

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

En un estudio de dosis única, retigabina se eliminó más despacio en voluntarios sanos de edad avanzada (entre 66 y 82 años) en comparación con voluntarios adultos jóvenes sanos, dando lugar a una mayor AUC (aproximadamente de 40 a 50%) y a una semivida de eliminación más prolongada (30%) (ver sección 4.2).

Sexo

El resultado de un estudio de dosis única muestra que, en voluntarios adultos jóvenes y sanos, la C_{max} de retigabina fue aproximadamente un 65% mayor en mujeres que en hombres, y en voluntarios sanos de edad avanzada (de 66 a 82 años de edad) la C_{max} de retigabina fue aproximadamente un 75% mayor en mujeres en comparación con los hombres. Cuando la C_{max} se ajusta por peso, los valores son aproximadamente un 30% mayores en mujeres jóvenes que en hombres y un 40% mayores en mujeres de edad avanzada en comparación con los hombres. Sin embargo, no hay una diferencia entre sexos aparente en el aclaramiento ajustado por peso, y como el ajuste de la dosis de retigabina se realiza en función de la tolerabilidad y respuesta individual de cada paciente, no se requieren ajustes de dosis en función del sexo del paciente.

Raza

Un análisis *post hoc* de datos procedentes de múltiples estudios con voluntarios sanos demostró una reducción del 20% en el aclaramiento de retigabina en voluntarios sanos negros en comparación con voluntarios sanos caucásicos. Sin embargo, este efecto no se considera clínicamente significativo, y por lo tanto no se recomienda un ajuste de dosis de Trobalt.

Población pediátrica

La farmacocinética de retigabina en niños menores de 12 años de edad no se ha investigado.

Un estudio abierto de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética a dosis múltiples, realizado en cinco sujetos entre 12 años y menos de 18 años de edad con crisis parciales, determinó que la farmacocinética de retigabina en adolescentes fue consistente con la farmacocinética de retigabina en adultos. Sin embargo, la eficacia y la seguridad de retigabina no han sido determinadas en adolescentes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad con dosis repetidas, la dosis máxima estuvo limitada por los efectos farmacológicos exagerados de retigabina (incluyendo ataxia, hipocinesia y temblor). A niveles donde no se observaron efectos, la exposición animal en estos estudios fue generalmente menor a la alcanzada en los seres humanos a las dosis clínicas recomendadas.

En estudios en el perro, se observó dilatación de la vesícula biliar, pero no hubo evidencia de colestasis u otros signos de disfunción de la vesícula biliar, y el volumen de bilis expulsado se mantuvo sin cambios. La dilatación de la vesícula biliar en perros dio lugar a una compresión localizada del hígado. No se observaron signos clínicos de alteración de la vesícula biliar.

Los datos no clínicos basados en estudios de genotoxicidad o potencial carcinogénico no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

Toxicidad para la reproducción

Retigabina no tiene efectos sobre la fertilidad o sobre la función reproductora general.

En la rata, retigabina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta produciendo una concentración tisular similar en la madre y en el feto.

No hubo evidencia de teratogenicidad tras la administración de retigabina en hembras preñadas durante el periodo de organogénesis. En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal en la rata, retigabina fue asociada con un aumento de mortalidad perinatal tras su administración durante el embarazo. Además, hubo un retraso en el desarrollo de la respuesta de sobresalto por estímulo auditivo. Estos hallazgos ocurrieron con niveles de exposición menores que aquellos obtenidos con las dosis clínicas recomendadas y fueron acompañadas de toxicidad materna (incluyendo ataxia, hipocinesia, temblor y aumento de peso reducido). La toxicidad materna interfirió con la administración de dosis altas a las madres y, en consecuencia, se deducen los márgenes de seguridad con respecto al tratamiento en seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Croscarmelosa sódica
Hipromelosa
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina.

Película de recubrimiento

Comprimidos de 400 mg:

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Laca de aluminio índigo carmín (E132)
Carmín (E120)
Lecitina de soja
Goma xantana.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

400 mg comprimidos:

Blísteres opacos PVC-PVDC-aluminio. El envase contiene 84 comprimidos recubiertos, envases múltiples que contienen 168 (2 x 84) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 Marzo 2011

Fecha de la última renovación: 14 Enero 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Glaxo Wellcome S.A.

Avda Extremadura, 3

Aranda de Duero

09400 Burgos

España

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

Antes del lanzamiento en cada uno de los Estados Miembros, y también después de modificar los elementos clave del material educativo, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar los materiales educativos finales con la Autoridad Nacional Competente.

El TAC debe asegurarse que, en el lanzamiento y después del lanzamiento, neurólogos, oftalmólogos y otros profesionales sanitarios (de acuerdo a los requerimientos nacionales) dispongan de un paquete de información para médicos con los siguientes elementos:

- La Ficha Técnica

- Una guía médica para la prescripción. Cuando sea aplicable, se debe incluir una carta resaltando los principales cambios como parte del material informativo. La guía médica debe incluir los siguientes mensajes clave:
 - La necesidad de informar al paciente que Trobalt puede causar o potenciar síntomas de retención urinaria/dubitación en la micción
 - La necesidad de informar a los pacientes sobre los efectos adversos relacionados con la prolongación del intervalo QT
 - Precaución cuando se utiliza Trobalt en pacientes con enfermedad cardíaca o aquellos que toman medicamentos concomitantemente que causan prolongación del intervalo QT
 - La necesidad de informar a los pacientes de que Trobalt puede causar estado confusional, alucinaciones y trastornos psicóticos y la necesidad de cumplir con el ajuste de dosis para minimizar estos riesgos
 - La necesidad de informar a los pacientes de que Trobalt puede causar cambios en la pigmentación de los tejidos oculares, incluyendo la retina, y también en la piel, los labios y/o las uñas, además de una forma diferente de anomalía macular con características de maculopatía viteliforme
 - La necesidad de realizar una exploración oftalmológica exhaustiva que incluye un análisis de agudeza visual, un examen con lámpara de hendidura, una fotografía del fondo del ojo dilatado y una imagen macular por tomografía de coherencia óptica (TCO) al inicio del tratamiento y, posteriormente, al menos cada 6 meses mientras éste se mantenga. Si se detectan cambios en la pigmentación de la retina, maculopatía viteliforme o cambios en la visión, solo se debe continuar el tratamiento con Trobalt tras una reevaluación cuidadosa del balance beneficio/riesgo. Si se continúa el tratamiento, los pacientes se deben monitorizar más estrechamente.

Medicamento con autorización limitada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 50 mg comprimidos recubiertos con película
retigabina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de retigabina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

21 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

trobalt 50 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 50 mg comprimidos recubiertos con película
retigabina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 100 mg comprimidos recubiertos con película
retigabina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de retigabina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

21 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

trobalt 100 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 100 mg comprimidos recubiertos con película
retigabina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 200 mg comprimidos recubiertos con película
retigabina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de retigabina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

84 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/681/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

trobalt 200 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 200 mg comprimidos recubiertos con película
retigabina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 300 mg comprimidos recubiertos con película
retigabina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de retigabina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

84 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/681/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

trobalt 300 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 300 mg comprimidos recubiertos con película
retigabina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 400 mg comprimidos recubiertos con película
retigabina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 400 mg de retigabina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

84 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/681/011

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

trobalt 400 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 400 mg comprimidos recubiertos con película
retigabina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETADO EXTERIOR (CON BLUE BOX- SOLO EN EL ENVASE MÚLTIPLE)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 200 mg comprimidos recubiertos con película
retigabina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de retigabina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 168 comprimidos recubiertos con película (dos envases de 84 comprimidos)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO

UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/681/008

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETADO EXTERIOR (CON BLUE BOX- SOLO EN EL ENVASE MÚLTIPLE)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 300 mg comprimidos recubiertos con película
retigabina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de retigabina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 168 comprimidos recubiertos con película (dos envases de 84 comprimidos)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/681/010

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETADO EXTERIOR (CON BLUE BOX- SOLO EN EL ENVASE MÚLTIPLE)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 400 mg comprimidos recubiertos con película
retigabina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 400 mg de retigabina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 168 comprimidos recubiertos con película (dos envases de 84 comprimidos)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/681/012

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN INTERMEDIO (SIN BLUE BOX- SOLO EN ENVASE MÚLTIPLE)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 200 mg comprimidos recubiertos con película
retigabina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de retigabina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

84 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple, no vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/681/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

trobalt 200 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN INTERMEDIO (SIN BLUE BOX- SOLO EN ENVASE MÚLTIPLE)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 300 mg comprimidos recubiertos con película
retigabina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de retigabina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

84 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple, no vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/681/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

trobalt 300 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN INTERMEDIO (SIN BLUE BOX- SOLO EN ENVASE MÚLTIPLE)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trobalt 400 mg comprimidos recubiertos con película
retigabina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 400 mg de retigabina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

84 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple, no vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/681/012

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

trobalt 400 mg

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

Trobalt 50 mg comprimidos recubiertos con película
Trobalt 100 mg comprimidos recubiertos con película
Trobalt 200 mg comprimidos recubiertos con película
Trobalt 300 mg comprimidos recubiertos con película
Trobalt 400 mg comprimidos recubiertos con película
Retigabina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Trobalt y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Trobalt
3. Cómo tomar Trobalt
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Trobalt
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Trobalt y para qué se utiliza

Trobalt contiene retigabina como principio activo. Trobalt pertenece a un grupo de medicamentos denominados *antiepilépticos*. Funciona evitando la sobreactividad del cerebro que causa las crisis epilépticas (también llamados ataques epilépticos).

Trobalt se utiliza para tratar las crisis que afectan a una parte del cerebro (crisis parciales), las cuales pueden o no extenderse hacia áreas más extensas en ambos hemisferios del cerebro (generalización secundaria). Se utiliza junto con otros medicamentos antiepilépticos para el tratamiento de adultos que continúan experimentando crisis y cuando otras combinaciones de medicamentos antiepilépticos no han funcionado bien.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Trobalt

No tome Trobalt

- si es alérgico a la retigabina o a cualquiera de los demás componentes de Trobalt (listados en el apartado 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Trobalt:

- si tiene 65 años o más
 - si tiene problemas de hígado o de riñón.
- Informe a su médico si cree que esto puede sucederle. El médico puede decidir darle una dosis reducida.

Atención a los síntomas graves

Trobalt puede causar efectos adversos graves, incluyendo incapacidad para orinar (*retención urinaria*) y problemas de salud mental. Debe prestar atención a ciertos síntomas mientras esté tomando Trobalt, para reducir el riesgo de cualquier problema. Vea en el apartado 4 “Atención a los síntomas graves”.

Decoloración de la piel, las uñas, los labios y los ojos, y trastornos del ojo causados por cambios en el centro de la retina (maculopatía)

Se ha observado decoloración de zonas del ojo, incluyendo la retina (situada en la parte posterior del interior del ojo) en personas que han tomado Trobalt durante varios años (ver sección 4). Se han observado trastornos del ojo causados por cambios en el centro de la retina (maculopatía) en personas que han tomado Trobalt (ver sección 4).

Su médico le recomendará que se realice una exploración ocular antes de iniciar el tratamiento. La exploración ocular debe repetirse al menos cada seis meses mientras tome Trobalt. El tratamiento se suspenderá en el caso de encontrar cualquier problema, a menos que otros tratamientos adecuados no estén disponibles. Si continúa el tratamiento con Trobalt, su médico le controlará más estrechamente.

Informe a su médico si experimenta cualquier cambio en la visión mientras esté tomando Trobalt.

También se ha observado decoloración azul-grisácea de la piel, los labios o las uñas en personas que han tomado Trobalt durante varios años (ver sección 4). Esto puede ocurrir algunas veces unido a decoloración de zonas del ojo. Informe a su médico si nota estos cambios durante el tratamiento con Trobalt. Su médico le comunicará si debe continuar el tratamiento con Trobalt.

Enfermedades del corazón

Trobalt puede afectar al ritmo cardíaco. Es más probable que esto le afecte:

- si está tomando otros medicamentos
- si tiene problemas de corazón
- si tiene niveles bajos de potasio (*hipocaliemia*) o niveles bajos de magnesio (*hipomagnesemia*) en sangre
- si tiene 65 años o más.

Informe a su médico si cree que esto puede sucederle, o si nota cualquier cambio inusual en su ritmo cardíaco (como latidos muy rápidos o muy lentos). Puede que necesite realizarse chequeos médicos adicionales (incluso un electrocardiograma [ECG], que es una prueba que registra la actividad eléctrica de su corazón) mientras esté tomando Trobalt.

Pensamientos relativos a causarse daño a uno mismo o de suicidio

Un pequeño número de personas tratadas con medicamentos antiepilépticos, como Trobalt, han experimentado pensamientos relativos a causarse daño a uno mismo o suicidarse. Si en cualquier momento tiene este tipo de pensamientos,

Contacte inmediatamente con su médico.

Si necesita realizarse un análisis de sangre u orina

Trobalt puede afectar a los resultados de algunos análisis. Si necesita realizarse un análisis de sangre u orina:

Informe a la persona que le ha mandado hacerse el análisis de que está tomando Trobalt.

Niños y adolescentes

Trobalt no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años. La seguridad y la eficacia en este grupo de edad es desconocida por ahora.

Toma de Trobalt con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Trobalt puede afectar a algunos anestésicos (por ejemplo, tiopental sódico). Si va a ser sometido a una operación con anestesia general:

Informe a su médico con antelación de que está tomando Trobalt.

Toma de Trobalt con alcohol

Si bebe alcohol durante el tratamiento con Trobalt puede causarle visión borrosa. Tenga especial cuidado hasta que sepa cómo Trobalt y el alcohol pueden afectarle.

Embarazo y lactancia

No hay información sobre la seguridad de Trobalt en mujeres embarazadas. Por lo tanto, Trobalt no está recomendado durante el embarazo. Debe utilizar un método anticonceptivo seguro para evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con Trobalt.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No interrumpa el tratamiento sin hablarlo con su médico. Su médico valorará el beneficio del tratamiento con Trobalt durante el embarazo frente a cualquier riesgo para su bebé.

Se desconoce si el principio activo de Trobalt pasa a la leche materna.

Pregunte a su médico si puede dar el pecho durante el tratamiento con Trobalt. Su médico valorará los beneficios que le aporta tomar Trobalt durante la lactancia frente a cualquier riesgo para su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Trobalt puede hacerle sentir mareado o somnoliento y provocarle visión doble o borrosa.

No conduzca ni utilice máquinas hasta que sepa cómo puede afectarle Trobalt.

Debe informar a su médico de cómo afecta su epilepsia a la conducción y uso de máquinas.

3. Cómo tomar Trobalt

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto tomar

La dosis máxima de inicio del tratamiento con Trobalt es de 100 mg, administrado 3 veces al día (un total de 300 mg al día). Su médico puede que le ajuste gradualmente la dosis durante unas cuantas semanas para que sus ataques epilépticos estén mejor controlados y para que los efectos adversos sean los mínimos. La dosis máxima es de 400 mg administrada tres veces al día (un total de 1.200 mg al día). Si tiene más de 65 años, por lo general le darán una dosis de inicio del tratamiento reducida y su médico le puede limitar la dosis máxima a 900 mg al día.

Si tiene problemas de hígado o de riñón, su médico puede darle una dosis reducida de Trobalt.

No tome más comprimidos de Trobalt de los que su médico le haya recomendado.

Pueden ser necesarias varias semanas para determinar la dosis de Trobalt adecuada para usted.

Cómo tomarlo

Trobalt se toma por vía oral. Trague los comprimidos enteros. No mastique, machaque o rompa los comprimidos. Puede tomar Trobalt con o sin alimentos.

Si toma más Trobalt del que debe

Si toma demasiados comprimidos de Trobalt, es más probable que tenga efectos adversos o cualquiera de estos síntomas:

- agitación, agresividad o irritabilidad
- efectos sobre el ritmo cardíaco.

Contacte con su médico o farmacéutico si ha tomado más Trobalt del prescrito por su médico. Si es posible, muéstreles el envase del medicamento.

Si olvidó tomar Trobalt

Si olvida tomar alguna dosis, tome una dosis tan pronto como se acuerde. Deje pasar al menos 3 horas antes de tomar su próxima dosis.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si no está seguro de lo que hacer, pregunte a su médico o farmacéutico.

No suspenda el tratamiento con Trobalt sin consultarlo con su médico

Tome Trobalt durante el tiempo que le recomiende su médico. No suspenda el tratamiento a menos que su médico se lo indique.

Si interrumpe el tratamiento con Trobalt

Si interrumpe de repente el tratamiento con Trobalt, puede que los ataques epilépticos reaparezcan o empeoren. No reduzca su dosis a menos que su médico se lo indique. Para interrumpir el tratamiento con Trobalt, es importante que la dosis se reduzca gradualmente, durante al menos 3 semanas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Trobalt puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Atención a los síntomas graves

Decoloración de zonas del ojo, incluyendo la retina (situada en la parte posterior del interior del ojo): esto es muy frecuente en personas que han tomado Trobalt durante varios años.

Alteración de los ojos causados por cambios en el centro de la retina (maculopatía): esto puede ser frecuente en personas que toman Trobalt. Puede darse cuenta de que su visión central es borrosa y tener problemas para leer o reconocer las caras. Inicialmente, estos cambios pueden no afectar a su visión, pero con el tiempo puede empeorar.

En algunos casos, los cambios en la pigmentación de los ojos puede mejorar después de interrumpir el tratamiento con Trobalt.

Su médico debe recomendarle que se realice una exploración ocular antes de iniciar el tratamiento. La exploración ocular debe repetirse al menos cada seis meses mientras tome Trobalt. El tratamiento se suspenderá en el caso de encontrar cualquier problema, a menos que otros tratamientos adecuados no estén disponibles. Si continúa el tratamiento con Trobalt, su médico le controlará más estrechamente.

Decoloración azul-grisácea de la piel, los labios o las uñas: esto es muy frecuente en personas que han tomado Trobalt durante varios años. Esto puede ocurrir algunas veces unido a decoloración de zonas del ojo. Su médico le comunicará si debe continuar el tratamiento con Trobalt.

Problemas para orinar

Estos síntomas son frecuentes en personas que toman Trobalt y pueden dar lugar a que estas personas no puedan orinar. Es más probable que estos síntomas ocurran durante los primeros meses del tratamiento con Trobalt. Entre estos síntomas se incluyen:

- dolor al orinar (*disuria*)
 - dificultad para empezar a orinar (*dubitación en la micción*)
 - incapacidad para orinar (*retención urinaria*).
- Informe inmediatamente a su médico si presenta alguno de estos síntomas.

Problemas de salud mental

Estos problemas son frecuentes en personas que toman Trobalt y es más probable que ocurran durante los primeros meses de tratamiento. Entre los síntomas se incluyen:

- confusión
 - alteraciones psicóticas (problemas de salud mental graves)
 - alucinaciones (ver u oír cosas que no existen).
- Si presenta alguno de estos síntomas, informe a su médico tan pronto como sea posible. Su médico puede decidir que Trobalt no es adecuado para usted.

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- mareo
- somnolencia
- falta de energía.

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- sangre en orina, coloración anormal de la orina
- sentirse desorientado, ansiedad
- problemas de memoria (*amnesia*)
- dificultades para leer, escribir o expresarse, o dificultades para comprender las palabras
- problemas de atención
- falta de coordinación, sensación de dar vueltas (*vértigo*), problemas de equilibrio, dificultad para caminar
- temblores, sacudidas repentinas de los músculos (*mioclonías*)
- hormigueo o entumecimiento de manos o pies
- visión doble o visión borrosa
- estreñimiento, náuseas, indigestión, sequedad de boca
- aumento de peso, aumento de apetito
- hinchazón de piernas y pies
- sensación de debilidad o malestar general
- cambios en la función hepática, que aparecerán en los análisis de sangre.

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- movimientos musculares lentos o reducidos
- dificultad para tragar

- erupción cutánea
- sudoración excesiva
- piedras en el riñón.

Personas de edad avanzada

Si tiene 65 años o más, usted puede tener más probabilidad que un adulto joven de tener los siguientes síntomas:

- somnolencia
- problemas de memoria
- problemas de equilibrio, falta de coordinación, sensación de dar vueltas (*vértigo*), dificultad para caminar
- temblores.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Trobalt

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Trobalt

El principio activo es retigabina. Cada comprimido contiene 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg o 400 mg de retigabina.

Los demás componentes son: croscarmelosa sódica, hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), talco (E553b), lecitina de soja y goma xantana.

Los comprimidos de 50 mg y 400 mg también contienen laca de aluminio índigo carmín (E132) y carmín (E120).

Los comprimidos de 100 mg y 300 mg también contienen laca de aluminio índigo carmín (E132) y óxido de hierro amarillo (E172).

Los comprimidos de 200 mg también contienen óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Trobalt 50 mg son de color morado, redondos y marcados con “RTG 50” en una de las caras. Cada envase contiene blísteres de 21 u 84 comprimidos recubiertos con película.

Los comprimidos recubiertos con película de Trobalt 100 mg son de color verde, redondos y marcados con “RTG 100” en una de las caras. Cada envase contiene blísteres de 21 u 84 comprimidos recubiertos con película.

Los comprimidos recubiertos con película de Trobalt 200 mg son de color amarillo, alargados y marcados con “RTG-200” en una de las caras. Cada envase contiene blísteres de 84 o 2 x 84 comprimidos recubiertos con película.

Los comprimidos recubiertos con película de Trobalt 300 mg son de color verde, alargados y marcados con “RTG-300” en una de las caras. Cada envase contiene blísteres de 84 o 2 x 84 comprimidos recubiertos con película.

Los comprimidos recubiertos con película de Trobalt 400 mg son de color morado, alargados y marcados con “RTG-400” en una de las caras. Cada envase contiene blísteres de 84 o 2 x 84 comprimidos recubiertos con película.

Puede que no todos los envases estén comercializados.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsables de la fabricación

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, España.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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 2 955 10 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

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
FLPT@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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel: + 370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

Fecha de la última revisión de este prospecto {Mes/año}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO IV
MOTIVOS PARA UNA RENOVACIÓN ADICIONAL

Medicamento con autorización anulada

MOTIVOS PARA UNA RENOVACIÓN ADICIONAL

Teniendo en cuenta los datos disponibles desde que se concedió la Autorización de Comercialización inicial, el CHMP considera que el balance beneficio/riesgo de Trobalt permanece positivo, pero considera que el perfil de seguridad tiene que ser monitorizado estrechamente por las siguientes razones:

Con el uso de Trobalt se han observado trastornos oculares, incluyendo cambios en la pigmentación de la retina. Permanece la incertidumbre sobre el impacto de estos riesgos en los pacientes ya que existe la posibilidad de anomalías funcionales asociadas a retinopatía incluyendo una alteración visual potencialmente grave.

Por lo tanto, en base al perfil de seguridad de Trobalt, el CHMP concluyó que el TAC tiene que presentar una renovación adicional en 5 años.

Medicamento con autorización anulada