

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trobalt 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg retigabiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Punakaslillad ümmargused 5,6 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on tähis "RTG 50".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Trobalt on näidustatud ravimresistentsete partiaalsete hoogude (sekundaarse generalisatsiooniga või ilma) täiendavaks raviks 18-aastastel või vanematel epilepsiaga patsientidel, kui muud sobivad kombinatsioonid teiste ravimitega ei ole olnud piisava toimega või talutavad.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Optimaalse tasakaalu saavutamiseks efektiivsuse ja taluvuse vahel tuleb Trobalt'i annust järk-järgult suurendada vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele.

Maksimaalne ööpäevane algannus on 300 mg (100 mg kolm korda ööpäevas). Seejärel suurendatakse ööpäevast koguannust maksimaalselt 150 mg kaupa nädalas vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele ja taluvusele. Efektiivne säilitusannus jääb vahemikku 600...1200 mg ööpäevas.

Maksimaalne ööpäevane säilitusannus on 1200 mg. Suuremate kui 1200 mg ööpäevaste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

Kui patsiendil jääb üks või enam annust manustamata, soovitatakse ühekordne annus võtta niipea, kui meelde tuleb.

Pärast unustatud annuse manustamist peab mööduma vähemalt 3 tundi enne järgmise annuse võtmist ning seejärel tuleb jätkata ravi tavalise skeemi alusel.

Trobalt-ravi lõpetamisel peab annust vähendama järk-järgult vähemalt 3 nädala jooksul (vt lõik 4.4).

Eakad (65-aastased ja vanemad)

65-aastastelt ja vanematelt patsientidelt on saadud vaid väheseid andmeid retigabiini ohutuse ja efektiivsuse kohta. Eakatel patsientidel soovitatakse vähendada Trobalt'i alg- ja säilitusannust. Ööpäevane algannus on 150 mg ning annuse järk-järgulise suurendamise perioodil tuleb ööpäevast koguannust suurendada maksimaalselt 150 mg kaupa nädalas vastavalt patsiendi individuaalsele

ravivastusele ja taluvusele. 900 mg ületavate ööpäevaste annuste kasutamine ei ole soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Retigabiin ja tema metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu.

Kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min; vt lõik 5.2) ei ole vaja annust muuta.

Keskmise raskusega või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <50 ml/min; vt lõik 5.2) soovitatakse Trobalt'i alg- ja säilitusannust vähendada 50% võrra. Ööpäevane algannus on 150 mg ning annuse järk-järgulise suurendamise perioodil soovitatakse ööpäevast koguannust suurendada 50 mg kaupa nädalas, maksimaalse ööpäevase koguannuseni 600 mg.

Hemodialüüsi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid peavad dialüüsi päeval võtma kolm annust ööpäevas nagu tavaliselt. Lisaks on vahetult pärast hemodialüüsi soovitatav võtta üks lisaannus. Kui dialüüsi lõpu poole tekivad läbimurde krampid, võib kaaluda veel ühe lisaannuse manustamist järgnevate dialüüsi protseduuride alguses.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor 5...6; vt lõik 5.2) ei ole vaja annust muuta.

Keskmise raskusega või raske maksakahjustuse korral (Child-Pugh skoor ≥ 7 ; vt lõik 5.2) soovitatakse Trobalt'i alg- ja säilitusannust vähendada 50% võrra. Ööpäevane algannus on 150 mg ning annuse järk-järgulise suurendamise perioodil soovitatakse ööpäevast koguannust suurendada 50 mg kaupa nädalas, maksimaalse ööpäevase koguannuseni 600 mg.

Lapsed

Retigabiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud (vt lõik 5.2). Antud hetkel teadaolevad farmakokineetilised andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Trobalt on suukaudseks manustamiseks. Tablette manustatakse iga päev kolmeks väiksemaks annuseks jagatuna. Tabletid tuleb neelata tervelt, neid ei tohi närida, purustada ega poolitada.

Trobalt'i võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Silma kahjustused

Retigabiini pikaajalistes kliinilistes uuringutes on kirjeldatud silma kudede, kaasa arvatud võrkkesta pigmendi muutusi (värvuse muutust), mõnikord (kuid mitte alati) koos naha, huulte või küünte pigmendi muutustega (vt järgmine lõik ja lõik 4.8). Mõnedel isikutel on kirjeldatud võrkkesta pigmentatsiooni pöörduvust pärast retigabiinravi lõpetamist. Nende leidude pikaajaline prognoos on praegu teadmata, kuid mõningaid juhtusid on seostatud nägemishäiretega.

Lisaks on tuvastatud ka makula ehk kollatähni häirete eraldi vorm vitelliformse makulopaatia tunnustega (vt lõik 4.8), mida enamikel juhtudel diagnoosti optilise koherentstomograafia uuringu abil. Vitelliformse makulopaatia progresseerumise kiirus ning mõju võrkkesta ja kollatähni funktsioonile ning nägemisele on ebaselge. Kirjeldatud on nägemishäireid (nägemisvälja ahenemine, tsentraalse nägemise kaotus ja nägemisteravuse langus).

Kõikidele patsientidele tuleb enne ravi alustamist ja vähemalt iga kuue kuu järel teha põhjalik silmade uuring, mis peab sisaldama nägemisteravuse kontrolli, uuringut pilulambiga, laiendatud pupillidega silmapõhja fotograafiat ja makula optilist koherentstomograafiat. Kui leitakse võrkkesta pigmendi muutused, vitelliformse makulopaatia või nägemise muutused, tohib ravi Trobalt'iga jätkata ainult pärast kasu/riski suhte hoolikat ümberhindamist. Kui ravi jätkatakse, tuleb patsienti veelgi hoolikamalt jälgida.

Naha kahjustused

Retigabiini pikaajalistes kliinilistes uuringutes on kirjeldatud naha, huulte või küünte pigmendi muutusi (värvuse muutust), mõnikord (kuid mitte alati) koos silma kudede pigmendi muutustega (vt eelmine lõik ja lõik 4.8). Patsientidel, kellel need muutused tekivad, tohib ravi Trobalt'iga jätkata ainult pärast kasu/riski suhte hoolikat ümberhindamist.

Uriinipeetus

Retigabiini kontrollitud kliinilistes uuringutes on kirjeldatud uriinipeetus, düsuuriat ja raskendatud urineerimise alustamist, üldjuhul esimese 8 ravinädala jooksul (vt lõik 4.8). Trobalt'i tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on risk uriinipeetuse tekkeks, ning soovitatav on patsiente teavitada nende võimalike toimete ohust.

QT-intervall

Tervete isikutega läbi viidud südame erutusjuhtivuse uuring on näidanud, et 1200 mg-ni suurendatud retigabiini ööpäevastel annustel oli QT-intervalli pikendav toime. Individuaalse korrigeeritud QT-intervalli (QTcI) keskmist pikendamist kuni 6,7 ms (95% ühepoolse usaldusvahemiku ülempiir 12,6 ms) täheldati 3 tunni jooksul pärast ravimi manustamist. Ettevaatlik peab olema Trobalt'i määramisel koos teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimitega ning patsientidele, kellel esineb teadaolev QT-intervalli pikenedamine, kongestiivne südamepuudulikus, vatsakeste hüpertroofia, hüpokaleemia või hüpomagneemia, samuti 65-aastastele ja vanematele ravi alustavatele patsientidele.

Nendele patsientidele soovitatakse enne Trobalt-ravi alustamist teha elektrokardiogramm (EKG) ning nendele, kellel on ravieelne korrigeeritud QT-intervall >440 ms, tuleb EKG teha ka säilitusannuse saavutamisel.

Psühhiaatrilised häired

Retigabiini kontrollitud kliinilistes uuringutes on kirjeldatud segasusseisundit, psühhootilisi häireid ja hallutsinatsioone (vt lõik 4.8). Need ilmsid üldjuhul esimese 8 ravinädala jooksul ning nende tõttu oli sageli vaja ravi katkestada. Patsiente soovitatakse teavitada nende võimalike toimete ohust.

Suitsiidirisk

Epilepsiavastaseid ravimeid erinevatel näidustustel saavatel patsientidel on kirjeldatud suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist. Epilepsiavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrollitud uuringute metaanalüüs näitas samuti suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism on teadmata ning olemasolevad andmed ei välista riski suurenemise võimalust retigabiini puhul.

Seetõttu tuleb patsiente jälgida suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise ilmingute suhtes ning kaaluda sobiva ravi alustamist. Suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise ilmnemisel soovitatakse patsientidel (või nende hooldajatel) pöörduda arsti poole.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Eakatel patsientidel võib olla suurem risk kesknärvisüsteemi kõrvaltoimete, uriinipeetuse ja kodade virvenduse tekkeks. Nendel patsientidel peab Trobalt'i kasutama ettevaatlikult ning soovitatav on alg- ja säilitusannuse vähendamine (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Ärajätku krambihood

Ravi lõpetamisel peab Trobalt'i annust järk-järgult vähendama, et viia miinimumini tagasilöögi krambihoogude võimalus. Trobalt'i annust on soovitatav vähendada vähemalt 3 nädala jooksul, välja arvatud juhul, kui ravimi järsk ärajätmine on vajalik ohutuskalutlustel (vt lõik 4.2).

Laboratoorsed analüüsid

Retigabiini toimet muutuvad nii seerumist kui uriinist bilirubiini määramise kliinilis-laboratoorsete analüüside tulemused, põhjustades väärtust kõrgeid väärtusi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Teised epilepsiavastased ravimid

In vitro andmed on näidanud väikest koostoimete tekkemääralust teiste epilepsiavastaste ravimitega (vt lõik 5.2). Ravimite vaheliste koostoimete tekkemääralust uuriti seetõttu kliiniliste uuringute ühendatud analüüsi põhjal ja kuigi need andmed ei ole statistiliselt sama tugevad kui eraldiseisvatest kliinilistest koostoimeuuringutest saadud tulemused, toetavad need *in vitro* andmeid.

Nende ühendatud andmete põhjal ei avaldanud retigabiin kliiniliselt olulist toimet järgmiste epilepsiavastaste ravimite minimaalsele plasmakontsentratsioonile:

- karbamasepiin, klobasaam, klonasepaam, gabapentiin, lamotrigiin, levetiratsetaam, okskarbasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, pregabaliin, topiramaat, valproaat, zonisamiid.

Peale selle ei täheldatud ühendatud andmete põhjal järgmiste epilepsiavastaste ravimite kliiniliselt olulist toimet retigabiini farmakokineetikale:

- lamotrigiin, levetiratsetaam, okskarbasepiin, topiramaat, valproaat.

Nimetatud analüüs ei näidanud ka ensüümide indutseerijate (fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitaal) kliiniliselt olulist mõju retigabiini kliirensile.

Samas näitasid väikesemates II faasi uuringutes osalenud piiratud arvult patsientidelt saadud püsiseisundi andmed, et:

- fenütoiini toimet võib retigabiini süsteemne ekspositsioon väheneda 35% võrra;
- karbamasepiini toimet võib retigabiini süsteemne ekspositsioon väheneda 33% võrra.

Koostoime digoksiiniga

In vitro uuringust saadud andmed näitasid, et retigabiini N-atsetüülmetaboliit (NAMR) inhibeeris kontsentratsioonist sõltuvalt digoksiini P-glükoproteiini vahendatud transporti.

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringu põhjal suurenes retigabiini terapeutiliste annuste (600...1200 mg ööpäevas) toimet vähesel määral (8...18%) digoksiini ühekordse suukaudse annuse manustamise järgne AUC. Suurenemine ei tundunud olevat sõltuv retigabiini annusest ning seda ei

loeta kliiniliselt oluliseks. Digoksiini $C_{\max}$ märkimisväärselt ei muutunud. Digoksiini annust ei ole vaja muuta.

Koostoimed anesteetikumidega

Trobalt võib pikendada mõnede anesteetikumide (näiteks tiopentaalnaatriumi; vt lõik 5.1) poolt esile kutsutud anesteesia kestust.

Koostoime alkoholiga

Etanooli (1,0 g/kg) manustamine koos retigabiiniga (200 mg) viis ähmase nägemise esinemissageduse suurenemiseni tervetel vabatahtlikel. Patsiente soovitatakse teavitada Trobalt'i ja alkoholi koosmanustamise võimalikest toimetest nägemisele.

Suukaudsed kontratseptiivid

Retigabiini kuni 750 mg ööpäevased annused ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju suukaudsetes rasestumisvastastes tablettides sisalduva östrogeeni (etinüülöstradiool) või progestogeeni (noretindroon) farmakokineetikale. Lisaks puudus madalaannuselistel kombineeritud suukaudsetel rasestumisvastastel tablettidel kliiniliselt oluline mõju retigabiini farmakokineetikale.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epilepsiavastaste ravimitega seotud riskid üldiselt

Viljastumisvõimelised naised peavad konsulteerima spetsialistiga. Kui naine planeerib rasedust, tuleb hinnata epilepsiavastaste ravimite kasutamise vajadust. Naistel, kellel ravitakse epilepsiat, tuleb vältida epilepsiavastase ravi järsku lõpetamist, sest see võib viia hoogude taastekkeni, millele võivad olla tõsised tagajärjed nii naisele kui ka lootele.

Epilepsiavastaseid ravimeid saavate emade järglastel suureneb kaasasündinud väärarengute risk 2...3 korda võrreldes oodatava esinemissagedusega üldpopulatsioonis, mis on ligikaudu 3%. Kõige sagedamini kirjeldatud defektid on sealaelõhe, südame-veresoonkonna väärarengud ja neuraaltoru defektid. Mitme epilepsiavastase ravi samaaegse kasutamisega on seotud suurem risk kaasasündinud väärarengute tekkeks, mistõttu tuleb võimaluse korral kasutada monoterapiat.

Trobalt'iga seotud riskid

Retigabiini kasutamise kohta rasedatel piisavad andmed puuduvad. Loomkatsed on ebapiisavad reproduktsioonitoksilisuse hindamiseks, sest nendes uuringutes saavutatud plasmakontsentratsioonid olid väiksemad, kui soovitatud annuste kasutamisel saavutatavatest (vt lõik 5.3). Rottide arengu-uuringus, kus emasloomad said tiinuse ajal ravi retigabiiniga, hilines järglastel auditiivse ehmatusearengutsoonide teke (vt lõik 5.3). Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata.

Trobalt'i ei soovitata kasutada raseduse ajal ja viljastumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta kontratseptsiooni.

Imetamine

Ei ole teada, kas retigabiin eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud retigabiini ja/või tema metaboliitide eritumist rinnapiima. Otsuse tegemisel, kas jätkata/lõpetada rinnaga toitmist või jätkata/lõpetada ravi Trobalt'iga, tuleb arvesse võtta rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja Trobalt-ravist saadavat kasu emale.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei täheldatud retigabiini raviga seotud toimeid fertiilsusele. Kuid nendes uuringutes saavutatud plasmakontsentratsioonid olid väiksemad inimestel soovitatud annuste kasutamisel saavutatavatest (vt lõik 5.3).

Retigabiini toime inimese fertiilsusele ei ole kindlaks tehtud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kontrollitud kliinilistes uuringutes, eriti annuse suurendamise ajal, täheldati kõrvaltoimetena peeringlust, somnolentsust, kahelinägemist ja nägemise ähmastumist (vt lõik 4.8). Patsiente soovitatakse ravi alguses ja annuse suurendamise järgselt teavitada nimetatud kõrvaltoimete riskidest, samuti soovitatakse mitte juhtida autot või töötada masinatega enne, kui on teada, millist mõju Trobalt avaldab.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kolme mitmekeskuselise, randomiseeritud, topeltpimed, platseebokontrollitud uuringu ühendatud ohutusandmete põhjal olid kõrvaltoimed üldiselt kerged või keskmise raskusega ning neid kirjeldati kõige sagedamini esimesel 8 ravinädalal. Peeringluse, somnolentsuse, segasusseisundi, afaasia, koordinatsioonihäirete, treemori, tasakaaluhäirete, mäluhäirete, kõndimishäirete, ähmase nägemise ja kõhukinnisuse puhul esines selge seos annuse suurusega.

Kõrvaltoimed, mis olid kõige sagedamini ravi katkestamise põhjuseks, olid peeringlus, somnolentsus, väsimus ja segasusseisund.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimete klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni:

Väga sage: $\geq 1/10$
Sage: $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt: $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv: $\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$
Väga harv: $< 1/10000$

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired		Kehakaalu tõus Söögiisu suurenemine	
Psühhiaatrilised häired		Segasusseisund Psühhootilised häired Hallutsinatsioonid Desorientatsioon Ärevus	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Pearinglus Somnolentsus	Amneesia Afaasia Koordinaatsioonihäired Vertiigo Paresteesia Treemor Tasakaaluhäired Mäluhäired Düsfaasia Düsartria Tähelepanuhäire Kõndimishäired Müokloonus	Hüpokineesia
Silma kahjustused	Pärast mitmeid aastaid kestnud ravi on täheldatud silma kudede, kaasa arvatud võrkkesta pigmendi muutusi (värvuse muutust). Mõned neist juhtudest on olnud seotud nägemishäiretega.	Kahelinägemine Ähmane nägemine Omandatud vitelliformne makulopaatia	
Seedetrakti häired		Iiveldus Kõhukinnisus Dispepsia Suukuivus	Düsfaagia
Maksa ja sapiteede häired		Maksafunktsiooni näitajate tõus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Täheldatud on küünte, huulte ja/või naha värvumist sinakashalliks, üldjuhul suuremate annuste kasutamisel ja pärast mitmeid aastaid kestnud ravi.		Nahalööve Liighigistamine
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria Raskendatud urineerimise alustamine Hematuuria Kromatuuria	Uriinipeetus Neerukivitõbi
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Asteenia Halb enesetunne Perifeersed tursed	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Urineerimishäiretega seotud kõrvaltoimeid, sh uriinipeetust, kirjeldati ühendatud ohutusandmete põhjal 5%-l retigabiiniga ravitud patsientidest (vt lõik 4.4). Enamus kõrvaltoimetest tekkis esimese 8 ravinädala jooksul ning puudus selge seos annuse suurusega.

Ühendatud andmestikku hõlmatud retigabiiniga ravitud patsientide seas esines segasusseisundit 9%-l, hallutsinatsioonid 2%-l ja psühhootilisi häireid 1%-l patsientidest (vt lõik 4.4). Enamus kõrvaltoimetest tekkis esimese 8 ravinädala jooksul ning selge seos annuse suurusega esines ainult segasusseisundi puhul.

Kliinilistes uuringutes osalenud isikutelt saadud kõrvaltoimete andmed näitasid küünte, huulte, naha ja/või limaskestade värvuse muutuse esinemissagedust 3,6% ravimiga kokkupuute patsiendiaasta kohta. Selle kõrvaltoime kumulatiivne esinemissagedus pärast 1 aasta, 2 aastat, 3 aastat, 4 aastat ja 5 aastat kestnud ravi on vastavalt ligikaudu 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% ja 16,7%.

Ligikaudu 30...40%-l kliinilistes uuringutes osalenutest, kes said ravi retigabiiniga ja kellele tehti naha ja/või silmade uuring, ilmnesid küünte, huulte, naha ja/või limaskestade värvuse muutuse või mitte-võrkkesta silma pigmentatsiooni leiud, ning 15...30%-l kliinilistes uuringutes osalenutest, kes said ravi retigabiiniga ja kellele tehti silmade uuring, ilmnesid võrkkesta pigmentatsiooni leiud. Lisaks on nii kliinilistes uuringutes kui ka spontaansete teadete põhjal tuvastatud omandatud vitelliormse makulopaatia juhtusid.

Eakatel patsientidelt saadud andmed näitavad, et neil võivad suurema tõenäosusega tekkida teatud kesknärvisüsteemi kõrvaltoimed, sh somnolentsus, amneesia, koordinatsioonihäired, vertiigo, treemor, tasakaaluhäired, mäluhäired ja kõndimishäired.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiu töötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Retigabiini üleannustamise kogemus on piiratud.

Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud retigabiini üleannustamist 2500 mg ületavate ööpäevaste annustega. Lisaks terapeutiliste annuste puhul täheldatavatele kõrvaltoimetele avaldusid retigabiini üleannustamisahtudena agitatsioon, agressiivne käitumine ja ärrituvus. Järelnähtusid ei ole kirjeldatud.

Vabatahtlikega läbi viidud uuringus tekkisid südame rütmihäired (südameseiskus/asüstoolia või ventrikulaarne tahükardia) kahel uuritava 3 tunni jooksul pärast retigabiini ühekordse 900 mg annuse manustamist. Arrütmiaid taandusid iseeneslikult ning mõlemad vabatahtlikud paranesid järelnähtudeta.

Ravi

Üleannustamise korral on soovitatav kasutada sobivat toetavat ravi vastavalt kliinilisele näidustusele, mis hõlmab elektrokardiogrammi (EKG) monitooringut. Edasine ravi peab toimuma vastavalt riikliku mürgistuskeskuse (kui see on olemas) soovistutele.

Hemodialüüsi tulemusena väheneb retigabiini ja NAMR'i plasmakontsentratsioon ligikaudu 50%.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained,
ATC-kood: N03AX21.

Toimemehhanism

Kaaliumikanalid on ühed närvirakkudes leiduvad pingest sõltuvad ionkanalid, mis on olulised neuronaalse aktiivsuse määrajad. *In vitro* uuringud näitavad, et retigabiini toime avaldub eeskätt neuronaalsete kaaliumikanalite (KCNQ2 [Kv7.2] ja KCNQ3 [Kv7.3]) avamise kaudu. See stabiliseerib puhkeoleku membraanipotentsiaali ja kontrollib alalävist elektrilist erutatavust närvirakkudes, hoides seeläbi ära epileptiformse aktsioonipotentsiaali tekke. Mutatsioonid KCNQ kanalites on mitmete inimesel esinevate pärilike häirete, sh epilepsia (KCNQ2 ja 3) põhjuseks. Retigabiini toimemehhanism kaaliumikanalitele on hästi dokumenteeritud, kuid muud mehhanismid, mille kaudu võib avalduda retigabiini epilepsiavastane toime, vajavad veel täiendavat selgitamist.

Mitmetes epilepsia mudelites tõstis retigabiin maksimaalse elektrilöögi, pentüüleetetrasooli, pikrotoksiini ja N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) poole esile kutsutud hoogude tekke läve. Mitmes mudelis avaldas retigabiin ka inhibeerivat toimet, näiteks täieliku stimulatsiooni seisundis või mõnel juhul selle tekke ajal. Lisaks oli retigabiin efektiivne *status epilepticuse* vältimisel närilistel, kellel olid koobalti poolt esile kutsutud epileptogeensed kolded, ning tooniliste hoogude inhibeerimisel geneetiliselt tundlikel hiirtel. Nende mudelite tähtsus inimesel esineva epilepsia suhtes on aga teadmata.

Farmakodünaamilised toimed

Rottidel pikenes retigabiini toimel tiopentaalnaatriumi poolt esile kutsutud uneaeg ligikaudu 4 minutist 53 minutini ja propofooli poolt esile kutsutud uneaeg ligikaudu 8 minutist 12 minutini. Puudus toime halotaani või metoheksitaalnaatriumi poolt esile kutsutud uneajale. Retigabiini toimel võib pikeneda mõnede anesteetikumide (nt tiopentaalnaatriumi) poolt esile kutsutud anesteesia kestus.

Täiendava retigabiinravi kliiniline efektiivsus partsiaalsete hoogude korral

Läbi on viidud kolm mitmekeskuselist, randomiseeritud, topeltpimedat, platseebokontrollitud uuringut, kus osales kokku 1239 täiskasvanud patsienti, et hinnata retigabiini kasutamist partsiaalsete hoogude (sekundaarse generalisatsiooniga või ilma) täiendavaks raviks. Kõikidel uuringutesse kaasatud patsientidel pidi olema esinenud hoo, mis ei allunud piisavalt 1...3-le samaaegselt kasutatud epilepsiavastasele ravimile ning üle 75% kõikidest patsientidest kasutas samaaegselt ≥ 2 epilepsiavastast ravimit. Kõikide uuringute lõikes oli epilepsia keskmine kestus 22 aastat ja keskmine ravieelse hoogude sagedus jäi vahemikku 8...12 hoogu 28 päeva kohta. Patsiendid randomiseeriti saama platseebot või retigabiini annuses 600, 900 või 1200 mg ööpäevas (vt tabel 1). 8-nädalase uuringu alguse perioodi jooksul pidi patsientidel esinema ≥ 4 partsiaalset hoogu 28 päeva kohta. Patsiendid ei tohtinud olla hoovabad ≥ 21 päeva. Säilitusravi faasi kestus oli 8 või 12 nädalat.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid:

- 28 päeva partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse protsentuaalne muutus uuringu algusest kuni topeltpimedat faasini (annuse suurendamise ja säilitusravi faasid kombineeritult) kõigis kolmes uuringus;
- ravile reageerinute määr (defineeriti patsientide protsendina, kellel vähenes 28 päeva partsiaalsete hoogude kogu esinemissagedus $\geq 50\%$) uuringu algusest kuni säilitusravi faasini (ainult uuringud 301 ja 302).

Kolmes kliinilises uuringus oli retigabiin efektiivne täiendava ravina partsiaalsete hoogudega täiskasvanutel (tabel 1). Retigabiin oli statistiliselt oluliselt parem platseebost ööpäevaste annuste 600 mg (üks uuring), 900 mg (kaks uuringut) ja 1200 mg (kaks uuringut) puhul.

Uuringute eesmärk ei olnud hinnata spetsiifilisi epilepsiaavastaste ravimite kombinatsioone. Seega ei ole lõplikult tõestatud retigabiini efektiivsus ja ohutus, kui seda kasutatakse koos epilepsiaavastaste ravimitega, mida on kliinilistes uuringutes foonravina kasutatud harvem (sh levetiratsetaam).

Tabel 1. 28 päeva partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse ja ravile reageerinute määra protsentuaalsete muutuste kokkuvõte

Uuring (n=populatsioon topeltpimedas faasis; n=populatsioon säilitusravi faasis)	Platseebo	Retigabiin		
		60 mg/ päevas	900 mg/ päevas	1200 mg/ päevas
Uuring 205 (n=396; n=303)				
Partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse (keskmine) % muutus	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Ravile reageerinute määr (teisene tulemusnäitaja)	26%	28%	41%	41%*
Uuring 301 (n=305; n=256)				
Partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse (keskmine) % muutus	-18%	~	~	-44%*
Ravile reageerinute määr	23%	~	~	56%*
Uuring 302 (n=538; n=471)				
Partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse (keskmine) % muutus	-16%	-28%*	-40%*	~
Ravile reageerinute määr	19%	39%*	47%*	~

* Statistiliselt oluline, $p \leq 0,05$

~ Annust ei uuritud

Kolme platseebokontrollitud uuringu avatud jätku-uuringutes püsis efektiivsus vähemalt 12 kuud kestnud hindamisperioodi vältel (365 patsienti).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Trobalt'iga läbi viidud uuringute tulemusi 0 kuni alla 2 aasta vanuste Lennox-Gastaut sündroomiga laste kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Trobalt'iga läbi viidud uuringute tulemused 2 kuni alla 18-aastaste Lennox-Gastaut sündroomiga laste ja 0 kuni alla 18-aastaste partsiaalsete hoogudega laste kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordsete ja korduvate suukaudsete annuste manustamist imendub retigabiin kiiresti; keskmised t_{max} väärtused jäävad üldjuhul vahemikku 0,5...2 tundi. Retigabiini absoluutne suukaudne biosaadavus võrreldes veenisisesega annusega on ligikaudu 60%.

Retigabiini manustamisel koos suure rasvasisaldusega einega ei muutunud retigabiini imendumise üldine ulatus, kuid toit vähendas C_{max} väärtuste uuritavate vahelist varieeruvust (23%) võrreldes tühja kõhuga (41%) ning viis C_{max} väärtuste suurenemiseni (38%). Toidu mõju C_{max} väärtustele tavalistes kliinilistes tingimustes ei tohiks olla kliiniliselt oluline. Seetõttu võib Trobalt'i manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Kontsentratsioonivahemikus 0,1...2 µg/ml on retigabiini seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 80%. Veenisisese manustamise järgselt on retigabiini püsiseisundi jaotusruumala 2...3 l/kg.

Biotransformatsioon

Inimese organismis metaboliseerub retigabiin ulatuslikult. Märkimisväärne osa retigabiini annusest muudetakse inaktiivseteks N-glükuroniidideks. Retigabiin metaboliseerub ka N-atsetüülmetaboliidiks (NAMR), mis glükuroniseeritakse samuti olulisel määral. Loomudelites on NAMR'il epilepsiavastane toime, kuid nõrgem kui retigabiinil.

Puuduvad tõendid retigabiini või NAMR'i oksüdatiivse metabolismi kohta maksas tsütokroom P450 ensüümide poolt. Seetõttu ei mõjuta tsütokroom P450 ensüümide inhibiitorite või indutseerijate samaaegne manustamine tõenäoliselt retigabiini või NAMR'i farmakokineetikat.

In vitro uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et retigabiin inhibeerib põhilisi tsütokroom P450 isoensüüme (sh CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4/5) vähesel määral või üldse mitte. Lisaks ei indutseerinud retigabiin ja NAMR isoensüüme CYP1A2 või CYP3A4 inimese primaarsetes hepatotsüütides. Seetõttu ei mõjuta retigabiin suure tõenäosusega põhiliste tsütokroom P450 isoensüümide substraatide farmakokineetikat inhibeerimise või indutseerimise mehhanismide kaudu.

Eritumine

Retigabiini eliminatsioon toimub kombineeritult maksas toimuva metabolismi ja neerude kaudu eritumise teel. Uriiniga eritub kokku umbes 84% annusest, sh N-atsetüülmetaboliit (18%), toimeaine ja N-atsetüülmetaboliidi N-glükuroniidid (24%) ja toimeaine muutumatul kujul (36%). Ainult 14% retigabiini annusest eritub roojaga. Retigabiini poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 6...10 tundi. Veenisisese manustamise järgselt on retigabiini plasma kogukliirens tüüpiliselt 0,4...0,6 l/t/kg.

Lineaarsus

Retigabiini farmakokineetika on põhimõtteliselt lineaarne ühekordsete annuste vahemikus 25...600 mg tervetel vabatahtlikel ja kuni 1200 mg ööpäevaste annuste puhul epilepsiahaigetel; korduva manustamise järgselt ravimi eotamatut kuhjumist ei esine.

Patsientide erigrupid

Neerukahjustus

Ühekordse annuse manustamise uuringus suurenes kerge neerukahjustusega vabatahtlikel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) retigabiini AUC ligikaudu 30% ja mõõduka kuni raske neerukahjustusega vabatahtlikel (kreatiniini kliirens <50 ml/min) ligikaudu 100% tervete vabatahtlikega võrreldes. Keskmise raskusega ja raske neerukahjustuse korral soovitatakse korrigeerida Trobalt'i annust, kerge neerukahjustuse korral ei ole see vajalik (vt lõik 4.2).

Tervetel vabatahtlikel ja lõppstaadiumis neeruhaigusega isikutel läbi viidud ühekordse annuse manustamise uuringus suurenes lõppstaadiumis neeruhaigusega isikutel retigabiini AUC ligikaudu 100% võrreldes tervete vabatahtlikega.

Teises ühekordse annuse uuringus, kus osalesid pikaajalist hemodialüüsi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega isikud (n=8) ja dialüüsi alustati ligikaudu 4 tundi pärast retigabiini ühekordse annuse (100 mg) manustamist, vähenes retigabiini kontsentratsioon dialüüsi algusest kuni lõpuni keskmiselt 52%. Dialüüsiaegne plasmakontsentratsiooni protsentuaalne vähenemine jäi vahemikku 34...60%, välja arvatud ühel uuritaval, kellel täheldati 17% langust.

Maksakahjustus

Ühekordse annuse manustamise uuringus ei täheldatud kerge maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh skoor 5...6) kliiniliselt olulist toimet retigabiini AUC väärtustele. Mõõduka maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh skoor 7...9) suurenes retigabiini AUC ligikaudu 50% ja raske maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh skoor >9) ligikaudu 100% tervete vabatahtlikega võrreldes. Keskmise raskusega ja raske maksakahjustuse korral soovitatakse korrigeerida Trobalt'i annust (vt lõik 4.2).

Kehakaal

Populatsioonifarmakokineetilises analüüsis suurenes retigabiini kliirens suurema keha pindala puhul. Samas ei loeta seda suurenemist kliiniliselt märkimisväärseks ning kuna retigabiini annust suurendatakse järk-järgult vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele ja taluvusele, ei ole vajalik annuse korrigeerimine kehakaalu alusel.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Ühekordse annuse manustamise uuringus oli ravimi eliminatsioon aeglasem tervetel eakatel vabatahtlikel (66...82-aastased) tervete noorte täiskasvanud vabatahtlikega võrreldes. Nii tulemuseks olid kõrgemad AUC väärtused (umbes 40...50%) ja pikem terminaalne poolväärtus (30%) (vt lõik 4.2).

Sugu

Ühekordse annuse manustamise uuringu tulemused näitasid, et noorte täiskasvanud vabatahtlike seas oli retigabiini C_{max} ligikaudu 65% kõrgem naistel kui meestel ning eakate vabatahtlike (66...82-aastased) seas oli retigabiini C_{max} ligikaudu 75% kõrgem naistel kui meestel. Kui C_{max} väärtused kohandati kehakaalu järgi, olid need ligikaudu 30% kõrgemad noortel naistel kui meestel ning 40% kõrgemad eakatel naistel kui meestel. Samas puudus selge sooga seotud erinevus kehakaalu järgi kohandatud kliirensi osas ning kuna retigabiini annust suurendatakse järk-järgult vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele ja taluvusele, ei ole vajalik annuse korrigeerimine soo alusel.

Rass

Mitme tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringu *post-hoc* analüüs näitas retigabiini kliirensi 20% vähenemist tervetel mustanahalistel vabatahtlikel tervete valge nahavärviga vabatahtlikega võrreldes. Kuid seda toimet ei loeta kliiniliselt oluliseks, mistõttu ei ole vaja Trobalt'i annust korrigeerida.

Lapsed

Lastel vanuses alla 12 aasta ei ole retigabiini farmakokineetikat uuritud.

Avatud, korduvate annuste farmakokineetika, ohutuse ja taluvuse uuringus, kus osales viis partsiaalsete hoogudega uuritavat 12 kuni alla 18 aasta vanuses, tehti kindlaks, et retigabiini farmakokineetika noorukitel on vastavuses retigabiini farmakokineetikaga täiskasvanutel. Kuid retigabiini efektiivsus ja ohutus noorukitel ei ole kindlaks tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringutes limiteeris maksimaalseid annuseid retigabiini farmakoloogiliste toimete tugevnemine (sh ataksia, hüpokineesia ja treemor). Loomkatsetes ei ilmnenu neid toimeid ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid üldjuhul väiksemad inimestel soovitatud kliiniliste annuste kasutamisel saavutatavatest väärtustest.

Koerte uuringus täheldati sapipõie distensiooni, kuid puudusid kolestaasi ilmingud või muud sapipõie funktsioonihäirete nähud ning sapi väljutusmaht ei muutunud. Koertel täheldatud sapipõie distensioon viis lokaalse maksakompressiooni tekkeni. Kliiniliselt sapipõie funktsioonihäirete nähtusid ei täheldatud.

Genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsioonitoksilisus

Retigabiin ei mõjutanud fertiilsust ega üldist reproduktsioonivõimet.

Rottidel läbisid retigabiin ja/või tema metaboliidid platsentat, mille tulemusena oli ravimi kontsentratsioon kudedes sarnane emasloomadel ja loodetel.

Pärast retigabiini manustamist tiinetele loomadele organogeneesi perioodil puudusid teratogeensuse ilmingud. Peri- ja postnataalse arengu uuringus rottidel seostati retigabiini suurenenud perinataalse suremusega pärast ravimi manustamist tiinuse ajal. Lisaks hilines auditiivse ehmatuse reaktsiooni teke. Need leiud ilmnesisid ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid väiksemad kliiniliselt soovitatud annuste manustamisel saavutatavatest väärtustest ning nendega kaasnesid emaslooma mürgistusnähud (sh ataksia, hüpokineesia, treemor ja kaaluübe langus). Emaslooma mürgistusnähud takistasid suuremate annuste manustamist emasloomadele ja seeläbi inimestel kasutatava ravi ohutuspiiride tuvastamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Naatriumkroskarmelloos
Hüpromelloos
Magneesiumsteraat
Mikrokristalliline tselluloos.

Tableti kate

50 mg tabletid:
Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)
Karmiin (E120)
Letsitiin (soja)
Ksantaankummi.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

50 mg tabletid:
Läbipaistmatud PVC-PVDC-alumiiniumfooliumist blisterpakendid. Pakendis on 21 või 84õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügi loa esmase väljastamise kuupäev: 28. märts 2011
Müügi loa viimase uuendamise kuupäev: 14. jaanuar 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trobalt 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg retigabiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Rohelised ümmargused 7,1 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on tähis "RTG 100".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Trobalt on näidustatud ravimresistentsete partiaalsete hooegade (sekundaarse generalisatsiooniga või ilma) täiendavaks raviks 18-aastastel või vanematel epilepsiaga patsientidel, kui muud sobivad kombinatsioonid teiste ravimitega ei ole olnud piisava toimega või talutavad.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Optimaalse tasakaalu saavutamiseks efektiivsuse ja taluvuse vahel tuleb Trobalt'i annust järk-järgult suurendada vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele.

Maksimaalne ööpäevane algannus on 300 mg (100 mg kolm korda ööpäevas). Seejärel suurendatakse ööpäevast koguannust maksimaalselt 150 mg kaupa nädalas vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele ja taluvusele. Efektiivne säilitusannus jääb vahemikku 600...1200 mg ööpäevas.

Maksimaalne ööpäevane säilitusannus on 1200 mg. Suuremate kui 1200 mg ööpäevaste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

Kui patsiendil jääb üks või enam annust manustamata, soovitatakse ühekordne annus võtta niipea, kui meelde tuleb.

Pärast unustatud annuse manustamist peab mööduma vähemalt 3 tundi enne järgmise annuse võtmist ning seejärel tuleb jätkata ravi tavalise skeemi alusel.

Trobalt-ravi lõpetamisel peab annust vähendama järk-järgult vähemalt 3 nädala jooksul (vt lõik 4.4).

Eakad (65-aastased ja vanemad)

65-aastastelt ja vanematelt patsientidelt on saadud vaid väheseid andmeid retigabiini ohutuse ja efektiivsuse kohta. Eakatel patsientidel soovitatakse vähendada Trobalt'i alg- ja säilitusannust. Ööpäevane algannus on 150 mg ning annuse järk-järgulise suurendamise perioodil tuleb ööpäevast koguannust suurendada maksimaalselt 150 mg kaupa nädalas vastavalt patsiendi individuaalsele

ravivastusele ja taluvusele. 900 mg ületavate ööpäevaste annuste kasutamine ei ole soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Retigabiin ja tema metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu.

Kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min; vt lõik 5.2) ei ole vaja annust muuta.

Keskmise raskusega või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <50 ml/min; vt lõik 5.2) soovitatakse Trobalt'i alg- ja säilitusannust vähendada 50% võrra. Ööpäevane algannus on 150 mg ning annuse järk-järgulise suurendamise perioodil soovitatakse ööpäevast koguannust suurendada 50 mg kaupa nädalas, maksimaalse ööpäevase koguannuseni 600 mg.

Hemodialüüsi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid peavad dialüüsi päeval võtma kolm annust ööpäevas nagu tavaliselt. Lisaks on vahetult pärast hemodialüüsi soovitatav võtta üks lisaannus. Kui dialüüsi lõpu poole tekivad läbimurde krampid, võib kaaluda veel ühe lisaannuse manustamist järgnevate dialüüsi protseduuride alguses.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor 5...6; vt lõik 5.2) ei ole vaja annust muuta.

Keskmise raskusega või raske maksakahjustuse korral (Child-Pugh skoor ≥ 7 ; vt lõik 5.2) soovitatakse Trobalt'i alg- ja säilitusannust vähendada 50% võrra. Ööpäevane algannus on 150 mg ning annuse järk-järgulise suurendamise perioodil soovitatakse ööpäevast koguannust suurendada 50 mg kaupa nädalas, maksimaalse ööpäevase koguannuseni 600 mg.

Lapsed

Retigabiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud (vt lõik 5.2). Antud hetkel teadaolevad farmakokineetilised andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Trobalt on suukaudseks manustamiseks. Tablette manustatakse iga päev kolmeks väiksemaks annuseks jagatuna. Tabletid tuleb neelata tervelt, neid ei tohi närida, purustada ega poolitada.

Trobalt'i võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Silma kahjustused

Retigabiini pikaajalistes kliinilistes uuringutes on kirjeldatud silma kudede, kaasa arvatud võrkkesta pigmendi muutusi (värvuse muutust), mõnikord (kuid mitte alati) koos naha, huulte või küünte pigmendi muutustega (vt järgmine lõik ja lõik 4.8). Mõnedel isikutel on kirjeldatud võrkkesta pigmentatsiooni pöörduvust pärast retigabiinravi lõpetamist. Nende leidude pikaajaline prognoos on praegu teadmata, kuid mõningaid juhtusid on seostatud nägemishäiretega.

Lisaks on tuvastatud ka makula ehk kollatähni häirete eraldi vorm vitelliformse makulopaatia tunnustega (vt lõik 4.8), mida enamikel juhtudel diagnoosti optilise koherentstomograafia uuringu abil. Vitelliformse makulopaatia progresseerumise kiirus ning mõju võrkkesta ja kollatähni funktsioonile ning nägemisele on ebaselge. Kirjeldatud on nägemishäireid (nägemisvälja ahenemine, tsentraalse nägemise kaotus ja nägemisteravuse langus).

Kõikidele patsientidele tuleb enne ravi alustamist ja vähemalt iga kuue kuu järel teha põhjalik silmade uuring, mis peab sisaldama nägemisteravuse kontrolli, uuringut pilulambiga, laiendatud pupillidega silmapõhja fotograafiat ja makula optilist koherentstomograafiat. Kui leitakse võrkkesta pigmendi muutused, vitelliformse makulopaatia või nägemise muutused, tohib ravi Trobalt'iga jätkata ainult pärast kasu/riski suhte hoolikat ümberhindamist. Kui ravi jätkatakse, tuleb patsienti veelgi hoolikamalt jälgida.

Naha kahjustused

Retigabiini pikaajalistes kliinilistes uuringutes on kirjeldatud naha, huulte või küünte pigmendi muutusi (värvuse muutust), mõnikord (kuid mitte alati) koos silma kudede pigmendi muutustega (vt eelmine lõik ja lõik 4.8). Patsientidel, kellel need muutused tekivad, tohib ravi Trobalt'iga jätkata ainult pärast kasu/riski suhte hoolikat ümberhindamist.

Uriinipeetus

Retigabiini kontrollitud kliinilistes uuringutes on kirjeldatud uriinipeetus, düsuuriat ja raskendatud urineerimise alustamist, üldjuhul esimese 8 ravinädala jooksul (vt lõik 4.8). Trobalt'i tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on risk uriinipeetuse tekkeks, ning soovitatav on patsiente teavitada nende võimalike toimete ohust.

QT-intervall

Tervete isikutega läbi viidud südame erutusjuhtivuse uuring on näidanud, et 1200 mg-ni suurendatud retigabiini ööpäevastel annustel oli QT-intervalli pikendav toime. Individuaalse korrigeeritud QT-intervalli (QTcI) keskmist pikendamist kuni 6,7 ms (95% ühepoolse usaldusvahemiku ülempiir 12,6 ms) täheldati 3 tunni jooksul pärast ravimi manustamist. Ettevaatlik peab olema Trobalt'i määramisel koos teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimitega ning patsientidele, kellel esineb teadaolev QT-intervalli pikenedamine, kongestiivne südamepuudulikus, vatsakeste hüpertroofia, hüpokaleemia või hüpomagneemia, samuti 65-aastastele ja vanematele ravi alustavatele patsientidele.

Nendele patsientidele soovitatakse enne Trobalt-ravi alustamist teha elektrokardiogramm (EKG) ning nendele, kellel on ravieelne korrigeeritud QT-intervall >440 ms, tuleb EKG teha ka säilitusannuse saavutamisel.

Psühhiaatrilised häired

Retigabiini kontrollitud kliinilistes uuringutes on kirjeldatud segasusseisundit, psühhootilisi häireid ja hallutsinatsioone (vt lõik 4.8). Need ilmsid üldjuhul esimese 8 ravinädala jooksul ning nende tõttu oli sageli vaja ravi katkestada. Patsiente soovitatakse teavitada nende võimalike toimete ohust.

Suitsiidirisk

Epilepsiavastaseid ravimeid erinevatel näidustustel saavatel patsientidel on kirjeldatud suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist. Epilepsiavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrollitud uuringute metaanalüüs näitas samuti suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism on teadmata ning olemasolevad andmed ei välista riski suurenemise võimalust retigabiini puhul.

Seetõttu tuleb patsiente jälgida suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise ilmingute suhtes ning kaaluda sobiva ravi alustamist. Suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise ilmnemisel soovitatakse patsientidel (või nende hooldajatel) pöörduda arsti poole.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Eakatel patsientidel võib olla suurem risk kesknärvisüsteemi kõrvaltoimete, uriinipeetuse ja kodade virvenduse tekkeks. Nendel patsientidel peab Trobalt'i kasutama ettevaatlikult ning soovitatav on alg- ja säilitusannuse vähendamine (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Ärajätku krambihood

Ravi lõpetamisel peab Trobalt'i annust järk-järgult vähendama, et viia miinimumini tagasilöögi krambihoogude võimalus. Trobalt'i annust on soovitatav vähendada vähemalt 3 nädala jooksul, välja arvatud juhul, kui ravimi järsk ärajätmine on vajalik ohutuskalutlustel (vt lõik 4.2).

Laboratoorsed analüüsid

Retigabiini toimet muutuvad nii seerumist kui uriinist bilirubiini määramise kliinilis-laboratoorsete analüüside tulemused, põhjustades väärtuste kõrgemad väärtusi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Teised epilepsiaavastased ravimid

In vitro andmed on näidanud väikest koostoimete tekkemissuurtust teiste epilepsiaavastaste ravimitega (vt lõik 5.2). Ravimite vaheliste koostoimete tekkemissuurtust uuriti seetõttu kliiniliste uuringute ühendatud analüüsi põhjal ja kuigi need andmed ei ole statistiliselt sama tugevad kui eraldiseisvatest kliinilistest koostoimeuuringutest saadud tulemused, toetavad need *in vitro* andmeid.

Nende ühendatud andmete põhjal ei avaldanud retigabiin kliiniliselt olulist toimet järgmiste epilepsiaavastaste ravimite minimaalsele plasmakontsentratsioonile:

- karbamasepiin, klobasaam, klonasepaam, gabapentiin, lamotrigiin, levetiratsetaam, okskarbasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, pregabaliin, topiramaat, valproaat, zonisamiid.

Peale selle ei täheldatud ühendatud andmete põhjal järgmiste epilepsiaavastaste ravimite kliiniliselt olulist toimet retigabiini farmakokineetikale:

- lamotrigiin, levetiratsetaam, okskarbasepiin, topiramaat, valproaat.

Nimetatud analüüs ei näidanud ka ensüümide indutseerijate (fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitaal) kliiniliselt olulist mõju retigabiini kliirensile.

Samas näitasid väikesemates II faasi uuringutes osalenud piiratud arvult patsientidelt saadud püsiseisundi andmed, et:

- fenütoiini toimet võib retigabiini süsteemne ekspositsioon väheneda 35% võrra;
- karbamasepiini toimet võib retigabiini süsteemne ekspositsioon väheneda 33% võrra.

Koostoime digoksiiniga

In vitro uuringust saadud andmed näitasid, et retigabiini N-atsetüülmetaboliit (NAMR) inhibeeris kontsentratsioonist sõltuvalt digoksiini P-glükoproteiini vahendatud transporti.

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringu põhjal suurenes retigabiini terapeutiliste annuste (600...1200 mg ööpäevas) toimet vähesel määral (8...18%) digoksiini ühekordse suukaudse annuse manustamise järgne AUC. Suurenemine ei tundunud olevat sõltuv retigabiini annusest ning seda ei

loeta kliiniliselt oluliseks. Digoksiini $C_{\max}$ märkimisväärselt ei muutunud. Digoksiini annust ei ole vaja muuta.

Koostoimed anesteetikumidega

Trobalt võib pikendada mõnede anesteetikumide (näiteks tiopentaalnaatriumi; vt lõik 5.1) poolt esile kutsutud anesteesia kestust.

Koostoime alkoholiga

Etanooli (1,0 g/kg) manustamine koos retigabiiniga (200 mg) viis ähmase nägemise esinemissageduse suurenemiseni tervetel vabatahtlikel. Patsiente soovitatakse teavitada Trobalt'i ja alkoholi koosmanustamise võimalikest toimetest nägemisele.

Suukaudsed kontratseptiivid

Retigabiini kuni 750 mg ööpäevased annused ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju suukaudsetes rasestumisvastastes tablettides sisalduva östrogeeni (etinüülöstradiool) või progestogeeni (noretindroon) farmakokineetikale. Lisaks puudus madalaannuselistel kombineeritud suukaudsetel rasestumisvastastel tablettidel kliiniliselt oluline mõju retigabiini farmakokineetikale.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epilepsiavastaste ravimitega seotud riskid üldiselt

Viljastumisvõimelised naised peavad konsulteerima spetsialistiga. Kui naine planeerib rasedust, tuleb hinnata epilepsiavastaste ravimite kasutamise vajadust. Naistel, kellel ravitakse epilepsiat, tuleb vältida epilepsiavastase ravi järsku lõpetamist, sest see võib viia hoogude taastekkeni, millele võivad olla tõsised tagajärjed nii naisele kui ka lootele.

Epilepsiavastaseid ravimeid saavate emade järglastel suureneb kaasasündinud väärarengute risk 2...3 korda võrreldes oodatava esinemissagedusega üldpopulatsioonis, mis on ligikaudu 3%. Kõige sagedamini kirjeldatud defektid on sealaelõhe, südame-veresoonkonna väärarengud ja neuraaltoru defektid. Mitme epilepsiavastase ravimi samaaegse kasutamisega on seotud suurem risk kaasasündinud väärarengute tekkeks, mistõttu tuleb võimaluse korral kasutada monoterapiat.

Trobalt'iga seotud riskid

Retigabiini kasutamise kohta rasedatel piisavad andmed puuduvad. Loomkatsed on ebapiisavad reproduktsioonitoksilisuse hindamiseks, sest nendes uuringutes saavutatud plasmakontsentratsioonid olid väiksemad, kui soovitatud annuste kasutamisel saavutatavatest (vt lõik 5.3). Rottide arengu-uuringus, kus emasloomad said tiinuse ajal ravi retigabiiniga, hilines järglastel auditiivse ehmatusearengutsoonide teke (vt lõik 5.3). Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata.

Trobalt'i ei soovitata kasutada raseduse ajal ja viljastumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta kontratseptsiooni.

Imetamine

Ei ole teada, kas retigabiin eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud retigabiini ja/või tema metaboliitide eritumist rinnapiima. Otsuse tegemisel, kas jätkata/lõpetada rinnaga toitmist või jätkata/lõpetada ravi Trobalt'iga, tuleb arvesse võtta rinnaga toimisest saadavat kasu lapsele ja Trobalt-ravist saadavat kasu emale.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei täheldatud retigabiini raviga seotud toimeid fertiilsusele. Kuid nendes uuringutes saavutatud plasmakontsentratsioonid olid väiksemad inimestel soovitatud annuste kasutamisel saavutatavatest (vt lõik 5.3).

Retigabiini toime inimese fertiilsusele ei ole kindlaks tehtud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kontrollitud kliinilistes uuringutes, eriti annuse suurendamise ajal, täheldati kõrvaltoimetena peeringlust, somnolentsust, kahelinägemist ja nägemise ähmastumist (vt lõik 4.8). Patsiente soovitatakse ravi alguses ja annuse suurendamise järgselt teavitada nimetatud kõrvaltoimete riskidest, samuti soovitatakse mitte juhtida autot või töötada masinatega enne, kui on teada, millist mõju Trobalt avaldab.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kolme mitmekeskuselise, randomiseeritud, topeltpimed, platseebokontrollitud uuringu ühendatud ohutusandmete põhjal olid kõrvaltoimed üldiselt kerged või keskmise raskusega ning neid kirjeldati kõige sagedamini esimesel 8 ravinädalal. Peeringluse, somnolentsuse, segasusseisundi, afaasia, koordinatsioonihäirete, treemori, tasakaaluhäirete, mäluhäirete, kõndimishäirete, ähmase nägemise ja kõhukinnisuse puhul esines selge seos annuse suurusega.

Kõrvaltoimed, mis olid kõige sagedamini ravi katkestamise põhjuseks, olid peeringlus, somnolentsus, väsimus ja segasusseisund.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimete klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni:

Väga sage: $\geq 1/10$
Sage: $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt: $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv: $\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$
Väga harv: $< 1/10000$

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired		Kehakaalu tõus Söögiisu suurenemine	
Psühhiaatrilised häired		Segasusseisund Psühhootilised häired Hallutsinatsioonid Desorientatsioon Ärevus	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Pearinglus Somnolentsus	Amneesia Afaasia Koordinaatsioonihäired Vertiigo Paresteesia Treemor Tasakaaluhäired Mäluhäired Düsfaasia Düsartria Tähelepanuhäire Kõndimishäired Müokloonus	Hüpokineesia
Silma kahjustused	Pärast mitmeid aastaid kestnud ravi on täheldatud silma kudede, kaasa arvatud võrkkesta pigmendi muutusi (värvuse muutust). Mõned neist juhtudest on olnud seotud nägemishäiretega.	Kahelinägemine Ähmane nägemine Omandatud vitelliformne makulopaatia	
Seedetrakti häired		Iiveldus Kõhukinnisus Dispepsia Suukuivus	Düsfaagia
Maksa ja sapiteede häired		Maksafunktsiooni näitajate tõus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Täheldatud on küünte, huulte ja/või naha värvumist sinakashalliks, üldjuhul suuremate annuste kasutamisel ja pärast mitmeid aastaid kestnud ravi.		Nahalööve Liighigistamine
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria Raskendatud urineerimise alustamine Hematuuria Kromatuuria	Uriinipeetus Neerukivitõbi
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Asteenia Halb enesetunne Perifeersed tursed	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Urineerimishäiretega seotud kõrvaltoimeid, sh uriinipeetust, kirjeldati ühendatud ohutusandmete põhjal 5%-l retigabiiniga ravitud patsientidest (vt lõik 4.4). Enamus kõrvaltoimetest tekkis esimese 8 ravinädala jooksul ning puudus selge seos annuse suurusega.

Ühendatud andmestikku hõlmatud retigabiiniga ravitud patsientide seas esines segasusseisundit 9%-l, hallutsinatsioonid 2%-l ja psühhootilisi häireid 1%-l patsientidest (vt lõik 4.4). Enamus kõrvaltoimetest tekkis esimese 8 ravinädala jooksul ning selge seos annuse suurusega esines ainult segasusseisundi puhul.

Kliinilistes uuringutes osalenud isikutelt saadud kõrvaltoimete andmed näitasid küünte, huulte, naha ja/või limaskestade värvuse muutuse esinemissagedust 3,6% ravimiga kokkupuute patsiendiaasta kohta. Selle kõrvaltoime kumulatiivne esinemissagedus pärast 1 aasta, 2 aastat, 3 aastat, 4 aastat ja 5 aastat kestnud ravi on vastavalt ligikaudu 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% ja 16,7%.

Ligikaudu 30...40%-l kliinilistes uuringutes osalenutest, kes said ravi retigabiiniga ja kellele tehti naha ja/või silmade uuring, ilmnemiseid küünte, huulte, naha ja/või limaskestade värvuse muutuse või mitte-võrkkesta silma pigmentatsiooni leiud, ning 15...30%-l kliinilistes uuringutes osalenutest, kes said ravi retigabiiniga ja kellele tehti silmade uuring, ilmnemiseid võrkkesta pigmentatsiooni leiud. Lisaks on nii kliinilistes uuringutes kui ka spontaansete teadete põhjal tuvastatud omandatud vitelliormse makulopaatia juhtumid.

Eakatel patsientidelt saadud andmed näitavad, et neil võivad suurema tõenäosusega tekkida teatud kesknärvisüsteemi kõrvaltoimed, sh somnolentsus, amneesia, koordinatsioonihäired, vertiigo, treemor, tasakaaluhäired, mäluhäired ja kõndimishäired.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiu töötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Retigabiini üleannustamise kogemus on piiratud.

Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud retigabiini üleannustamist 2500 mg ületavate ööpäevaste annustega. Lisaks terapeutiliste annuste puhul täheldatavatele kõrvaltoimetele avaldusid retigabiini üleannustamisahtudena agitatsioon, agressiivne käitumine ja ärrituvus. Järelnähtusid ei ole kirjeldatud.

Vabatahtlikega läbi viidud uuringus tekkisid südame rütmihäired (südameseiskus/asüstoolia või ventrikulaarne tahükardia) kahel uuritava 3 tunni jooksul pärast retigabiini ühekordse 900 mg annuse manustamist. Arrütmiaid taandusid iseeneslikult ning mõlemad vabatahtlikud paranesid järelnähtudeta.

Ravi

Üleannustamise korral on soovitatav kasutada sobivat toetavat ravi vastavalt kliinilisele näidustusele, mis hõlmab elektrokardiogrammi (EKG) monitooringut. Edasine ravi peab toimuma vastavalt riikliku mürgistuskeskuse (kui see on olemas) soovistutele.

Hemodialüüsi tulemusena väheneb retigabiini ja NAMR'i plasmakontsentratsioon ligikaudu 50%.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained,
ATC-kood: N03AX21.

Toimemehhanism

Kaaliumikanalid on ühed närvirakkudes leiduvad pingest sõltuvad ionkanalid, mis on olulised neuronaalse aktiivsuse määrajad. *In vitro* uuringud näitavad, et retigabiini toime avaldub eeskätt neuronaalsete kaaliumikanalite (KCNQ2 [Kv7.2] ja KCNQ3 [Kv7.3]) avamise kaudu. See stabiliseerib puhkeoleku membraanipotentsiaali ja kontrollib alalävist elektrilist erutatavust närvirakkudes, hoides seeläbi ära epileptiformse aktsioonipotentsiaali tekke. Mutatsioonid KCNQ kanalites on mitmete inimesel esinevate pärilike häirete, sh epilepsia (KCNQ2 ja 3) põhjuseks. Retigabiini toimemehhanism kaaliumikanalitele on hästi dokumenteeritud, kuid muud mehhanismid, mille kaudu võib avalduda retigabiini epilepsiavastane toime, vajavad veel täiendavat selgitamist.

Mitmetes epilepsia mudelites tõstis retigabiin maksimaalse elektrilöögi, pentüülene tetrasooli, pikrotoksiini ja N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) poole esile kutsutud hoogude tekke läve. Mitmes mudelis avaldas retigabiin ka inhibeerivat toimet, näiteks täieliku stimulatsiooni seisundis või mõnel juhul selle tekke ajal. Lisaks oli retigabiin efektiivne *status epilepticuse* vältimisel närilistel, kellel olid koobalti poolt esile kutsutud epileptogeensed kolded, ning tooniliste hoogude inhibeerimisel geneetiliselt tundlikel hiirtel. Nende mudelite tähtsus inimesel esineva epilepsia suhtes on aga teadmata.

Farmakodünaamilised toimed

Rottidel pikenes retigabiini toimel tiopentaalnaatriumi poolt esile kutsutud uneaeg ligikaudu 4 minutist 53 minutini ja propofooli poolt esile kutsutud uneaeg ligikaudu 8 minutist 12 minutini. Puudus toime halotaani või metoheksitaalnaatriumi poolt esile kutsutud uneajale. Retigabiini toimel võib pikeneda mõnede anesteetikumide (nt tiopentaalnaatriumi) poolt esile kutsutud anesteesia kestus.

Täiendava retigabiinravi kliiniline efektiivsus partsiaalsete hoogude korral

Läbi on viidud kolm mitmekeskuselist, randomiseeritud, topeltpimedat, platseebokontrollitud uuringut, kus osales kokku 1239 täiskasvanud patsienti, et hinnata retigabiini kasutamist partsiaalsete hoogude (sekundaarse generalisatsiooniga või ilma) täiendavaks raviks. Kõikidel uuringutesse kaasatud patsientidel pidi olema esinenud hoo, mis ei allunud piisavalt 1...3-le samaaegselt kasutatud epilepsiavastasele ravimile ning üle 75% kõikidest patsientidest kasutas samaaegselt ≥ 2 epilepsiavastast ravimit. Kõikide uuringute lõikes oli epilepsia keskmine kestus 22 aastat ja keskmine ravieelse hoogude sagedus jäi vahemikku 8...12 hoogu 28 päeva kohta. Patsiendid randomiseeriti saama platseebot või retigabiini annuses 600, 900 või 1200 mg ööpäevas (vt tabel 1). 8-nädalase uuringu alguse perioodi jooksul pidi patsientidel esinema ≥ 4 partsiaalset hoogu 28 päeva kohta. Patsiendid ei tohtinud olla hoovabad ≥ 21 päeva. Säilitusravi faasi kestus oli 8 või 12 nädalat.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid:

- 28 päeva partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse protsentuaalne muutus uuringu algusest kuni topeltpimeda faasini (annuse suurendamise ja säilitusravi faasid kombineeritult) kõigis kolmes uuringus;
- ravile reageerinute määr (defineeriti patsientide protsendina, kellel vähenes 28 päeva partsiaalsete hoogude kogu esinemissagedus $\geq 50\%$) uuringu algusest kuni säilitusravi faasini (ainult uuringud 301 ja 302).

Kolmes kliinilises uuringus oli retigabiin efektiivne täiendava ravina partsiaalsete hoogudega täiskasvanutel (tabel 1). Retigabiin oli statistiliselt oluliselt parem platseebost ööpäevaste annuste 600 mg (üks uuring), 900 mg (kaks uuringut) ja 1200 mg (kaks uuringut) puhul.

Uuringute eesmärk ei olnud hinnata spetsiifilisi epilepsiaavastaste ravimite kombinatsioone. Seega ei ole lõplikult tõestatud retigabiini efektiivsus ja ohutus, kui seda kasutatakse koos epilepsiaavastaste ravimitega, mida on kliinilistes uuringutes foonravina kasutatud harvem (sh levetiratsetaam).

Tabel 1. 28 päeva partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse ja ravile reageerinute määra protsentuaalsete muutuste kokkuvõte

Uuring (n=populatsioon topeltpimedas faasis; n=populatsioon säilitusravi faasis)	Platseebo	Retigabiin		
		60 mg/ päevas	900 mg/ päevas	1200 mg/ päevas
Uuring 205 (n=396; n=303)				
Partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse (keskmine) % muutus	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Ravile reageerinute määr (teisene tulemusnäitaja)	26%	28%	41%	41%*
Uuring 301 (n=305; n=256)				
Partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse (keskmine) % muutus	-18%	~	~	-44%*
Ravile reageerinute määr	23%	~	~	56%*
Uuring 302 (n=538; n=471)				
Partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse (keskmine) % muutus	-16%	-28%*	-40%*	~
Ravile reageerinute määr	19%	39%*	47%*	~

* Statistiliselt oluline, $p \leq 0,05$

~ Annust ei uuritud

Kolme platseebokontrollitud uuringu avatud jätku-uuringutes püsis efektiivsus vähemalt 12 kuud kestnud hindamisperioodi vältel (365 patsienti).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Trobalt'iga läbi viidud uuringute tulemusi 0 kuni alla 2 aasta vanuste Lennox-Gastaut sündroomiga laste kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Trobalt'iga läbi viidud uuringute tulemused 2 kuni alla 18-aastaste Lennox-Gastaut sündroomiga laste ja 0 kuni alla 18-aastaste partsiaalsete hoogudega laste kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordsete ja korduvate suukaudsete annuste manustamist imendub retigabiin kiiresti; keskmised t_{max} väärtused jäävad üldjuhul vahemikku 0,5...2 tundi. Retigabiini absoluutne suukaudne biosaadavus võrreldes veenisisesega annusega on ligikaudu 60%.

Retigabiini manustamisel koos suure rasvasisaldusega einega ei muutunud retigabiini imendumise üldine ulatus, kuid toit vähendas C_{max} väärtuste uuritavate vahelist varieeruvust (23%) võrreldes tühja kõhuga (41%) ning viis C_{max} väärtuste suurenemiseni (38%). Toidu mõju C_{max} väärtustele tavalistes kliinilistes tingimustes ei tohiks olla kliiniliselt oluline. Seetõttu võib Trobalt'i manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Kontsentratsioonivahemikus 0,1...2 µg/ml on retigabiini seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 80%. Veenisisese manustamise järgselt on retigabiini püsiseisundi jaotusruumala 2...3 l/kg.

Biotransformatsioon

Inimese organismis metaboliseerub retigabiin ulatuslikult. Märkimisväärne osa retigabiini annusest muudetakse inaktiivseteks N-glükuroniidideks. Retigabiin metaboliseerub ka N-atsetüülmetaboliidiks (NAMR), mis glükuroniseeritakse samuti olulisel määral. Loomudelites on NAMR'il epilepsiavastane toime, kuid nõrgem kui retigabiinil.

Puuduvad tõendid retigabiini või NAMR'i oksüdatiivse metabolismi kohta maksas tsütokroom P450 ensüümide poolt. Seetõttu ei mõjuta tsütokroom P450 ensüümide inhibiitorite või indutseerijate samaaegne manustamine tõenäoliselt retigabiini või NAMR'i farmakokineetikat.

In vitro uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et retigabiin inhibeerib põhilisi tsütokroom P450 isoensüüme (sh CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4/5) vähesel määral või üldse mitte. Lisaks ei indutseerinud retigabiin ja NAMR isoensüüme CYP1A2 või CYP3A4 inimese primaarsetes hepatotsüütides. Seetõttu ei mõjuta retigabiin suure tõenäosusega põhiliste tsütokroom P450 isoensüümide substraatide farmakokineetikat inhibeerimise või indutseerimise mehhanismide kaudu.

Eritumine

Retigabiini eliminatsioon toimub kombineeritult maksas toimuva metabolismi ja neerude kaudu eritumise teel. Uriiniga eritub kokku umbes 84% annusest, sh N-atsetüülmetaboliit (18%), toimeaine ja N-atsetüülmetaboliidi N-glükuroniidid (24%) ja toimeaine muutumatul kujul (36%). Ainult 14% retigabiini annusest eritub roojaga. Retigabiini poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 6...10 tundi. Veenisisese manustamise järgselt on retigabiini plasma kogukliirens tüüpiliselt 0,4...0,6 l/t/kg.

Lineaarsus

Retigabiini farmakokineetika on põhiliselt lineaarne ühekordsete annuste vahemikus 25...600 mg tervetel vabatahtlikel ja kuni 1200 mg ööpäevaste annuste puhul epilepsiahaigetel; korduva manustamise järgselt ravimi eotamatut kuhjumist ei esine.

Patsientide erigrupid

Neerukahjustus

Ühekordse annuse manustamise uuringus suurenes kerge neerukahjustusega vabatahtlikel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) retigabiini AUC ligikaudu 30% ja mõõduka kuni raske neerukahjustusega vabatahtlikel (kreatiniini kliirens <50 ml/min) ligikaudu 100% tervete vabatahtlikega võrreldes. Keskmise raskusega ja raske neerukahjustuse korral soovitatakse korrigeerida Trobalt'i annust, kerge neerukahjustuse korral ei ole see vajalik (vt lõik 4.2).

Tervetel vabatahtlikel ja lõppstaadiumis neeruhaigusega isikutel läbi viidud ühekordse annuse manustamise uuringus suurenes lõppstaadiumis neeruhaigusega isikutel retigabiini AUC ligikaudu 100% võrreldes tervete vabatahtlikega.

Teises ühekordse annuse uuringus, kus osalesid pikaajalist hemodialüüsi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega isikud (n=8) ja dialüüsi alustati ligikaudu 4 tundi pärast retigabiini ühekordse annuse (100 mg) manustamist, vähenes retigabiini kontsentratsioon dialüüsi algusest kuni lõpuni keskmiselt 52%. Dialüüsiaegne plasmakontsentratsiooni protsentuaalne vähenemine jäi vahemikku 34...60%, välja arvatud ühel uuritaval, kellel täheldati 17% langust.

Maksakahjustus

Ühekordse annuse manustamise uuringus ei täheldatud kerge maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh skoor 5...6) kliiniliselt olulist toimet retigabiini AUC väärtustele. Mõõduka maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh skoor 7...9) suurenes retigabiini AUC ligikaudu 50% ja raske maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh skoor >9) ligikaudu 100% tervete vabatahtlikega võrreldes. Keskmise raskusega ja raske maksakahjustuse korral soovitatakse korrigeerida Trobalt'i annust (vt lõik 4.2).

Kehakaal

Populatsioonifarmakokineetilises analüüsis suurenes retigabiini kliirens suurema keha pindala puhul. Samas ei loeta seda suurenemist kliiniliselt märkimisväärseks ning kuna retigabiini annust suurendatakse järk-järgult vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele ja taluvusele, ei ole vajalik annuse korrigeerimine kehakaalu alusel.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Ühekordse annuse manustamise uuringus oli ravimi eliminatsioon aeglasem tervetel eakatel vabatahtlikel (66...82-aastased) tervete noorte täiskasvanud vabatahtlikega võrreldes. Nii tulemuseks olid kõrgemad AUC väärtused (umbes 40...50%) ja pikem terminaalne poolväärtus (30%) (vt lõik 4.2).

Sugu

Ühekordse annuse manustamise uuringu tulemused näitasid, et noorte täiskasvanud vabatahtlike seas oli retigabiini C_{max} ligikaudu 65% kõrgem naistel kui meestel ning eakate vabatahtlike (66...82-aastased) seas oli retigabiini C_{max} ligikaudu 75% kõrgem naistel kui meestel. Kui C_{max} väärtused kohandati kehakaalu järgi, olid need ligikaudu 30% kõrgemad noortel naistel kui meestel ning 40% kõrgemad eakatel naistel kui meestel. Samas puudus selge sooga seotud erinevus kehakaalu järgi kohandatud kliirensi osas ning kuna retigabiini annust suurendatakse järk-järgult vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele ja taluvusele, ei ole vajalik annuse korrigeerimine soo alusel.

Rass

Mitme tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringu *post-hoc* analüüs näitas retigabiini kliirensi 20% vähenemist tervetel mustanahalistel vabatahtlikel tervete valge nahavärviga vabatahtlikega võrreldes. Kuid seda toimet ei loeta kliiniliselt oluliseks, mistõttu ei ole vaja Trobalt'i annust korrigeerida.

Lapsed

Lastel vanuses alla 12 aasta ei ole retigabiini farmakokineetikat uuritud.

Avatud, korduvate annuste farmakokineetika, ohutuse ja taluvuse uuringus, kus osales viis partsiaalsete hoogudega uuritavat 12 kuni alla 18 aasta vanuses, tehti kindlaks, et retigabiini farmakokineetika noorukitel on vastavuses retigabiini farmakokineetikaga täiskasvanutel. Kuid retigabiini efektiivsus ja ohutus noorukitel ei ole kindlaks tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringutes limiteeris maksimaalseid annuseid retigabiini farmakoloogiliste toimete tugevnemine (sh ataksia, hüpokineesia ja treemor). Loomkatsetes ei ilmnenu neid toimeid ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid üldjuhul väiksemad inimestel soovitatud kliiniliste annuste kasutamisel saavutatavatest väärtustest.

Koerte uuringus täheldati sapipõie distensiooni, kuid puudusid kolestaasi ilmingud või muud sapipõie funktsioonihäirete nähud ning sapi väljutusmaht ei muutunud. Koertel täheldatud sapipõie distensioon viis lokaalse maksakompressiooni tekkeni. Kliiniliselt sapipõie funktsioonihäirete nähtusid ei täheldatud.

Genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsioonitoksilisus

Retigabiin ei mõjutanud fertiilsust ega üldist reproduktsioonivõimet.

Rottidel läbisid retigabiin ja/või tema metaboliidid platsentat, mille tulemusena oli ravimi kontsentratsioon kudedes sarnane emasloomadel ja loodetel.

Pärast retigabiini manustamist tiinetele loomadele organogeneesi perioodil puudusid teratogeensuse ilmingud. Peri- ja postnataalse arengu uuringus rottidel seostati retigabiini suurenenud perinataalse suremusega pärast ravimi manustamist tiinuse ajal. Lisaks hilines auditiivse ehmatuse reaktsiooni teke. Need leiud ilmnesid ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid väiksemad kliiniliselt soovitatud annuste manustamisel saavutatavatest väärtustest ning nendega kaasnesid emaslooma mürgistusnähud (sh ataksia, hüpokineesia, treemor ja kaaluübe langus). Emaslooma mürgistusnähud takistasid suuremate annuste manustamist emasloomadele ja seeläbi inimestel kasutatava ravi ohutuspiiride tuvastamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Naatriumkroskarmelloos
Hüpromelloos
Magneesiumsteraat
Mikrokristalliline tselluloos.

Tableti kate

100 mg tabletid:
Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)
Kollane raudoksiid (E172)
Letsitiin (soja)
Ksantaankummi.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 mg tabletid:
Läbipaistmatud PVC-PVDC-alumiiniumfooliumist blisterpakendid. Pakendis on 21 või 84 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. märts 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. jaanuar 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trobalt 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg retigabiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollased piklikud õhukese polümeerikattega tabletid (7,1 mm x 14 mm), mille ühel küljel on tähis "RTG-200".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Trobalt on näidustatud ravimresistentsete partiaalsete hooegade (sekundaarse generalisatsiooniga või ilma) täiendavaks raviks 18-aastastel või vanematel epilepsiaga patsientidel, kui muud sobivad kombinatsioonid teiste ravimitega ei ole olnud piisava toimega või talutavad.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Optimaalse tasakaalu saavutamiseks efektiivsuse ja taluvuse vahel tuleb Trobalt'i annust järk-järgult suurendada vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele.

Maksimaalne ööpäevane algannus on 300 mg (100 mg kolm korda ööpäevas). Seejärel suurendatakse ööpäevast koguanust maksimaalselt 150 mg kaupa nädalas vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele ja taluvusele. Efektiivne säilitusannus jääb vahemikku 600...1200 mg ööpäevas.

Maksimaalne ööpäevane säilitusannus on 1200 mg. Suuremate kui 1200 mg ööpäevaste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

Kui patsiendil jääb üks või enam annust manustamata, soovitatakse ühekordne annus võtta niipea, kui meelde tuleb.

Pärast unustatud annuse manustamist peab mööduma vähemalt 3 tundi enne järgmise annuse võtmist ning seejärel tuleb jätkata ravi tavalise skeemi alusel.

Trobalt-ravi lõpetamisel peab annust vähendama järk-järgult vähemalt 3 nädala jooksul (vt lõik 4.4).

Eakad (65-aastased ja vanemad)

65-aastastelt ja vanematelt patsientidelt on saadud vaid väheseid andmeid retigabiini ohutuse ja efektiivsuse kohta. Eakatel patsientidel soovitatakse vähendada Trobalt'i alg- ja säilitusannust. Ööpäevane algannus on 150 mg ning annuse järk-järgulise suurendamise perioodil tuleb ööpäevast koguanust suurendada maksimaalselt 150 mg kaupa nädalas vastavalt patsiendi individuaalsele

ravivastusele ja taluvusele. 900 mg ületavate ööpäevaste annuste kasutamine ei ole soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Retigabiin ja tema metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu.

Kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min; vt lõik 5.2) ei ole vaja annust muuta.

Keskmise raskusega või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <50 ml/min; vt lõik 5.2) soovitatakse Trobalt'i alg- ja säilitusannust vähendada 50% võrra. Ööpäevane algannus on 150 mg ning annuse järk-järgulise suurendamise perioodil soovitatakse ööpäevast koguannust suurendada 50 mg kaupa nädalas, maksimaalse ööpäevase koguannuseni 600 mg.

Hemodialüüsi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid peavad dialüüsi päeval võtma kolm annust ööpäevas nagu tavaliselt. Lisaks on vahetult pärast hemodialüüsi soovitatav võtta üks lisaannus. Kui dialüüsi lõpu poole tekivad läbimurde krampid, võib kaaluda veel ühe lisaannuse manustamist järgnevate dialüüsi protseduuride alguses.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor 5...6; vt lõik 5.2) ei ole vaja annust muuta.

Keskmise raskusega või raske maksakahjustuse korral (Child-Pugh skoor ≥ 7 ; vt lõik 5.2) soovitatakse Trobalt'i alg- ja säilitusannust vähendada 50% võrra. Ööpäevane algannus on 150 mg ning annuse järk-järgulise suurendamise perioodil soovitatakse ööpäevast koguannust suurendada 50 mg kaupa nädalas, maksimaalse ööpäevase koguannuseni 600 mg.

Lapsed

Retigabiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud (vt lõik 5.2). Antud hetkel teadaolevad farmakokineetilised andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Trobalt on suukaudseks manustamiseks. Tablette manustatakse iga päev kolmeks väiksemaks annuseks jagatuna. Tabletid tuleb neelata tervelt, neid ei tohi närida, purustada ega poolitada.

Trobalt'i võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Silma kahjustused

Retigabiini pikaajalistes kliinilistes uuringutes on kirjeldatud silma kudede, kaasa arvatud võrkkesta pigmendi muutusi (värvuse muutust), mõnikord (kuid mitte alati) koos naha, huulte või küünte pigmendi muutustega (vt järgmine lõik ja lõik 4.8). Mõnedel isikutel on kirjeldatud võrkkesta pigmentatsiooni pöörduvust pärast retigabiinravi lõpetamist. Nende leidude pikaajaline prognoos on praegu teadmata, kuid mõningaid juhtusid on seostatud nägemishäiretega.

Lisaks on tuvastatud ka makula ehk kollatähni häirete eraldi vorm vitelliformse makulopaatia tunnustega (vt lõik 4.8), mida enamikel juhtudel diagnoosti optilise koherentstomograafia uuringu abil. Vitelliformse makulopaatia progresseerumise kiirus ning mõju võrkkesta ja kollatähni funktsioonile ning nägemisele on ebaselge. Kirjeldatud on nägemishäireid (nägemisvälja ahenemine, tsentraalse nägemise kaotus ja nägemisteravuse langus).

Kõikidele patsientidele tuleb enne ravi alustamist ja vähemalt iga kuue kuu järel teha põhjalik silmade uuring, mis peab sisaldama nägemisteravuse kontrolli, uuringut pilulambiga, laiendatud pupillidega silmapõhja fotograafiat ja makula optilist koherentstomograafiat. Kui leitakse võrkkesta pigmendi muutused, vitelliformse makulopaatia või nägemise muutused, tohib ravi Trobalt'iga jätkata ainult pärast kasu/riski suhte hoolikat ümberhindamist. Kui ravi jätkatakse, tuleb patsienti veelgi hoolikamalt jälgida.

Naha kahjustused

Retigabiini pikaajalistes kliinilistes uuringutes on kirjeldatud naha, huulte või küünte pigmendi muutusi (värvuse muutust), mõnikord (kuid mitte alati) koos silma kudede pigmendi muutustega (vt eelmine lõik ja lõik 4.8). Patsientidel, kellel need muutused tekivad, tohib ravi Trobalt'iga jätkata ainult pärast kasu/riski suhte hoolikat ümberhindamist.

Uriinipeetus

Retigabiini kontrollitud kliinilistes uuringutes on kirjeldatud uriinipeetus, düsuuriat ja raskendatud urineerimise alustamist, üldjuhul esimese 8 ravinädala jooksul (vt lõik 4.8). Trobalt'i tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on risk uriinipeetuse tekkeks, ning soovitatav on patsiente teavitada nende võimalike toimete ohust.

QT-intervall

Tervete isikutega läbi viidud südame erutusjuhtivuse uuring on näidanud, et 1200 mg-ni suurendatud retigabiini ööpäevastel annustel oli QT-intervalli pikendav toime. Individuaalse korrigeeritud QT-intervalli (QTcI) keskmist pikendamist kuni 6,7 ms (95% ühepoolse usaldusvahemiku ülempiir 12,6 ms) täheldati 3 tunni jooksul pärast ravimi manustamist. Ettevaatlik peab olema Trobalt'i määramisel koos teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimitega ning patsientidele, kellel esineb teadaolev QT-intervalli pikenedamine, kongestiivne südamepuudulikus, vatsakeste hüpertroofia, hüpokaleemia või hüpomagneemia, samuti 65-aastastele ja vanematele ravi alustavatele patsientidele.

Nendele patsientidele soovitatakse enne Trobalt-ravi alustamist teha elektrokardiogramm (EKG) ning nendele, kellel on ravieelne korrigeeritud QT-intervall >440 ms, tuleb EKG teha ka säilitusannuse saavutamisel.

Psühhiaatrilised häired

Retigabiini kontrollitud kliinilistes uuringutes on kirjeldatud segasusseisundit, psühhootilisi häireid ja hallutsinatsioone (vt lõik 4.8). Need ilmsid üldjuhul esimese 8 ravinädala jooksul ning nende tõttu oli sageli vaja ravi katkestada. Patsiente soovitatakse teavitada nende võimalike toimete ohust.

Suitsiidirisk

Epilepsiavastaseid ravimeid erinevatel näidustustel saavatel patsientidel on kirjeldatud suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist. Epilepsiavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrollitud uuringute metaanalüüs näitas samuti suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism on teadmata ning olemasolevad andmed ei välista riski suurenemise võimalust retigabiini puhul.

Seetõttu tuleb patsiente jälgida suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise ilmingute suhtes ning kaaluda sobiva ravi alustamist. Suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise ilmnemisel soovitatakse patsientidel (või nende hooldajatel) pöörduda arsti poole.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Eakatel patsientidel võib olla suurem risk kesknärvisüsteemi kõrvaltoimete, uriinipeetuse ja kodade virvenduse tekkeks. Nendel patsientidel peab Trobalt'i kasutama ettevaatlikult ning soovitatav on alg- ja säilitusannuse vähendamine (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Ärajätku krambihood

Ravi lõpetamisel peab Trobalt'i annust järk-järgult vähendama, et viia miinimumini tagasilöögi krambihoogude võimalus. Trobalt'i annust on soovitatav vähendada vähemalt 3 nädala jooksul, välja arvatud juhul, kui ravimi järsk ärajätmine on vajalik ohutuskalutlustel (vt lõik 4.2).

Laboratoorsed analüüsid

Retigabiini toimet muutuvad nii seerumist kui uriinist bilirubiini määramise kliinilis-laboratoorsete analüüside tulemused, põhjustades väärtuste kõrgemad väärtusi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Teised epilepsiaavastased ravimid

In vitro andmed on näidanud väikest koostoimete tekkevõimalust teiste epilepsiaavastaste ravimitega (vt lõik 5.2). Ravimite vaheliste koostoimete tekkevõimalust uuriti seetõttu kliiniliste uuringute ühendatud analüüsi põhjal ja kuigi need andmed ei ole statistiliselt sama tugevad kui eraldiseisvatest kliinilistest koostoimeuuringutest saadud tulemused, toetavad need *in vitro* andmeid.

Nende ühendatud andmete põhjal ei avaldanud retigabiin kliiniliselt olulist toimet järgmiste epilepsiaavastaste ravimite minimaalsele plasmakontsentratsioonile:

- karbamasepiin, klobasaam, klonasepaam, gabapentiin, lamotrigiin, levetiratsetaam, okskarbasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, pregabaliin, topiramaat, valproaat, zonisamiid.

Peale selle ei täheldatud ühendatud andmete põhjal järgmiste epilepsiaavastaste ravimite kliiniliselt olulist toimet retigabiini farmakokineetikale:

- lamotrigiin, levetiratsetaam, okskarbasepiin, topiramaat, valproaat.

Nimetatud analüüs ei näidanud ka ensüümide indutseerijate (fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitaal) kliiniliselt olulist mõju retigabiini kliirensile.

Samas näitasid väikesemates II faasi uuringutes osalenud piiratud arvult patsientidelt saadud püsiseisundi andmed, et:

- fenütoiini toimet võib retigabiini süsteemne ekspositsioon väheneda 35% võrra;
- karbamasepiini toimet võib retigabiini süsteemne ekspositsioon väheneda 33% võrra.

Koostoime digoksiiniga

In vitro uuringust saadud andmed näitasid, et retigabiini N-atsetüülmetaboliit (NAMR) inhibeeris kontsentratsioonist sõltuvalt digoksiini P-glükoproteiini vahendatud transporti.

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringu põhjal suurenes retigabiini terapeutiliste annuste (600...1200 mg ööpäevas) toimet vähesel määral (8...18%) digoksiini ühekordse suukaudse annuse manustamise järgne AUC. Suurenemine ei tundunud olevat sõltuv retigabiini annusest ning seda ei

loeta kliiniliselt oluliseks. Digoksiini $C_{\max}$ märkimisväärselt ei muutunud. Digoksiini annust ei ole vaja muuta.

Koostoimed anesteetikumidega

Trobalt võib pikendada mõnede anesteetikumide (näiteks tiopentaalnaatriumi; vt lõik 5.1) poolt esile kutsutud anesteesia kestust.

Koostoime alkoholiga

Etanooli (1,0 g/kg) manustamine koos retigabiiniga (200 mg) viis ähmase nägemise esinemissageduse suurenemiseni tervetel vabatahtlikel. Patsiente soovitatakse teavitada Trobalt'i ja alkoholi koosmanustamise võimalikest toimetest nägemisele.

Suukaudsed kontratseptiivid

Retigabiini kuni 750 mg ööpäevased annused ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju suukaudsetes rasestumisvastastes tablettides sisalduva östrogeeni (etinüülöstradiool) või progestogeeni (noretindroon) farmakokineetikale. Lisaks puudus madalaannuselistel kombineeritud suukaudsetel rasestumisvastastel tablettidel kliiniliselt oluline mõju retigabiini farmakokineetikale.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epilepsiavastaste ravimitega seotud riskid üldiselt

Viljastumisvõimelised naised peavad konsulteerima spetsialistiga. Kui naine planeerib rasedust, tuleb hinnata epilepsiavastaste ravimite kasutamise vajadust. Naistel, kellel ravitakse epilepsiat, tuleb vältida epilepsiavastase ravi järsku lõpetamist, sest see võib viia hoogude taastekkeni, millele võivad olla tõsised tagajärjed nii naisele kui ka lootele.

Epilepsiavastaseid ravimeid saavate emade järglastel suureneb kaasasündinud väärarengute risk 2...3 korda võrreldes oodatava esinemissagedusega üldpopulatsioonis, mis on ligikaudu 3%. Kõige sagedamini kirjeldatud defektid on sealaelõhe, südame-veresoonkonna väärarengud ja neuraaltoru defektid. Mitme epilepsiavastase ravi samaaegse kasutamisega on seotud suurem risk kaasasündinud väärarengute tekkeks, mistõttu tuleb võimaluse korral kasutada monoterapiat.

Trobalt'iga seotud riskid

Retigabiini kasutamise kohta rasedatel piisavad andmed puuduvad. Loomkatsed on ebapiisavad reproduktsioonitoksilisuse hindamiseks, sest nendes uuringutes saavutatud plasmakontsentratsioonid olid väiksemad, kui soovitatud annuste kasutamisel saavutatavatest (vt lõik 5.3). Rottide arengu-uuringus, kus emasloomad said tiinuse ajal ravi retigabiiniga, hilines järglastel auditiivse ehmatusearengute teke (vt lõik 5.3). Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata.

Trobalt'i ei soovitata kasutada raseduse ajal ja viljastumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta kontratseptsiooni.

Imetamine

Ei ole teada, kas retigabiin eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud retigabiini ja/või tema metaboliitide eritumist rinnapiima. Otsuse tegemisel, kas jätkata/lõpetada rinnaga toimine või jätkata/lõpetada ravi Trobalt'iga, tuleb arvesse võtta rinnaga toimisest saadavat kasu lapsele ja Trobalt-ravist saadavat kasu emale.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei täheldatud retigabiini raviga seotud toimeid fertiilsusele. Kuid nendes uuringutes saavutatud plasmakontsentratsioonid olid väiksemad inimestel soovitatud annuste kasutamisel saavutatavatest (vt lõik 5.3).

Retigabiini toime inimese fertiilsusele ei ole kindlaks tehtud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kontrollitud kliinilistes uuringutes, eriti annuse suurendamise ajal, täheldati kõrvaltoimetena peeringlust, somnolentsust, kahelinägemist ja nägemise ähmastumist (vt lõik 4.8). Patsiente soovitatakse ravi alguses ja annuse suurendamise järgselt teavitada nimetatud kõrvaltoimete riskidest, samuti soovitatakse mitte juhtida autot või töötada masinatega enne, kui on teada, millist mõju Trobalt avaldab.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kolme mitmekeskuselise, randomiseeritud, topeltpimed, platseebokontrollitud uuringu ühendatud ohutusandmete põhjal olid kõrvaltoimed üldiselt kerged või keskmise raskusega ning neid kirjeldati kõige sagedamini esimesel 8 ravinädalal. Peeringluse, somnolentsuse, segasusseisundi, afaasia, koordinatsioonihäirete, treemori, tasakaaluhäirete, mäluhäirete, kõndimishäirete, ähmase nägemise ja kõhukinnisuse puhul esines selge seos annuse suurusega.

Kõrvaltoimed, mis olid kõige sagedamini ravi katkestamise põhjuseks, olid peeringlus, somnolentsus, väsimus ja segasusseisund.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimete klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni:

Väga sage: $\geq 1/10$
Sage: $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt: $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv: $\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$
Väga harv: $< 1/10000$

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired		Kehakaalu tõus Söögiisu suurenemine	
Psühhiaatrilised häired		Segasusseisund Psühhootilised häired Hallutsinatsioonid Desorientatsioon Ärevus	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Pearinglus Somnolentsus	Amneesia Afaasia Koordinaatsioonihäired Vertiigo Paresteesia Treemor Tasakaaluhäired Mäluhäired Düsfaasia Düsartria Tähelepanuhäire Kõndimishäired Müokloonus	Hüpokineesia
Silma kahjustused	Pärast mitmeid aastaid kestnud ravi on täheldatud silma kudede, kaasa arvatud võrkkesta pigmendi muutusi (värvuse muutust). Mõned neist juhtudest on olnud seotud nägemishäiretega.	Kahelinägemine Ähmane nägemine Omandatud vitelliformne makulopaatia	
Seedetrakti häired		Iiveldus Kõhukinnisus Dispepsia Suukuivus	Düsfaagia
Maksa ja sapiteede häired		Maksafunktsiooni näitajate tõus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Täheldatud on küünte, huulte ja/või naha värvumist sinakashalliks, üldjuhul suuremate annuste kasutamisel ja pärast mitmeid aastaid kestnud ravi.		Nahalööve Liighigistamine
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria Raskendatud urineerimise alustamine Hematuuria Kromatuuria	Uriinipeetus Neerukivitõbi
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Asteenia Halb enesetunne Perifeersed tursed	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Urineerimishäiretega seotud kõrvaltoimeid, sh uriinipeetust, kirjeldati ühendatud ohutusandmete põhjal 5%-l retigabiiniga ravitud patsientidest (vt lõik 4.4). Enamus kõrvaltoimetest tekkis esimese 8 ravinäda jooksul ning puudus selge seos annuse suurusega.

Ühendatud andmestikku hõlmatud retigabiiniga ravitud patsientide seas esines segasusseisundit 9%-l, hallutsinatsioonid 2%-l ja psühhootilisi häireid 1%-l patsientidest (vt lõik 4.4). Enamus kõrvaltoimetest tekkis esimese 8 ravinädala jooksul ning selge seos annuse suurusega esines ainult segasusseisundi puhul.

Kliinilistes uuringutes osalenud isikutelt saadud kõrvaltoimete andmed näitasid küünte, huulte, naha ja/või limaskestade värvuse muutuse esinemissagedust 3,6% ravimiga kokkupuute patsiendiaasta kohta. Selle kõrvaltoime kumulatiivne esinemissagedus pärast 1 aasta, 2 aastat, 3 aastat, 4 aastat ja 5 aastat kestnud ravi on vastavalt ligikaudu 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% ja 16,7%.

Ligikaudu 30...40%-l kliinilistes uuringutes osalenutest, kes said ravi retigabiiniga ja kellele tehti naha ja/või silmade uuring, ilmnemiseid küünte, huulte, naha ja/või limaskestade värvuse muutuse või mitte-võrkkesta silma pigmentatsiooni leiud, ning 15...30%-l kliinilistes uuringutes osalenutest, kes said ravi retigabiiniga ja kellele tehti silmade uuring, ilmnemiseid võrkkesta pigmentatsiooni leiud. Lisaks on nii kliinilistes uuringutes kui ka spontaansete teadete põhjal tuvastatud omandatud vitelliormse makulopaatia juhtumid.

Eakatel patsientidelt saadud andmed näitavad, et neil võivad suurema tõenäosusega tekkida teatud kesknärvisüsteemi kõrvaltoimed, sh somnolentsus, amneesia, koordinatsioonihäired, vertiigo, treemor, tasakaaluhäired, mäluhäired ja kõndimishäired.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiu töötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Retigabiini üleannustamise kogemus on piiratud.

Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud retigabiini üleannustamist 2500 mg ületavate ööpäevaste annustega. Lisaks terapeutiliste annuste puhul täheldatavatele kõrvaltoimetele avaldusid retigabiini üleannustamisahtudena agitatsioon, agressiivne käitumine ja ärrituvus. Järelnähtusid ei ole kirjeldatud.

Vabatahtlikega läbi viidud uuringus tekkisid südame rütmihäired (südameseiskus/asüstoolia või ventrikulaarne tahükardia) kahel uuritava 3 tunni jooksul pärast retigabiini ühekordse 900 mg annuse manustamist. Arrütmiaid taandusid iseeneslikult ning mõlemad vabatahtlikud paranesid järelnähtudeta.

Ravi

Üleannustamise korral on soovitatav kasutada sobivat toetavat ravi vastavalt kliinilisele näidustusele, mis hõlmab elektrokardiogrammi (EKG) monitooringut. Edasine ravi peab toimuma vastavalt riikliku mürgistuskeskuse (kui see on olemas) soovitudele.

Hemodialüüsi tulemusena väheneb retigabiini ja NAMR'i plasmakontsentratsioon ligikaudu 50%.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained,
ATC-kood: N03AX21.

Toimemehhanism

Kaaliumikanalid on ühed närvirakkudes leiduvad pingest sõltuvad ionkanalid, mis on olulised neuronaalse aktiivsuse määrajad. *In vitro* uuringud näitavad, et retigabiini toime avaldub eeskätt neuronaalsete kaaliumikanalite (KCNQ2 [Kv7.2] ja KCNQ3 [Kv7.3]) avamise kaudu. See stabiliseerib puhkeoleku membraanipotentsiaali ja kontrollib alalävist elektrilist erutatavust närvirakkudes, hoides seeläbi ära epileptiformse aktsioonipotentsiaali tekke. Mutatsioonid KCNQ kanalites on mitmete inimesel esinevate pärilike häirete, sh epilepsia (KCNQ2 ja 3) põhjuseks. Retigabiini toimemehhanism kaaliumikanalitele on hästi dokumenteeritud, kuid muud mehhanismid, mille kaudu võib avalduda retigabiini epilepsiavastane toime, vajavad veel täiendavat selgitamist.

Mitmetes epilepsia mudelites tõstis retigabiin maksimaalse elektrilöögi, pentüülenetetrasooli, pikrotoksiini ja N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) poole esile kutsutud hoogude tekke läve. Mitmes mudelis avaldas retigabiin ka inhibeerivat toimet, näiteks täieliku stimulatsiooni seisundis või mõnel juhul selle tekke ajal. Lisaks oli retigabiin efektiivne *status epilepticuse* vältimisel närilistel, kellel olid koobalti poolt esile kutsutud epileptogeensed kolded, ning tooniliste hoogude inhibeerimisel geneetiliselt tundlikel hiirtel. Nende mudelite tähtsus inimesel esineva epilepsia suhtes on aga teadmata.

Farmakodünaamilised toimed

Rottidel pikenes retigabiini toimel tiopentaalnaatriumi poolt esile kutsutud uneaeg ligikaudu 4 minutist 53 minutini ja propofooli poolt esile kutsutud uneaeg ligikaudu 8 minutist 12 minutini. Puudus toime halotaani või metoheksitaalnaatriumi poolt esile kutsutud uneajale. Retigabiini toimel võib pikeneda mõnede anesteetikumide (nt tiopentaalnaatriumi) poolt esile kutsutud anesteesia kestus.

Täiendava retigabiinravi kliiniline efektiivsus partsiaalsete hoogude korral

Läbi on viidud kolm mitmekeskuselist, randomiseeritud, topeltpimedat, platseebokontrollitud uuringut, kus osales kokku 1239 täiskasvanud patsienti, et hinnata retigabiini kasutamist partsiaalsete hoogude (sekundaarse generalisatsiooniga või ilma) täiendavaks raviks. Kõikidel uuringutesse kaasatud patsientidel pidi olema esinenud hoo, mis ei allunud piisavalt 1...3-le samaaegselt kasutatud epilepsiavastasele ravimile ning üle 75% kõikidest patsientidest kasutas samaaegselt ≥ 2 epilepsiavastast ravimit. Kõikide uuringute lõikes oli epilepsia keskmine kestus 22 aastat ja keskmine ravieelse hoogude sagedus jäi vahemikku 8...12 hoogu 28 päeva kohta. Patsiendid randomiseeriti saama platseebot või retigabiini annuses 600, 900 või 1200 mg ööpäevas (vt tabel 1). 8-nädalase uuringu alguse perioodi jooksul pidi patsientidel esinema ≥ 4 partsiaalset hoogu 28 päeva kohta. Patsiendid ei tohtinud olla hoovabad ≥ 21 päeva. Säilitusravi faasi kestus oli 8 või 12 nädalat.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid:

- 28 päeva partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse protsentuaalne muutus uuringu algusest kuni topeltpimeda faasini (annuse suurendamise ja säilitusravi faasid kombineeritult) kõigis kolmes uuringus;
- ravile reageerinute määr (defineeriti patsientide protsendina, kellel vähenes 28 päeva partsiaalsete hoogude kogu esinemissagedus $\geq 50\%$) uuringu algusest kuni säilitusravi faasini (ainult uuringud 301 ja 302).

Kolmes kliinilises uuringus oli retigabiin efektiivne täiendava ravina partsiaalsete hoogudega täiskasvanutel (tabel 1). Retigabiin oli statistiliselt oluliselt parem platseebost ööpäevaste annuste 600 mg (üks uuring), 900 mg (kaks uuringut) ja 1200 mg (kaks uuringut) puhul.

Uuringute eesmärk ei olnud hinnata spetsiifilisi epilepsiaavastaste ravimite kombinatsioone. Seega ei ole lõplikult tõestatud retigabiini efektiivsus ja ohutus, kui seda kasutatakse koos epilepsiaavastaste ravimitega, mida on kliinilistes uuringutes foonravina kasutatud harvem (sh levetiratsetaam).

Tabel 1. 28 päeva partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse ja ravile reageerinute määra protsentuaalsete muutuste kokkuvõte

Uuring (n=populatsioon topeletpimedas faasis; n=populatsioon säilitusravi faasis)	Platseebo	Retigabiin		
		60 mg/ päevas	900 mg/ päevas	1200 mg/ päevas
Uuring 205 (n=396; n=303)				
Partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse (keskmine) % muutus	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Ravile reageerinute määr (teisene tulemusnäitaja)	26%	28%	41%	41%*
Uuring 301 (n=305; n=256)				
Partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse (keskmine) % muutus	-18%	~	~	-44%*
Ravile reageerinute määr	23%	~	~	56%*
Uuring 302 (n=538; n=471)				
Partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse (keskmine) % muutus	-16%	-28%*	-40%*	~
Ravile reageerinute määr	19%	39%*	47%*	~

* Statistiliselt oluline, $p \leq 0,05$

~ Annust ei uuritud

Kolme platseebokontrollitud uuringu avatud jätku-uuringutes püsis efektiivsus vähemalt 12 kuud kestnud hindamisperioodi vältel (365 patsienti).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Trobalt'iga läbi viidud uuringute tulemusi 0 kuni alla 2 aasta vanuste Lennox-Gastaut sündroomiga laste kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Trobalt'iga läbi viidud uuringute tulemused 2 kuni alla 18-aastaste Lennox-Gastaut sündroomiga laste ja 0 kuni alla 18-aastaste partsiaalsete hoogudega laste kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordsete ja korduvate suukaudsete annuste manustamist imendub retigabiin kiiresti; keskmised t_{max} väärtused jäävad üldjuhul vahemikku 0,5...2 tundi. Retigabiini absoluutne suukaudne biosaadavus võrreldes veenisisesega annusega on ligikaudu 60%.

Retigabiini manustamisel koos suure rasvasisaldusega einega ei muutunud retigabiini imendumise üldine ulatus, kuid toit vähendas C_{max} väärtuste uuritavate vahelist varieeruvust (23%) võrreldes tühja kõhuga (41%) ning viis C_{max} väärtuste suurenemiseni (38%). Toidu mõju C_{max} väärtustele tavalistes kliinilistes tingimustes ei tohiks olla kliiniliselt oluline. Seetõttu võib Trobalt'i manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Kontsentratsioonivahemikus 0,1...2 µg/ml on retigabiini seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 80%. Veenisisese manustamise järgselt on retigabiini püsiseisundi jaotusruumala 2...3 l/kg.

Biotransformatsioon

Inimese organismis metaboliseerub retigabiin ulatuslikult. Märkimisväärne osa retigabiini annusest muudetakse inaktiivseteks N-glükuroniidideks. Retigabiin metaboliseerub ka N-atsetüülmetaboliidiks (NAMR), mis glükuroniseeritakse samuti olulisel määral. Loomudelites on NAMR'il epilepsiavastane toime, kuid nõrgem kui retigabiinil.

Puuduvad tõendid retigabiini või NAMR'i oksüdatiivse metabolismi kohta maksas tsütokroom P450 ensüümide poolt. Seetõttu ei mõjuta tsütokroom P450 ensüümide inhibiitorite või indutseerijate samaaegne manustamine tõenäoliselt retigabiini või NAMR'i farmakokineetikat.

In vitro uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et retigabiin inhibeerib põhilisi tsütokroom P450 isoensüüme (sh CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4/5) vähesel määral või üldse mitte. Lisaks ei indutseerinud retigabiin ja NAMR isoensüüme CYP1A2 või CYP3A4 inimese primaarsetes hepatotsüütides. Seetõttu ei mõjuta retigabiin suure tõenäosusega põhiliste tsütokroom P450 isoensüümide substraatide farmakokineetikat inhibeerimise või indutseerimise mehhanismide kaudu.

Eritumine

Retigabiini eliminatsioon toimub kombineeritult maksas toimuva metabolismi ja neerude kaudu eritumise teel. Uriiniga eritub kokku umbes 84% annusest, sh N-atsetüülmetaboliit (18%), toimeaine ja N-atsetüülmetaboliidi N-glükuroniidid (24%) ja toimeaine muutumatul kujul (36%). Ainult 14% retigabiini annusest eritub roojaga. Retigabiini poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 6...10 tundi. Veenisisese manustamise järgselt on retigabiini plasma kogukliirens tüüpiliselt 0,4...0,6 l/t/kg.

Lineaarsus

Retigabiini farmakokineetika on põhimõtteliselt lineaarne ühekordsete annuste vahemikus 25...600 mg tervetel vabatahtlikel ja kuni 1200 mg ööpäevaste annuste puhul epilepsiahaigetel; korduva manustamise järgselt ravimi eotamatut kuhjumist ei esine.

Patsientide erigrupid

Neerukahjustus

Ühekordse annuse manustamise uuringus suurenes kerge neerukahjustusega vabatahtlikel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) retigabiini AUC ligikaudu 30% ja mõõduka kuni raske neerukahjustusega vabatahtlikel (kreatiniini kliirens <50 ml/min) ligikaudu 100% tervete vabatahtlikega võrreldes. Keskmise raskusega ja raske neerukahjustuse korral soovitatakse korrigeerida Trobalt'i annust, kerge neerukahjustuse korral ei ole see vajalik (vt lõik 4.2).

Tervetel vabatahtlikel ja lõppstaadiumis neeruhaigusega isikutel läbi viidud ühekordse annuse manustamise uuringus suurenes lõppstaadiumis neeruhaigusega isikutel retigabiini AUC ligikaudu 100% võrreldes tervete vabatahtlikega.

Teises ühekordse annuse uuringus, kus osalesid pikaajalist hemodialüüsi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega isikud (n=8) ja dialüüsi alustati ligikaudu 4 tundi pärast retigabiini ühekordse annuse (100 mg) manustamist, vähenes retigabiini kontsentratsioon dialüüsi algusest kuni lõpuni keskmiselt 52%. Dialüüsiaegne plasmakontsentratsiooni protsentuaalne vähenemine jäi vahemikku 34...60%, välja arvatud ühel uuritaval, kellel täheldati 17% langust.

Maksakahjustus

Ühekordse annuse manustamise uuringus ei täheldatud kerge maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh skoor 5...6) kliiniliselt olulist toimet retigabiini AUC väärtustele. Mõõduka maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh skoor 7...9) suurenes retigabiini AUC ligikaudu 50% ja raske maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh skoor >9) ligikaudu 100% tervete vabatahtlikega võrreldes. Keskmise raskusega ja raske maksakahjustuse korral soovitatakse korrigeerida Trobalt'i annust (vt lõik 4.2).

Kehakaal

Populatsioonifarmakokineetilises analüüsis suurenes retigabiini kliirens suurema keha pindala puhul. Samas ei loeta seda suurenemist kliiniliselt märkimisväärseks ning kuna retigabiini annust suurendatakse järk-järgult vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele ja taluvusele, ei ole vajalik annuse korrigeerimine kehakaalu alusel.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Ühekordse annuse manustamise uuringus oli ravimi eliminatsioon aeglasem tervetel eakatel vabatahtlikel (66...82-aastased) tervete noorte täiskasvanud vabatahtlikega võrreldes. Nii tulemuseks olid kõrgemad AUC väärtused (umbes 40...50%) ja pikem terminaalne poolväärtus (30%) (vt lõik 4.2).

Sugu

Ühekordse annuse manustamise uuringu tulemused näitasid, et noorte täiskasvanud vabatahtlike seas oli retigabiini C_{max} ligikaudu 65% kõrgem naistel kui meestel ning eakate vabatahtlike (66...82-aastased) seas oli retigabiini C_{max} ligikaudu 75% kõrgem naistel kui meestel. Kui C_{max} väärtused kohandati kehakaalu järgi, olid need ligikaudu 30% kõrgemad noortel naistel kui meestel ning 40% kõrgemad eakatel naistel kui meestel. Samas puudus selge sooga seotud erinevus kehakaalu järgi kohandatud kliirensi osas ning kuna retigabiini annust suurendatakse järk-järgult vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele ja taluvusele, ei ole vajalik annuse korrigeerimine soo alusel.

Rass

Mitme tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringu *post-hoc* analüüs näitas retigabiini kliirensi 20% vähenemist tervetel mustanahalistel vabatahtlikel tervete valge nahavärviga vabatahtlikega võrreldes. Kuid seda toimet ei loeta kliiniliselt oluliseks, mistõttu ei ole vaja Trobalt'i annust korrigeerida.

Lapsed

Lastel vanuses alla 12 aasta ei ole retigabiini farmakokineetikat uuritud.

Avatud, korduvate annuste farmakokineetika, ohutuse ja taluvuse uuringus, kus osales viis partsiaalsete hoogudega uuritavat 12 kuni alla 18 aasta vanuses, tehti kindlaks, et retigabiini farmakokineetika noorukitel on vastavuses retigabiini farmakokineetikaga täiskasvanutel. Kuid retigabiini efektiivsus ja ohutus noorukitel ei ole kindlaks tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringutes limiteeris maksimaalseid annuseid retigabiini farmakoloogiliste toimete tugevnemine (sh ataksia, hüpokineesia ja treemor). Loomkatsetes ei ilmnunud neid toimeid ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid üldjuhul väiksemad inimestel soovitatud kliiniliste annuste kasutamisel saavutatavatest väärtustest.

Koerte uuringus täheldati sapipõie distensiooni, kuid puudusid kolestaasi ilmingud või muud sapipõie funktsioonihäirete nähud ning sapi väljutusmaht ei muutunud. Koertel täheldatud sapipõie distensioon viis lokaalse maksakompressiooni tekkeni. Kliiniliselt sapipõie funktsioonihäirete nähtusid ei täheldatud.

Genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsioonitoksilisus

Retigabiin ei mõjutanud fertiilsust ega üldist reproduktsioonivõimet.

Rottidel läbisid retigabiin ja/või tema metaboliidid platsentat, mille tulemusena oli ravimi kontsentratsioon kudedes sarnane emasloomadel ja loodetel.

Pärast retigabiini manustamist tiinetele loomadele organogeneesi perioodil puudusid teratogeensuse ilmingud. Peri- ja postnataalse arengu uuringus rottidel seostati retigabiini suurenenud perinataalse suremusega pärast ravimi manustamist tiinuse ajal. Lisaks hilines auditiivse ehmatuse reaktsiooni teke. Need leiud ilmneseid ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid väiksemad kliiniliselt soovitatud annuste manustamisel saavutatavatest väärtustest ning nendega kaasnesid emaslooma mürgistusnähud (sh ataksia, hüpokineesia, treemor ja kaaluübe langus). Emaslooma mürgistusnähud takistasid suuremate annuste manustamist emasloomadele ja seeläbi inimestel kasutatava ravi ohutuspiiride tuvastamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Naatriumkroskarmelloos
Hüpromelloos
Magneesiumsteraat
Mikrokristalliline tselluloos.

Tableti kate

200 mg tabletid:
Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Kollane raudoksiid (E172)
Letsitiin (soja)
Ksantaankummi.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

200 mg tabletid:
Läbipaistmatud PVC-PVDC-alumiiniumfooliumist blisterpakendid. Pakendis on 84 õhukese polümeerikattega tabletti; multipakend sisaldab 168 (2 x 84) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. märts 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. jaanuar 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trobalt 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg retigabiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Rohelised piklikud õhukese polümeerikattega tabletid (7,1 mm x 16 mm), mille ühel küljel on tähis "RTG-300".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Trobalt on näidustatud ravimresistentsete partiaalsete hooegade (sekundaarse generalisatsiooniga või ilma) täiendavaks raviks 18-aastastel või vanematel epilepsiaga patsientidel, kui muud sobivad kombinatsioonid teiste ravimitega ei ole olnud piisava toimega või talutavad.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Optimaalse tasakaalu saavutamiseks efektiivsuse ja taluvuse vahel tuleb Trobalt'i annust järk-järgult suurendada vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele.

Maksimaalne ööpäevane algannus on 300 mg (100 mg kolm korda ööpäevas). Seejärel suurendatakse ööpäevast koguannust maksimaalselt 150 mg kaupa nädalas vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele ja taluvusele. Efektiivne säilitusannus jääb vahemikku 600...1200 mg ööpäevas.

Maksimaalne ööpäevane säilitusannus on 1200 mg. Suuremate kui 1200 mg ööpäevaste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

Kui patsiendil jääb üks või enam annust manustamata, soovitatakse ühekordne annus võtta niipea, kui meelde tuleb.

Pärast unustatud annuse manustamist peab mööduma vähemalt 3 tundi enne järgmise annuse võtmist ning seejärel tuleb jätkata ravi tavalise skeemi alusel.

Trobalt-ravi lõpetamisel peab annust vähendama järk-järgult vähemalt 3 nädala jooksul (vt lõik 4.4).

Eakad (65-aastased ja vanemad)

65-aastastelt ja vanematelt patsientidelt on saadud vaid väheseid andmeid retigabiini ohutuse ja efektiivsuse kohta. Eakatel patsientidel soovitatakse vähendada Trobalt'i alg- ja säilitusannust. Ööpäevane algannus on 150 mg ning annuse järk-järgulise suurendamise perioodil tuleb ööpäevast koguannust suurendada maksimaalselt 150 mg kaupa nädalas vastavalt patsiendi individuaalsele

ravivastusele ja taluvusele. 900 mg ületavate ööpäevaste annuste kasutamine ei ole soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Retigabiin ja tema metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu.

Kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min; vt lõik 5.2) ei ole vaja annust muuta.

Keskmise raskusega või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <50 ml/min; vt lõik 5.2) soovitatakse Trobalt'i alg- ja säilitusannust vähendada 50% võrra. Ööpäevane algannus on 150 mg ning annuse järk-järgulise suurendamise perioodil soovitatakse ööpäevast koguannust suurendada 50 mg kaupa nädalas, maksimaalse ööpäevase koguannuseni 600 mg.

Hemodialüüsi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid peavad dialüüsi päeval võtma kolm annust ööpäevas nagu tavaliselt. Lisaks on vahetult pärast hemodialüüsi soovitatav võtta üks lisaannus. Kui dialüüsi lõpu poole tekivad läbimurde krampid, võib kaaluda veel ühe lisaannuse manustamist järgnevate dialüüsi protseduuride alguses.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor 5...6; vt lõik 5.2) ei ole vaja annust muuta.

Keskmise raskusega või raske maksakahjustuse korral (Child-Pugh skoor ≥ 7 ; vt lõik 5.2) soovitatakse Trobalt'i alg- ja säilitusannust vähendada 50% võrra. Ööpäevane algannus on 150 mg ning annuse järk-järgulise suurendamise perioodil soovitatakse ööpäevast koguannust suurendada 50 mg kaupa nädalas, maksimaalse ööpäevase koguannuseni 600 mg.

Lapsed

Retigabiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud (vt lõik 5.2). Antud hetkel teadaolevad farmakokineetilised andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Trobalt on suukaudseks manustamiseks. Tablette manustatakse iga päev kolmeks väiksemaks annuseks jagatuna. Tabletid tuleb neelata tervelt, neid ei tohi närida, purustada ega poolitada.

Trobalt'i võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Silma kahjustused

Retigabiini pikaajalistes kliinilistes uuringutes on kirjeldatud silma kudede, kaasa arvatud võrkkesta pigmendi muutusi (värvuse muutust), mõnikord (kuid mitte alati) koos naha, huulte või küünte pigmendi muutustega (vt järgmine lõik ja lõik 4.8). Mõnedel isikutel on kirjeldatud võrkkesta pigmentatsiooni pöörduvust pärast retigabiinravi lõpetamist. Nende leidude pikaajaline prognoos on praegu teadmata, kuid mõningaid juhtusid on seostatud nägemishäiretega.

Lisaks on tuvastatud ka makula ehk kollatähni häirete eraldi vorm vitelliformse makulopaatia tunnustega (vt lõik 4.8), mida enamikel juhtudel diagnoosti optilise koherentstomograafia uuringu abil. Vitelliformse makulopaatia progresseerumise kiirus ning mõju võrkkesta ja kollatähni funktsioonile ning nägemisele on ebaselge. Kirjeldatud on nägemishäireid (nägemisvälja ahenemine, tsentraalse nägemise kaotus ja nägemisteravuse langus).

Kõikidele patsientidele tuleb enne ravi alustamist ja vähemalt iga kuue kuu järel teha põhjalik silmade uuring, mis peab sisaldama nägemisteravuse kontrolli, uuringut pilulambiga, laiendatud pupillidega silmapõhja fotograafiat ja makula optilist koherentstomograafiat. Kui leitakse võrkkesta pigmendi muutused, vitelliformse makulopaatia või nägemise muutused, tohib ravi Trobalt'iga jätkata ainult pärast kasu/riski suhte hoolikat ümberhindamist. Kui ravi jätkatakse, tuleb patsienti veelgi hoolikamalt jälgida.

Naha kahjustused

Retigabiini pikaajalistes kliinilistes uuringutes on kirjeldatud naha, huulte või küünte pigmendi muutusi (värvuse muutust), mõnikord (kuid mitte alati) koos silma kudede pigmendi muutustega (vt eelmine lõik ja lõik 4.8). Patsientidel, kellel need muutused tekivad, tohib ravi Trobalt'iga jätkata ainult pärast kasu/riski suhte hoolikat ümberhindamist.

Uriinipeetus

Retigabiini kontrollitud kliinilistes uuringutes on kirjeldatud uriinipeetus, düsuuriat ja raskendatud urineerimise alustamist, üldjuhul esimese 8 ravinädala jooksul (vt lõik 4.8). Trobalt'i tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on risk uriinipeetuse tekkeks, ning soovitatav on patsiente teavitada nende võimalike toimete ohust.

QT-intervall

Tervete isikutega läbi viidud südame erutusjuhtivuse uuring on näidanud, et 1200 mg-ni suurendatud retigabiini ööpäevastel annustel oli QT-intervalli pikendav toime. Individuaalse korrigeeritud QT-intervalli (QTcI) keskmist pikendamist kuni 6,7 ms (95% ühepoolse usaldusvahemiku ülempiir 12,6 ms) täheldati 3 tunni jooksul pärast ravimi manustamist. Ettevaatlik peab olema Trobalt'i määramisel koos teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimitega ning patsientidele, kellel esineb teadaolev QT-intervalli pikenedamine, kongestiivne südamepuudulikus, vatsakeste hüpertroofia, hüpokaleemia või hüpomagneemia, samuti 65-aastastele ja vanematele ravi alustavatele patsientidele.

Nendele patsientidele soovitatakse enne Trobalt-ravi alustamist teha elektrokardiogramm (EKG) ning nendele, kellel on ravieelne korrigeeritud QT-intervall >440 ms, tuleb EKG teha ka säilitusannuse saavutamisel.

Psühhiaatrilised häired

Retigabiini kontrollitud kliinilistes uuringutes on kirjeldatud segasusseisundit, psühhootilisi häireid ja hallutsinatsioone (vt lõik 4.8). Need ilmsid üldjuhul esimese 8 ravinädala jooksul ning nende tõttu oli sageli vaja ravi katkestada. Patsiente soovitatakse teavitada nende võimalike toimete ohust.

Suitsiidirisk

Epilepsiavastaseid ravimeid erinevatel näidustustel saavatel patsientidel on kirjeldatud suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist. Epilepsiavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrollitud uuringute metaanalüüs näitas samuti suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism on teadmata ning olemasolevad andmed ei välista riski suurenemise võimalust retigabiini puhul.

Seetõttu tuleb patsiente jälgida suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise ilmingute suhtes ning kaaluda sobiva ravi alustamist. Suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise ilmnemisel soovitatakse patsientidel (või nende hooldajatel) pöörduda arsti poole.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Eakatel patsientidel võib olla suurem risk kesknärvisüsteemi kõrvaltoimete, uriinipeetuse ja kodade virvenduse tekkeks. Nendel patsientidel peab Trobalt'i kasutama ettevaatlikult ning soovitatav on alg- ja säilitusannuse vähendamine (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Ärajäta krambihood

Ravi lõpetamisel peab Trobalt'i annust järk-järgult vähendama, et viia miinimumini tagasilöögi krambihoogude võimalus. Trobalt'i annust on soovitatav vähendada vähemalt 3 nädala jooksul, välja arvatud juhul, kui ravimi järsk ärajätmine on vajalik ohutuskalutlustel (vt lõik 4.2).

Laboratoorsed analüüsid

Retigabiini toimet muutuvad nii seerumist kui uriinist bilirubiini määramise kliinilis-laboratoorsete analüüside tulemused, põhjustades väärtuste kõrgemad väärtusi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Teised epilepsiavastased ravimid

In vitro andmed on näidanud väikest koostoimete tekkemissuurtust teiste epilepsiavastaste ravimitega (vt lõik 5.2). Ravimite vaheliste koostoimete tekkemissuurtust uuriti seetõttu kliiniliste uuringute ühendatud analüüsi põhjal ja kuigi need andmed ei ole statistiliselt sama tugevad kui eraldiseisvatest kliinilistest koostoimeuuringutest saadud tulemused, toetavad need *in vitro* andmeid.

Nende ühendatud andmete põhjal ei avaldanud retigabiin kliiniliselt olulist toimet järgmiste epilepsiavastaste ravimite minimaalsele plasmakontsentratsioonile:

- karbamasepiin, klobasaam, klonasepaam, gabapentiin, lamotrigiin, levetiratsetaam, okskarbasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, pregabaliin, topiramaat, valproaat, zonisamiid.

Peale selle ei täheldatud ühendatud andmete põhjal järgmiste epilepsiavastaste ravimite kliiniliselt olulist toimet retigabiini farmakokineetikale:

- lamotrigiin, levetiratsetaam, okskarbasepiin, topiramaat, valproaat.

Nimetatud analüüs ei näidanud ka ensüümide indutseerijate (fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitaal) kliiniliselt olulist mõju retigabiini kliirensile.

Samas näitasid väikesemates II faasi uuringutes osalenud piiratud arvult patsientidelt saadud püsiseisundi andmed, et:

- fenütoiini toimet võib retigabiini süsteemne ekspositsioon väheneda 35% võrra;
- karbamasepiini toimet võib retigabiini süsteemne ekspositsioon väheneda 33% võrra.

Koostoime digoksiiniga

In vitro uuringust saadud andmed näitasid, et retigabiini N-atsetüülmetaboliit (NAMR) inhibeeris kontsentratsioonist sõltuvalt digoksiini P-glükoproteiini vahendatud transporti.

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringu põhjal suurenes retigabiini terapeutiliste annuste (600...1200 mg ööpäevas) toimet vähesel määral (8...18%) digoksiini ühekordse suukaudse annuse manustamise järgne AUC. Suurenemine ei tundunud olevat sõltuv retigabiini annusest ning seda ei

loeta kliiniliselt oluliseks. Digoksiini $C_{\max}$ märkimisväärselt ei muutunud. Digoksiini annust ei ole vaja muuta.

Koostoimed anesteetikumidega

Trobalt võib pikendada mõnede anesteetikumide (näiteks tiopentaalnaatriumi; vt lõik 5.1) poolt esile kutsutud anesteesia kestust.

Koostoime alkoholiga

Etanooli (1,0 g/kg) manustamine koos retigabiiniga (200 mg) viis ähmase nägemise esinemissageduse suurenemiseni tervetel vabatahtlikel. Patsiente soovitatakse teavitada Trobalt'i ja alkoholi koosmanustamise võimalikest toimetest nägemisele.

Suukaudsed kontratseptiivid

Retigabiini kuni 750 mg ööpäevased annused ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju suukaudsetes rasestumisvastastes tablettides sisalduva östrogeeni (etinüülöstradiool) või progestogeeni (noretindroon) farmakokineetikale. Lisaks puudus madalaannuselistel kombineeritud suukaudsetel rasestumisvastastel tablettidel kliiniliselt oluline mõju retigabiini farmakokineetikale.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epilepsiavastaste ravimitega seotud riskid üldiselt

Viljastumisvõimelised naised peavad konsulteerima spetsialistiga. Kui naine planeerib rasedust, tuleb hinnata epilepsiavastaste ravimite kasutamise vajadust. Naistel, kellel ravitakse epilepsiat, tuleb vältida epilepsiavastase ravi järsku lõpetamist, sest see võib viia hoogude taastekkeni, millele võivad olla tõsised tagajärjed nii naisele kui ka lootele.

Epilepsiavastaseid ravimeid saavate emade järglastel suureneb kaasasündinud väärarengute risk 2...3 korda võrreldes oodatava esinemissagedusega üldpopulatsioonis, mis on ligikaudu 3%. Kõige sagedamini kirjeldatud defektid on seulaelõhe, südame-veresoonkonna väärarengud ja neuraaltoru defektid. Mitme epilepsiavastase ravimi samaaegse kasutamisega on seotud suurem risk kaasasündinud väärarengute tekkeks, mistõttu tuleb võimaluse korral kasutada monoterapiat.

Trobalt'iga seotud riskid

Retigabiini kasutamise kohta rasedatel piisavad andmed puuduvad. Loomkatsed on ebapiisavad reproduktsioonitoksilisuse hindamiseks, sest nendes uuringutes saavutatud plasmakontsentratsioonid olid väiksemad, kui meestel soovitatud annuste kasutamisel saavutatavatest (vt lõik 5.3). Rottide arengu-uuringus, kus emasloomad said tiinuse ajal ravi retigabiiniga, hilines järglastel auditiivse ehmatusearengute teke (vt lõik 5.3). Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata.

Trobalt'i ei soovitata kasutada raseduse ajal ja viljastumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta kontratseptsiooni.

Imetamine

Ei ole teada, kas retigabiin eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud retigabiini ja/või tema metaboliitide eritumist rinnapiima. Otsuse tegemisel, kas jätkata/lõpetada rinnaga toimine või jätkata/lõpetada ravi Trobalt'iga, tuleb arvesse võtta rinnaga toimisest saadavat kasu lapsele ja Trobalt-ravist saadavat kasu emale.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei täheldatud retigabiini raviga seotud toimeid fertiilsusele. Kuid nendes uuringutes saavutatud plasmakontsentratsioonid olid väiksemad inimestel soovitatud annuste kasutamisel saavutatavatest (vt lõik 5.3).

Retigabiini toime inimese fertiilsusele ei ole kindlaks tehtud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kontrollitud kliinilistes uuringutes, eriti annuse suurendamise ajal, täheldati kõrvaltoimetena peeringlust, somnolentsust, kahelinägemist ja nägemise ähmastumist (vt lõik 4.8). Patsiente soovitatakse ravi alguses ja annuse suurendamise järgselt teavitada nimetatud kõrvaltoimete riskidest, samuti soovitatakse mitte juhtida autot või töötada masinatega enne, kui on teada, millist mõju Trobalt avaldab.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kolme mitmekeskuselise, randomiseeritud, topeltpimed, platseebokontrollitud uuringu ühendatud ohutusandmete põhjal olid kõrvaltoimed üldiselt kerged või keskmise raskusega ning neid kirjeldati kõige sagedamini esimesel 8 ravinädalal. Peeringluse, somnolentsuse, segasusseisundi, afaasia, koordinatsioonihäirete, treemori, tasakaaluhäirete, mäluhäirete, kõndimishäirete, ähmase nägemise ja kõhukinnisuse puhul esines selge seos annuse suurusega.

Kõrvaltoimed, mis olid kõige sagedamini ravi katkestamise põhjuseks, olid peeringlus, somnolentsus, väsimus ja segasusseisund.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimete klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni:

Väga sage: $\geq 1/10$
Sage: $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt: $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv: $\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$
Väga harv: $< 1/10000$

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired		Kehakaalu tõus Söögiisu suurenemine	
Psühhiaatrilised häired		Segasusseisund Psühhootilised häired Hallutsinatsioonid Desorientatsioon Ärevus	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Pearinglus Somnolentsus	Amneesia Afaasia Koordinaatsioonihäired Vertiigo Paresteesia Treemor Tasakaaluhäired Mäluhäired Düsfaasia Düsartria Tähelepanuhäire Kõndimishäired Müokloonus	Hüpokineesia
Silma kahjustused	Pärast mitmeid aastaid kestnud ravi on täheldatud silma kudede, kaasa arvatud võrkkesta pigmendi muutusi (värvuse muutust). Mõned neist juhtudest on olnud seotud nägemishäiretega.	Kahelinägemine Ähmane nägemine Omandatud vitelliformne makulopaatia	
Seedetrakti häired		Iiveldus Kõhukinnisus Dispepsia Suukuivus	Düsfaagia
Maksa ja sapiteede häired		Maksafunktsiooni näitajate tõus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Täheldatud on küünte, huulte ja/või naha värvumist sinakashalliks, üldjuhul suuremate annuste kasutamisel ja pärast mitmeid aastaid kestnud ravi.		Nahalööve Liighigistamine
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria Raskendatud urineerimise alustamine Hematuuria Kromatuuria	Uriinipeetus Neerukivitõbi
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Asteenia Halb enesetunne Perifeersed tursed	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Urineerimishäiretega seotud kõrvaltoimeid, sh uriinipeetust, kirjeldati ühendatud ohutusandmete põhjal 5%-l retigabiiniga ravitud patsientidest (vt lõik 4.4). Enamus kõrvaltoimetest tekkis esimese 8 ravinädala jooksul ning puudus selge seos annuse suurusega.

Ühendatud andmestikku hõlmatud retigabiiniga ravitud patsientide seas esines segasusseisundit 9%-l, hallutsinatsioonid 2%-l ja psühhootilisi häireid 1%-l patsientidest (vt lõik 4.4). Enamus kõrvaltoimetest tekkis esimese 8 ravinädala jooksul ning selge seos annuse suurusega esines ainult segasusseisundi puhul.

Kliinilistes uuringutes osalenud isikutelt saadud kõrvaltoimete andmed näitasid küünte, huulte, naha ja/või limaskestade värvuse muutuse esinemissagedust 3,6% ravimiga kokkupuute patsiendiaasta kohta. Selle kõrvaltoime kumulatiivne esinemissagedus pärast 1 aasta, 2 aastat, 3 aastat, 4 aastat ja 5 aastat kestnud ravi on vastavalt ligikaudu 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% ja 16,7%.

Ligikaudu 30...40%-l kliinilistes uuringutes osalenutest, kes said ravi retigabiiniga ja kellele tehti naha ja/või silmade uuring, ilmnemiseid küünte, huulte, naha ja/või limaskestade värvuse muutuse või mitte-võrkkesta silma pigmentatsiooni leiud, ning 15...30%-l kliinilistes uuringutes osalenutest, kes said ravi retigabiiniga ja kellele tehti silmade uuring, ilmnemiseid võrkkesta pigmentatsiooni leiud. Lisaks on nii kliinilistes uuringutes kui ka spontaansete teadete põhjal tuvastatud omandatud vitelliormse makulopaatia juhtumid.

Eakatel patsientidel saadud andmed näitavad, et neil võivad suurema tõenäosusega tekkida teatud kesknärvisüsteemi kõrvaltoimed, sh somnolentsus, amneesia, koordinatsioonihäired, vertiigo, treemor, tasakaaluhäired, mäluhäired ja kõndimishäired.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiu töötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Retigabiini üleannustamise kogemus on piiratud.

Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud retigabiini üleannustamist 2500 mg ületavate ööpäevaste annustega. Lisaks terapeutiliste annuste puhul täheldatavatele kõrvaltoimetele avaldusid retigabiini üleannustamisahtudena agitatsioon, agressiivne käitumine ja ärrituvus. Järelnähtusid ei ole kirjeldatud.

Vabatahtlikega läbi viidud uuringus tekkisid südame rütmihäired (südameseiskus/asüstoolia või ventrikulaarne tahükardia) kahel uuritava 3 tunni jooksul pärast retigabiini ühekordse 900 mg annuse manustamist. Arrütmiaid taandusid iseeneslikult ning mõlemad vabatahtlikud paranesid järelnähtudeta.

Ravi

Üleannustamise korral on soovitatav kasutada sobivat toetavat ravi vastavalt kliinilisele näidustusele, mis hõlmab elektrokardiogrammi (EKG) monitooringut. Edasine ravi peab toimuma vastavalt riikliku mürgistuskeskuse (kui see on olemas) soovistele.

Hemodialüüsi tulemusena väheneb retigabiini ja NAMR'i plasmakontsentratsioon ligikaudu 50%.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained,
ATC-kood: N03AX21.

Toimemehhanism

Kaaliumikanalid on ühed närvirakkudes leiduvad pingest sõltuvad ionkanalid, mis on olulised neuronaalse aktiivsuse määrajad. *In vitro* uuringud näitavad, et retigabiini toime avaldub eeskätt neuronaalsete kaaliumikanalite (KCNQ2 [Kv7.2] ja KCNQ3 [Kv7.3]) avamise kaudu. See stabiliseerib puhkeoleku membraanipotentsiaali ja kontrollib alalävist elektrilist erutatavust närvirakkudes, hoides seeläbi ära epileptiformse aktsioonipotentsiaali tekke. Mutatsioonid KCNQ kanalites on mitmete inimesel esinevate pärilike häirete, sh epilepsia (KCNQ2 ja 3) põhjuseks. Retigabiini toimemehhanism kaaliumikanalitele on hästi dokumenteeritud, kuid muud mehhanismid, mille kaudu võib avalduda retigabiini epilepsiavastane toime, vajavad veel täiendavat selgitamist.

Mitmetes epilepsia mudelites tõstis retigabiin maksimaalse elektrilöögi, pentüülene tetrasooli, pikrotoksiini ja N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) poole esile kutsutud hoogude tekke läve. Mitmes mudelis avaldas retigabiin ka inhibeerivat toimet, näiteks täieliku stimulatsiooni seisundis või mõnel juhul selle tekke ajal. Lisaks oli retigabiin efektiivne *status epilepticuse* vältimisel närilistel, kellel olid koobalti poolt esile kutsutud epileptogeensed kolded, ning tooniliste hoogude inhibeerimisel geneetiliselt tundlikel hiirtel. Nende mudelite tähtsus inimesel esineva epilepsia suhtes on aga teadmata.

Farmakodünaamilised toimed

Rottidel pikenes retigabiini toimel tiopentaalnaatriumi poolt esile kutsutud uneaeg ligikaudu 4 minutist 53 minutini ja propofooli poolt esile kutsutud uneaeg ligikaudu 8 minutist 12 minutini. Puudus toime halotaani või metoheksitaalnaatriumi poolt esile kutsutud uneajale. Retigabiini toimel võib pikeneda mõnede anesteetikumide (nt tiopentaalnaatriumi) poolt esile kutsutud anesteesia kestus.

Täiendava retigabiinravi kliiniline efektiivsus partsiaalsete hoogude korral

Läbi on viidud kolm mitmekeskuselist, randomiseeritud, topeltpimedat, platseebokontrollitud uuringut, kus osales kokku 1239 täiskasvanud patsienti, et hinnata retigabiini kasutamist partsiaalsete hoogude (sekundaarse generalisatsiooniga või ilma) täiendavaks raviks. Kõikidel uuringutesse kaasatud patsientidel pidi olema esinenud hoo, mis ei allunud piisavalt 1...3-le samaaegselt kasutatud epilepsiavastasele ravimile ning üle 75% kõikidest patsientidest kasutas samaaegselt ≥ 2 epilepsiavastast ravimit. Kõikide uuringute lõikes oli epilepsia keskmine kestus 22 aastat ja keskmine ravieelse hoogude sagedus jäi vahemikku 8...12 hoogu 28 päeva kohta. Patsiendid randomiseeriti saama platseebot või retigabiini annuses 600, 900 või 1200 mg ööpäevas (vt tabel 1). 8-nädalase uuringu alguse perioodi jooksul pidi patsientidel esinema ≥ 4 partsiaalset hoogu 28 päeva kohta. Patsiendid ei tohtinud olla hoovabad ≥ 21 päeva. Säilitusravi faasi kestus oli 8 või 12 nädalat.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid:

- 28 päeva partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse protsentuaalne muutus uuringu algusest kuni topeltpimeda faasini (annuse suurendamise ja säilitusravi faasid kombineeritult) kõigis kolmes uuringus;
- ravile reageerinute määr (defineeriti patsientide protsendina, kellel vähenes 28 päeva partsiaalsete hoogude kogu esinemissagedus $\geq 50\%$) uuringu algusest kuni säilitusravi faasini (ainult uuringud 301 ja 302).

Kolmes kliinilises uuringus oli retigabiin efektiivne täiendava ravina partsiaalsete hoogudega täiskasvanutel (tabel 1). Retigabiin oli statistiliselt oluliselt parem platseebost ööpäevaste annuste 600 mg (üks uuring), 900 mg (kaks uuringut) ja 1200 mg (kaks uuringut) puhul.

Uuringute eesmärk ei olnud hinnata spetsiifilisi epilepsiaavastaste ravimite kombinatsioone. Seega ei ole lõplikult tõestatud retigabiini efektiivsus ja ohutus, kui seda kasutatakse koos epilepsiaavastaste ravimitega, mida on kliinilistes uuringutes foonravina kasutatud harvem (sh levetiratsetaam).

Tabel 1. 28 päeva partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse ja ravile reageerinute määra protsentuaalsete muutuste kokkuvõte

Uuring (n=populatsioon topeltpimedas faasis; n=populatsioon säilitusravi faasis)	Platseebo	Retigabiin		
		60 mg/ päevas	900 mg/ päevas	1200 mg/ päevas
Uuring 205 (n=396; n=303)				
Partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse (keskmine) % muutus	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Ravile reageerinute määr (teisene tulemusnäitaja)	26%	28%	41%	41%*
Uuring 301 (n=305; n=256)				
Partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse (keskmine) % muutus	-18%	~	~	-44%*
Ravile reageerinute määr	23%	~	~	56%*
Uuring 302 (n=538; n=471)				
Partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse (keskmine) % muutus	-16%	-28%*	-40%*	~
Ravile reageerinute määr	19%	39%*	47%*	~

* Statistiliselt oluline, $p \leq 0,05$

~ Annust ei uuritud

Kolme platseebokontrollitud uuringu avatud jätku-uuringutes püsis efektiivsus vähemalt 12 kuud kestnud hindamisperioodi vältel (365 patsienti).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Trobalt'iga läbi viidud uuringute tulemusi 0 kuni alla 2 aasta vanuste Lennox-Gastaut sündroomiga laste kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Trobalt'iga läbi viidud uuringute tulemused 2 kuni alla 18-aastaste Lennox-Gastaut sündroomiga laste ja 0 kuni alla 18-aastaste partsiaalsete hoogudega laste kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordsete ja korduvate suukaudsete annuste manustamist imendub retigabiin kiiresti; keskmised t_{max} väärtused jäävad üldjuhul vahemikku 0,5...2 tundi. Retigabiini absoluutne suukaudne biosaadavus võrreldes veenisisesega annusega on ligikaudu 60%.

Retigabiini manustamisel koos suure rasvasisaldusega einega ei muutunud retigabiini imendumise üldine ulatus, kuid toit vähendas C_{max} väärtuste uuritavate vahelist varieeruvust (23%) võrreldes tühja kõhuga (41%) ning viis C_{max} väärtuste suurenemiseni (38%). Toidu mõju C_{max} väärtustele tavalistes kliinilistes tingimustes ei tohiks olla kliiniliselt oluline. Seetõttu võib Trobalt'i manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Kontsentratsioonivahemikus 0,1...2 µg/ml on retigabiini seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 80%. Veenisisese manustamise järgselt on retigabiini püsiseisundi jaotusruumala 2...3 l/kg.

Biotransformatsioon

Inimese organismis metaboliseerub retigabiin ulatuslikult. Märkimisväärne osa retigabiini annusest muudetakse inaktiivseteks N-glükuroniidideks. Retigabiin metaboliseerub ka N-atsetüülmetaboliidiks (NAMR), mis glükuroniseeritakse samuti olulisel määral. Loomudelites on NAMR'il epilepsiavastane toime, kuid nõrgem kui retigabiinil.

Puuduvad tõendid retigabiini või NAMR'i oksüdatiivse metabolismi kohta maksas tsütokroom P450 ensüümide poolt. Seetõttu ei mõjuta tsütokroom P450 ensüümide inhibiitorite või indutseerijate samaaegne manustamine tõenäoliselt retigabiini või NAMR'i farmakokineetikat.

In vitro uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et retigabiin inhibeerib põhilisi tsütokroom P450 isoensüüme (sh CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4/5) vähesel määral või üldse mitte. Lisaks ei indutseerinud retigabiin ja NAMR isoensüüme CYP1A2 või CYP3A4 inimese primaarsetes hepatotsüütides. Seetõttu ei mõjuta retigabiin suure tõenäosusega põhiliste tsütokroom P450 isoensüümide substraatide farmakokineetikat inhibeerimise või indutseerimise mehhanismide kaudu.

Eritumine

Retigabiini eliminatsioon toimub kombineeritult maksas toimuva metabolismi ja neerude kaudu eritumise teel. Uriiniga eritub kokku umbes 84% annusest, sh N-atsetüülmetaboliit (18%), toimeaine ja N-atsetüülmetaboliidi N-glükuroniidid (24%) ja toimeaine muutumatul kujul (36%). Ainult 14% retigabiini annusest eritub roojaga. Retigabiini poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 6...10 tundi. Veenisisese manustamise järgselt on retigabiini plasma kogukliirens tüüpiliselt 0,4...0,6 l/t/kg.

Lineaarsus

Retigabiini farmakokineetika on põhimõtteliselt lineaarne ühekordsete annuste vahemikus 25...600 mg tervetel vabatahtlikel ja kuni 1200 mg ööpäevaste annuste puhul epilepsiahaigetel; korduva manustamise järgselt ravimi eotamatut kuhjumist ei esine.

Patsientide erigrupid

Neerukahjustus

Ühekordse annuse manustamise uuringus suurenes kerge neerukahjustusega vabatahtlikel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) retigabiini AUC ligikaudu 30% ja mõõduka kuni raske neerukahjustusega vabatahtlikel (kreatiniini kliirens <50 ml/min) ligikaudu 100% tervete vabatahtlikega võrreldes. Keskmise raskusega ja raske neerukahjustuse korral soovitatakse korrigeerida Trobalt'i annust, kerge neerukahjustuse korral ei ole see vajalik (vt lõik 4.2).

Tervetel vabatahtlikel ja lõppstaadiumis neeruhaigusega isikutel läbi viidud ühekordse annuse manustamise uuringus suurenes lõppstaadiumis neeruhaigusega isikutel retigabiini AUC ligikaudu 100% võrreldes tervete vabatahtlikega.

Teises ühekordse annuse uuringus, kus osalesid pikaajalist hemodialüüsi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega isikud (n=8) ja dialüüsi alustati ligikaudu 4 tundi pärast retigabiini ühekordse annuse (100 mg) manustamist, vähenes retigabiini kontsentratsioon dialüüsi algusest kuni lõpuni keskmiselt 52%. Dialüüsiaegne plasmakontsentratsiooni protsentuaalne vähenemine jäi vahemikku 34...60%, välja arvatud ühel uuritaval, kellel täheldati 17% langust.

Maksakahjustus

Ühekordse annuse manustamise uuringus ei täheldatud kerge maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh skoor 5...6) kliiniliselt olulist toimet retigabiini AUC väärtustele. Mõõduka maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh skoor 7...9) suurenes retigabiini AUC ligikaudu 50% ja raske maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh skoor >9) ligikaudu 100% tervete vabatahtlikega võrreldes. Keskmise raskusega ja raske maksakahjustuse korral soovitatakse korrigeerida Trobalt'i annust (vt lõik 4.2).

Kehakaal

Populatsioonifarmakokineetilises analüüsis suurenes retigabiini kliirens suurema keha pindala puhul. Samas ei loeta seda suurenemist kliiniliselt märkimisväärseks ning kuna retigabiini annust suurendatakse järk-järgult vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele ja taluvusele, ei ole vajalik annuse korrigeerimine kehakaalu alusel.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Ühekordse annuse manustamise uuringus oli ravimi eliminatsioon aeglasem tervetel eakatel vabatahtlikel (66...82-aastased) tervete noorte täiskasvanud vabatahtlikega võrreldes. Nii tulemuseks olid kõrgemad AUC väärtused (umbes 40...50%) ja pikem terminaalne poolväärtus (30%) (vt lõik 4.2).

Sugu

Ühekordse annuse manustamise uuringu tulemused näitasid, et noorte täiskasvanud vabatahtlike seas oli retigabiini C_{max} ligikaudu 65% kõrgem naistel kui meestel ning eakate vabatahtlike (66...82-aastased) seas oli retigabiini C_{max} ligikaudu 75% kõrgem naistel kui meestel. Kui C_{max} väärtused kohandati kehakaalu järgi, olid need ligikaudu 30% kõrgemad noortel naistel kui meestel ning 40% kõrgemad eakatel naistel kui meestel. Samas puudus selge sooga seotud erinevus kehakaalu järgi kohandatud kliirensi osas ning kuna retigabiini annust suurendatakse järk-järgult vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele ja taluvusele, ei ole vajalik annuse korrigeerimine soo alusel.

Rass

Mitme tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringu *post-hoc* analüüs näitas retigabiini kliirensi 20% vähenemist tervetel mustanahalistel vabatahtlikel tervete valge nahavärviga vabatahtlikega võrreldes. Kuid seda toimet ei loeta kliiniliselt oluliseks, mistõttu ei ole vaja Trobalt'i annust korrigeerida.

Lapsed

Lastel vanuses alla 12 aasta ei ole retigabiini farmakokineetikat uuritud.

Avatud, korduvate annuste farmakokineetika, ohutuse ja taluvuse uuringus, kus osales viis partsiaalsete hoogudega uuritavat 12 kuni alla 18 aasta vanuses, tehti kindlaks, et retigabiini farmakokineetika noorukitel on vastavuses retigabiini farmakokineetikaga täiskasvanutel. Kuid retigabiini efektiivsus ja ohutus noorukitel ei ole kindlaks tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringutes limiteeris maksimaalseid annuseid retigabiini farmakoloogiliste toimete tugevnemine (sh ataksia, hüpokineesia ja treemor). Loomkatsetes ei ilmnenu neid toimeid ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid üldjuhul väiksemad inimestel soovitatud kliiniliste annuste kasutamisel saavutatavatest väärtustest.

Koerte uuringus täheldati sapipõie distensiooni, kuid puudusid kolestaasi ilmingud või muud sapipõie funktsioonihäirete nähud ning sapi väljutusmaht ei muutunud. Koertel täheldatud sapipõie distensioon viis lokaalse maksakompressiooni tekkeni. Kliiniliselt sapipõie funktsioonihäirete nähtusid ei täheldatud.

Genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsioonitoksilisus

Retigabiin ei mõjutanud fertiilsust ega üldist reproduktsioonivõimet.

Rottidel läbisid retigabiin ja/või tema metaboliidid platsentat, mille tulemusena oli ravimi kontsentratsioon kudedes sarnane emasloomadel ja loodetel.

Pärast retigabiini manustamist tiinetele loomadele organogeneesi perioodil puudusid teratogeensuse ilmingud. Peri- ja postnataalse arengu uuringus rottidel seostati retigabiini suurenenud perinataalse suremusega pärast ravimi manustamist tiinuse ajal. Lisaks hilines auditiivse ehmatuse reaktsiooni teke. Need leiud ilmnesid ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid väiksemad kliiniliselt soovitatud annuste manustamisel saavutatavatest väärtustest ning nendega kaasnesid emaslooma mürgistusnähud (sh ataksia, hüpokineesia, treemor ja kaaluübe langus). Emaslooma mürgistusnähud takistasid suuremate annuste manustamist emasloomadele ja seeläbi inimestel kasutatava ravi ohutuspiiride tuvastamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Naatriumkroskarmelloos
Hüpromelloos
Magneesiumsteraat
Mikrokristalliline tselluloos.

Tableti kate

300 mg tabletid:
Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)
Kollane raudoksiid (E172)
Letsitiin (soja)
Ksantaankummi.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

300 mg tabletid:
Läbipaistmatud PVC-PVDC-alumiiniumfooliumist blisterpakendid. Pakendis on 84 õhukese polümeerikattega tabletti; multipakend sisaldab 168 (2 x 84) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügi loa esmase väljastamise kuupäev: 28. märts 2011
Müügi loa viimase uuendamise kuupäev: 14. jaanuar 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trobalt 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg retigabiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Punakaslillad piklikud õhukese polümeerikattega tabletid (8,1 mm x 18 mm), mille ühel küljel on tähis "RTG-400".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Trobalt on näidustatud ravimresistentsete partiaalsete hoogude (sekundaarse generalisatsiooniga või ilma) täiendavaks raviks 18-aastastel või vanematel epilepsiaga patsientidel, kui muud sobivad kombinatsioonid teiste ravimitega ei ole olnud piisava toimega või talutavad.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Optimaalse tasakaalu saavutamiseks efektiivsuse ja taluvuse vahel tuleb Trobalt'i annust järk-järgult suurendada vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele.

Maksimaalne ööpäevane algannus on 300 mg (100 mg kolm korda ööpäevas). Seejärel suurendatakse ööpäevast koguannust maksimaalselt 150 mg kaupa nädalas vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele ja taluvusele. Efektiivne säilitusannus jääb vahemikku 600...1200 mg ööpäevas.

Maksimaalne ööpäevane säilitusannus on 1200 mg. Suuremate kui 1200 mg ööpäevaste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

Kui patsiendil jääb üks või enam annust manustamata, soovitatakse ühekordne annus võtta niipea, kui meelde tuleb.

Pärast unustatud annuse manustamist peab mööduma vähemalt 3 tundi enne järgmise annuse võtmist ning seejärel tuleb jätkata ravi tavalise skeemi alusel.

Trobalt-ravi lõpetamisel peab annust vähendama järk-järgult vähemalt 3 nädala jooksul (vt lõik 4.4).

Eakad (65-aastased ja vanemad)

65-aastastelt ja vanematelt patsientidelt on saadud vaid väheseid andmeid retigabiini ohutuse ja efektiivsuse kohta. Eakatel patsientidel soovitatakse vähendada Trobalt'i alg- ja säilitusannust. Ööpäevane algannus on 150 mg ning annuse järk-järgulise suurendamise perioodil tuleb ööpäevast koguannust suurendada maksimaalselt 150 mg kaupa nädalas vastavalt patsiendi individuaalsele

ravivastusele ja taluvusele. 900 mg ületavate ööpäevaste annuste kasutamine ei ole soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Retigabiin ja tema metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu.

Kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min; vt lõik 5.2) ei ole vaja annust muuta.

Keskmise raskusega või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <50 ml/min; vt lõik 5.2) soovitatakse Trobalt'i alg- ja säilitusannust vähendada 50% võrra. Ööpäevane algannus on 150 mg ning annuse järk-järgulise suurendamise perioodil soovitatakse ööpäevast koguannust suurendada 50 mg kaupa nädalas, maksimaalse ööpäevase koguannuseni 600 mg.

Hemodialüüsi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid peavad dialüüsi päeval võtma kolm annust ööpäevas nagu tavaliselt. Lisaks on vahetult pärast hemodialüüsi soovitatav võtta üks lisaannus. Kui dialüüsi lõpu poole tekivad läbimurde krampid, võib kaaluda veel ühe lisaannuse manustamist järgnevate dialüüsi protseduuride alguses.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor 5...6; vt lõik 5.2) ei ole vaja annust muuta.

Keskmise raskusega või raske maksakahjustuse korral (Child-Pugh skoor ≥ 7 ; vt lõik 5.2) soovitatakse Trobalt'i alg- ja säilitusannust vähendada 50% võrra. Ööpäevane algannus on 150 mg ning annuse järk-järgulise suurendamise perioodil soovitatakse ööpäevast koguannust suurendada 50 mg kaupa nädalas, maksimaalse ööpäevase koguannuseni 600 mg.

Lapsed

Retigabiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud (vt lõik 5.2). Antud hetkel teadaolevad farmakokineetilised andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Trobalt on suukaudseks manustamiseks. Tablette manustatakse iga päev kolmeks väiksemaks annuseks jagatuna. Tabletid tuleb neelata tervelt, neid ei tohi närida, purustada ega poolitada.

Trobalt'i võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Silma kahjustused

Retigabiini pikaajalistes kliinilistes uuringutes on kirjeldatud silma kudede, kaasa arvatud võrkkesta pigmendi muutusi (värvuse muutust), mõnikord (kuid mitte alati) koos naha, huulte või küünte pigmendi muutustega (vt järgmine lõik ja lõik 4.8). Mõnedel isikutel on kirjeldatud võrkkesta pigmentatsiooni pöörduvust pärast retigabiinravi lõpetamist. Nende leidude pikaajaline prognoos on praegu teadmata, kuid mõningaid juhtusid on seostatud nägemishäiretega.

Lisaks on tuvastatud ka makula ehk kollatähni häirete eraldi vorm vitelliformse makulopaatia tunnustega (vt lõik 4.8), mida enamikel juhtudel diagnoosti optilise koherentstomograafia uuringu abil. Vitelliformse makulopaatia progresseerumise kiirus ning mõju võrkkesta ja kollatähni funktsioonile ning nägemisele on ebaselge. Kirjeldatud on nägemishäireid (nägemisvälja ahenemine, tsentraalse nägemise kaotus ja nägemisteravuse langus).

Kõikidele patsientidele tuleb enne ravi alustamist ja vähemalt iga kuue kuu järel teha põhjalik silmade uuring, mis peab sisaldama nägemisteravuse kontrolli, uuringut pilulambiga, laiendatud pupillidega silmapõhja fotograafiat ja makula optilist koherentstomograafiat. Kui leitakse võrkkesta pigmendi muutused, vitelliformse makulopaatia või nägemise muutused, tohib ravi Trobalt'iga jätkata ainult pärast kasu/riski suhte hoolikat ümberhindamist. Kui ravi jätkatakse, tuleb patsienti veelgi hoolikamalt jälgida.

Naha kahjustused

Retigabiini pikaajalistes kliinilistes uuringutes on kirjeldatud naha, huulte või küünte pigmendi muutusi (värvuse muutust), mõnikord (kuid mitte alati) koos silma kudede pigmendi muutustega (vt eelmine lõik ja lõik 4.8). Patsientidel, kellel need muutused tekivad, tohib ravi Trobalt'iga jätkata ainult pärast kasu/riski suhte hoolikat ümberhindamist.

Uriinipeetus

Retigabiini kontrollitud kliinilistes uuringutes on kirjeldatud uriinipeetus, düsuuriat ja raskendatud urineerimise alustamist, üldjuhul esimese 8 ravinädala jooksul (vt lõik 4.8). Trobalt'i tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on risk uriinipeetuse tekkeks, ning soovitatav on patsiente teavitada nende võimalike toimete ohust.

QT-intervall

Tervete isikutega läbi viidud südame erutusjuhtivuse uuring on näidanud, et 1200 mg-ni suurendatud retigabiini ööpäevastel annustel oli QT-intervalli pikendav toime. Individuaalse korrigeeritud QT-intervalli (QTcI) keskmist pikendamist kuni 6,7 ms (95% ühepoolse usaldusvahemiku ülempiir 12,6 ms) täheldati 3 tunni jooksul pärast ravimi manustamist. Ettevaatlik peab olema Trobalt'i määramisel koos teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimitega ning patsientidele, kellel esineb teadaolev QT-intervalli pikenedamine, kongestiivne südamepuudulikus, vatsakeste hüpertroofia, hüpokaleemia või hüpomagneemia, samuti 65-aastastele ja vanematele ravi alustavatele patsientidele.

Nendele patsientidele soovitatakse enne Trobalt-ravi alustamist teha elektrokardiogramm (EKG) ning nendele, kellel on ravieelne korrigeeritud QT-intervall >440 ms, tuleb EKG teha ka säilitusannuse saavutamisel.

Psühhiaatrilised häired

Retigabiini kontrollitud kliinilistes uuringutes on kirjeldatud segasusseisundit, psühhootilisi häireid ja hallutsinatsioone (vt lõik 4.8). Need ilmsid üldjuhul esimese 8 ravinädala jooksul ning nende tõttu oli sageli vaja ravi katkestada. Patsiente soovitatakse teavitada nende võimalike toimete ohust.

Suitsiidirisk

Epilepsiavastaseid ravimeid erinevatel näidustustel saavatel patsientidel on kirjeldatud suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist. Epilepsiavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrollitud uuringute metaanalüüs näitas samuti suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism on teadmata ning olemasolevad andmed ei välista riski suurenemise võimalust retigabiini puhul.

Seetõttu tuleb patsiente jälgida suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise ilmingute suhtes ning kaaluda sobiva ravi alustamist. Suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise ilmnemisel soovitatakse patsientidel (või nende hooldajatel) pöörduda arsti poole.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Eakatel patsientidel võib olla suurem risk kesknärvisüsteemi kõrvaltoimete, uriinipeetuse ja kodade virvenduse tekkeks. Nendel patsientidel peab Trobalt'i kasutama ettevaatlikult ning soovitatav on alg- ja säilitusannuse vähendamine (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Ärajäta hood

Ravi lõpetamisel peab Trobalt'i annust järk-järgult vähendama, et viia miinimumini tagasilöögi hoogude võimalus. Trobalt'i annust on soovitatav vähendada vähemalt 3 nädala jooksul, välja arvatud juhul, kui ravimi järsk ärajätmine on vajalik ohutuskalutlustel (vt lõik 4.2).

Laboratoorsed analüüsid

Retigabiini toimet muutuvad nii seerumist kui uriinist bilirubiini määramise kliinilis-laboratoorsete analüüside tulemused, põhjustades väärtusi kõrgemad.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Teised epilepsiaavastased ravimid

In vitro andmed on näidanud väikest koostoimete tekkemissuurtust teiste epilepsiaavastaste ravimitega (vt lõik 5.2). Ravimite vaheliste koostoimete tekkemissuurtust uuriti seetõttu kliiniliste uuringute ühendatud analüüsi põhjal ja kuigi need andmed ei ole statistiliselt sama tugevad kui eraldiseisvatest kliinilistest koostoimeuuringutest saadud tulemused, toetavad need *in vitro* andmeid.

Nende ühendatud andmete põhjal ei avaldanud retigabiin kliiniliselt olulist toimet järgmiste epilepsiaavastaste ravimite minimaalsele plasmakontsentratsioonile:

- karbamasepiin, klobasaam, klonasepaam, gabapentiin, lamotrigiin, levetiratsetaam, okskarbasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, pregabaliin, topiramaat, valproaat, zonisamiid.

Peale selle ei täheldatud ühendatud andmete põhjal järgmiste epilepsiaavastaste ravimite kliiniliselt olulist toimet retigabiini farmakokineetikale:

- lamotrigiin, levetiratsetaam, okskarbasepiin, topiramaat, valproaat.

Nimetatud analüüs ei näidanud ka ensüümide indutseerijate (fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitaal) kliiniliselt olulist mõju retigabiini kliirensile.

Samas näitasid väikesemates II faasi uuringutes osalenud piiratud arvult patsientidelt saadud püsiseisundi andmed, et:

- fenütoiini toimet võib retigabiini süsteemne ekspositsioon väheneda 35% võrra;
- karbamasepiini toimet võib retigabiini süsteemne ekspositsioon väheneda 33% võrra.

Koostoime digoksiiniga

In vitro uuringust saadud andmed näitasid, et retigabiini N-atsetüülmetaboliit (NAMR) inhibeeris kontsentratsioonist sõltuvalt digoksiini P-glükoproteiini vahendatud transporti.

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringu põhjal suurenes retigabiini terapeutiliste annuste (600...1200 mg ööpäevas) toimet vähesel määral (8...18%) digoksiini ühekordse suukaudse annuse manustamise järgne AUC. Suurenemine ei tundunud olevat sõltuv retigabiini annusest ning seda ei

loeta kliiniliselt oluliseks. Digoksiini $C_{\max}$ märkimisväärselt ei muutunud. Digoksiini annust ei ole vaja muuta.

Koostoimed anesteetikumidega

Trobalt võib pikendada mõnede anesteetikumide (näiteks tiopentaalnaatriumi; vt lõik 5.1) poolt esile kutsutud anesteesia kestust.

Koostoime alkoholiga

Etanooli (1,0 g/kg) manustamine koos retigabiiniga (200 mg) viis ähmase nägemise esinemissageduse suurenemiseni tervetel vabatahtlikel. Patsiente soovitatakse teavitada Trobalt'i ja alkoholi koosmanustamise võimalikest toimetest nägemisele.

Suukaudsed kontratseptiivid

Retigabiini kuni 750 mg ööpäevased annused ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju suukaudsetes rasestumisvastastes tablettides sisalduva östrogeeni (etinüülöstradiool) või progestogeeni (noretindroon) farmakokineetikale. Lisaks puudus madalaannuselistel kombineeritud suukaudsetel rasestumisvastastel tablettidel kliiniliselt oluline mõju retigabiini farmakokineetikale.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epilepsiavastaste ravimitega seotud riskid üldiselt

Viljastumisvõimelised naised peavad konsulteerima spetsialistiga. Kui naine planeerib rasedust, tuleb hinnata epilepsiavastaste ravimite kasutamise vajadust. Naistel, kellel ravitakse epilepsiat, tuleb vältida epilepsiavastase ravi järsku lõpetamist, sest see võib viia hoogude taastekkeni, millele võivad olla tõsised tagajärjed nii naisele kui ka lootele.

Epilepsiavastaseid ravimeid saavate emade järglastel suureneb kaasasündinud väärarengute risk 2...3 korda võrreldes oodatava esinemissagedusega üldpopulatsioonis, mis on ligikaudu 3%. Kõige sagedamini kirjeldatud defektid on seulaelõhe, südame-veresoonkonna väärarengud ja neuraaltoru defektid. Mitme epilepsiavastase ravimi samaaegse kasutamisega on seotud suurem risk kaasasündinud väärarengute tekkeks, mistõttu tuleb võimaluse korral kasutada monoterapiat.

Trobalt'iga seotud riskid

Retigabiini kasutamise kohta rasedatel piisavad andmed puuduvad. Loomkatsed on ebapiisavad reproduktsioonitoksilisuse hindamiseks, sest nendes uuringutes saavutatud plasmakontsentratsioonid olid väiksemad, kui soovitatud annuste kasutamisel saavutatavatest (vt lõik 5.3). Rottide arengu-uuringus, kus emasloomad said tiinuse ajal ravi retigabiiniga, hilines järglastel auditiivse ehmatusearengute teke (vt lõik 5.3). Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata.

Trobalt'i ei soovitata kasutada raseduse ajal ja viljastumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta kontratseptsiooni.

Imetamine

Ei ole teada, kas retigabiin eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud retigabiini ja/või tema metaboliitide eritumist rinnapiima. Otsuse tegemisel, kas jätkata/lõpetada rinnaga toitmine või jätkata/lõpetada ravi Trobalt'iga, tuleb arvesse võtta rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja Trobalt-ravist saadavat kasu emale.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei täheldatud retigabiini raviga seotud toimeid fertiilsusele. Kuid nendes uuringutes saavutatud plasmakontsentratsioonid olid väiksemad inimestel soovitatud annuste kasutamisel saavutatavatest (vt lõik 5.3).

Retigabiini toime inimese fertiilsusele ei ole kindlaks tehtud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kontrollitud kliinilistes uuringutes, eriti annuse suurendamise ajal, täheldati kõrvaltoimetena peeringlust, somnolentsust, kahelinägemist ja nägemise ähmastumist (vt lõik 4.8). Patsiente soovitatakse ravi alguses ja annuse suurendamise järgselt teavitada nimetatud kõrvaltoimete riskidest, samuti soovitatakse mitte juhtida autot või töötada masinatega enne, kui on teada, millist mõju Trobalt avaldab.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kolme mitmekeskuselise, randomiseeritud, topeltpimed, platseebokontrollitud uuringu ühendatud ohutusandmete põhjal olid kõrvaltoimed üldiselt kerged või keskmise raskusega ning neid kirjeldati kõige sagedamini esimesel 8 ravinädalal. Peeringluse, somnolentsuse, segasusseisundi, afaasia, koordinatsioonihäirete, treemori, tasakaaluhäirete, mäluhäirete, kõndimishäirete, ähmase nägemise ja kõhukinnisuse puhul esines selge seos annuse suurusega.

Kõrvaltoimed, mis olid kõige sagedamini ravi katkestamise põhjuseks, olid peeringlus, somnolentsus, väsimus ja segasusseisund.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimete klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni:

Väga sage: $\geq 1/10$
Sage: $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt: $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv: $\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$
Väga harv: $< 1/10000$

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired		Kehakaalu tõus Söögiisu suurenemine	
Psühhiaatrilised häired		Segasusseisund Psühhootilised häired Hallutsinatsioonid Desorientatsioon Ärevus	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Pearinglus Somnolentsus	Amneesia Afaasia Koordinaatsioonihäired Vertiigo Paresteesia Treemor Tasakaaluhäired Mäluhäired Düsfaasia Düsartria Tähelepanuhäire Kõndimishäired Müokloonus	Hüpokineesia
Silma kahjustused	Pärast mitmeid aastaid kestnud ravi on täheldatud silma kudede, kaasa arvatud võrkkesta pigmendi muutusi (värvuse muutust). Mõned neist juhtudest on olnud seotud nägemishäiretega.	Kahelinägemine Ähmane nägemine Omandatud vitelliformne makulopaatia	
Seedetrakti häired		Iiveldus Kõhukinnisus Dispepsia Suukuivus	Düsfaagia
Maksa ja sapiteede häired		Maksafunktsiooni näitajate tõus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Täheldatud on küünte, huulte ja/või naha värvumist sinakashalliks, üldjuhul suuremate annuste kasutamisel ja pärast mitmeid aastaid kestnud ravi.		Nahalööve Liighigistamine
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria Raskendatud urineerimise alustamine Hematuuria Kromatuuria	Uriinipeetus Neerukivitõbi
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Asteenia Halb enesetunne Perifeersed tursed	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Urineerimishäiretega seotud kõrvaltoimeid, sh uriinipeetust, kirjeldati ühendatud ohutusandmete põhjal 5%-l retigabiiniga ravitud patsientidest (vt lõik 4.4). Enamus kõrvaltoimetest tekkis esimese 8 ravinädala jooksul ning puudus selge seos annuse suurusega.

Ühendatud andmestikku hõlmatud retigabiiniga ravitud patsientide seas esines segasusseisundit 9%-l, hallutsinatsioonid 2%-l ja psühhootilisi häireid 1%-l patsientidest (vt lõik 4.4). Enamus kõrvaltoimetest tekkis esimese 8 ravinädala jooksul ning selge seos annuse suurusega esines ainult segasusseisundi puhul.

Kliinilistes uuringutes osalenud isikutelt saadud kõrvaltoimete andmed näitasid küünte, huulte, naha ja/või limaskestade värvuse muutuse esinemissagedust 3,6% ravimiga kokkupuute patsiendiaasta kohta. Selle kõrvaltoime kumulatiivne esinemissagedus pärast 1 aasta, 2 aastat, 3 aastat, 4 aastat ja 5 aastat kestnud ravi on vastavalt ligikaudu 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% ja 16,7%.

Ligikaudu 30...40%-l kliinilistes uuringutes osalenutest, kes said ravi retigabiiniga ja kellele tehti naha ja/või silmade uuring, ilmnemiseid küünte, huulte, naha ja/või limaskestade värvuse muutuse või mitte-võrkkesta silma pigmentatsiooni leiud, ning 15...30%-l kliinilistes uuringutes osalenutest, kes said ravi retigabiiniga ja kellele tehti silmade uuring, ilmnemiseid võrkkesta pigmentatsiooni leiud. Lisaks on nii kliinilistes uuringutes kui ka spontaansete teadete põhjal tuvastatud omandatud vitelliormse makulopaatia juhtumid.

Eakatel patsientidelt saadud andmed näitavad, et neil võivad suurema tõenäosusega tekkida teatud kesknärvisüsteemi kõrvaltoimed, sh somnolentsus, amneesia, koordinatsioonihäired, vertiigo, treemor, tasakaaluhäired, mäluhäired ja kõndimishäired.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiu töötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Retigabiini üleannustamise kogemus on piiratud.

Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud retigabiini üleannustamist 2500 mg ületavate ööpäevaste annustega. Lisaks terapeutiliste annuste puhul täheldatavatele kõrvaltoimetele avaldusid retigabiini üleannustamisahtudena agitatsioon, agressiivne käitumine ja ärrituvus. Järelnähtusid ei ole kirjeldatud.

Vabatahtlikega läbi viidud uuringus tekkisid südame rütmihäired (südameseiskus/asüstoolia või ventrikulaarne tahükardia) kahel uuritava 3 tunni jooksul pärast retigabiini ühekordse 900 mg annuse manustamist. Arrütmiaid taandusid iseeneslikult ning mõlemad vabatahtlikud paranesid järelnähtudeta.

Ravi

Üleannustamise korral on soovitatav kasutada sobivat toetavat ravi vastavalt kliinilisele näidustusele, mis hõlmab elektrokardiogrammi (EKG) monitooringut. Edasine ravi peab toimuma vastavalt riikliku mürgistuskeskuse (kui see on olemas) soovistutele.

Hemodialüüsi tulemusena väheneb retigabiini ja NAMR'i plasmakontsentratsioon ligikaudu 50%.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained,
ATC-kood: N03AX21.

Toimemehhanism

Kaaliumikanalid on ühed närvirakkudes leiduvad pingest sõltuvad ionkanalid, mis on olulised neuronaalse aktiivsuse määrajad. *In vitro* uuringud näitavad, et retigabiini toime avaldub eeskätt neuronaalsete kaaliumikanalite (KCNQ2 [Kv7.2] ja KCNQ3 [Kv7.3]) avamise kaudu. See stabiliseerib puhkeoleku membraanipotentsiaali ja kontrollib alalävist elektrilist erutatavust närvirakkudes, hoides seeläbi ära epileptiformse aktsioonipotentsiaali tekke. Mutatsioonid KCNQ kanalites on mitmete inimesel esinevate pärilike häirete, sh epilepsia (KCNQ2 ja 3) põhjuseks. Retigabiini toimemehhanism kaaliumikanalitele on hästi dokumenteeritud, kuid muud mehhanismid, mille kaudu võib avalduda retigabiini epilepsiavastane toime, vajavad veel täiendavat selgitamist.

Mitmetes epilepsia mudelites tõstis retigabiin maksimaalse elektrilöögi, pentüülene tetrasooli, pikrotoksiini ja N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) poole esile kutsutud hoogude tekke läve. Mitmes mudelis avaldas retigabiin ka inhibeerivat toimet, näiteks täieliku stimulatsiooni seisundis või mõnel juhul selle tekke ajal. Lisaks oli retigabiin efektiivne *status epilepticuse* vältimisel närilistel, kellel olid koobalti poolt esile kutsutud epileptogeensed kolded, ning tooniliste hoogude inhibeerimisel geneetiliselt tundlikel hiirtel. Nende mudelite tähtsus inimesel esineva epilepsia suhtes on aga teadmata.

Farmakodünaamilised toimed

Rottidel pikenes retigabiini toimel tiopentaalnaatriumi poolt esile kutsutud uneaeg ligikaudu 4 minutist 53 minutini ja propofooli poolt esile kutsutud uneaeg ligikaudu 8 minutist 12 minutini. Puudus toime halotaani või metoheksitaalnaatriumi poolt esile kutsutud uneajale. Retigabiini toimel võib pikeneda mõnede anesteetikumide (nt tiopentaalnaatriumi) poolt esile kutsutud anesteesia kestus.

Täiendava retigabiinravi kliiniline efektiivsus partsiaalsete hoogude korral

Läbi on viidud kolm mitmekeskuselist, randomiseeritud, topeltpimedat, platseebokontrollitud uuringut, kus osales kokku 1239 täiskasvanud patsienti, et hinnata retigabiini kasutamist partsiaalsete hoogude (sekundaarse generalisatsiooniga või ilma) täiendavaks raviks. Kõikidel uuringutesse kaasatud patsientidel pidi olema esinenud hoo, mis ei allunud piisavalt 1...3-le samaaegselt kasutatud epilepsiavastasele ravimile ning üle 75% kõikidest patsientidest kasutas samaaegselt ≥ 2 epilepsiavastast ravimit. Kõikide uuringute lõikes oli epilepsia keskmine kestus 22 aastat ja keskmine ravieelse hoogude sagedus jäi vahemikku 8...12 hoogu 28 päeva kohta. Patsiendid randomiseeriti saama platseebot või retigabiini annuses 600, 900 või 1200 mg ööpäevas (vt tabel 1). 8-nädalase uuringu alguse perioodi jooksul pidi patsientidel esinema ≥ 4 partsiaalset hoogu 28 päeva kohta. Patsiendid ei tohtinud olla hoovabad ≥ 21 päeva. Säilitusravi faasi kestus oli 8 või 12 nädalat.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid:

- 28 päeva partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse protsentuaalne muutus uuringu algusest kuni topeltpimeda faasini (annuse suurendamise ja säilitusravi faasid kombineeritult) kõigis kolmes uuringus;
- ravile reageerinute määr (defineeriti patsientide protsendina, kellel vähenes 28 päeva partsiaalsete hoogude kogu esinemissagedus $\geq 50\%$) uuringu algusest kuni säilitusravi faasini (ainult uuringud 301 ja 302).

Kolmes kliinilises uuringus oli retigabiin efektiivne täiendava ravina partsiaalsete hoogudega täiskasvanutel (tabel 1). Retigabiin oli statistiliselt oluliselt parem platseebost ööpäevaste annuste 600 mg (üks uuring), 900 mg (kaks uuringut) ja 1200 mg (kaks uuringut) puhul.

Uuringute eesmärk ei olnud hinnata spetsiifilisi epilepsiaavastaste ravimite kombinatsioone. Seega ei ole lõplikult tõestatud retigabiini efektiivsus ja ohutus, kui seda kasutatakse koos epilepsiaavastaste ravimitega, mida on kliinilistes uuringutes foonravina kasutatud harvem (sh levetiratsetaam).

Tabel 1. 28 päeva partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse ja ravile reageerinute määra protsentuaalsete muutuste kokkuvõte

Uuring (n=populatsioon topeltpimedas faasis; n=populatsioon säilitusravi faasis)	Platseebo	Retigabiin		
		60 mg/ päevas	900 mg/ päevas	1200 mg/ päevas
Uuring 205 (n=396; n=303)				
Partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse (keskmine) % muutus	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Ravile reageerinute määr (teisene tulemusnäitaja)	26%	28%	41%	41%*
Uuring 301 (n=305; n=256)				
Partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse (keskmine) % muutus	-18%	~	~	-44%*
Ravile reageerinute määr	23%	~	~	56%*
Uuring 302 (n=538; n=471)				
Partsiaalsete hoogude kogu esinemissageduse (keskmine) % muutus	-16%	-28%*	-40%*	~
Ravile reageerinute määr	19%	39%*	47%*	~

* Statistiliselt oluline, $p \leq 0,05$

~ Annust ei uuritud

Kolme platseebokontrollitud uuringu avatud jätku-uuringutes püsis efektiivsus vähemalt 12 kuud kestnud hindamisperioodi vältel (365 patsienti).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Trobalt'iga läbi viidud uuringute tulemusi 0 kuni alla 2 aasta vanuste Lennox-Gastaut sündroomiga laste kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Trobalt'iga läbi viidud uuringute tulemused 2 kuni alla 18-aastaste Lennox-Gastaut sündroomiga laste ja 0 kuni alla 18-aastaste partsiaalsete hoogudega laste kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordsete ja korduvate suukaudsete annuste manustamist imendub retigabiin kiiresti; keskmised t_{max} väärtused jäävad üldjuhul vahemikku 0,5...2 tundi. Retigabiini absoluutne suukaudne biosaadavus võrreldes veenisisesega annusega on ligikaudu 60%.

Retigabiini manustamisel koos suure rasvasisaldusega einega ei muutunud retigabiini imendumise üldine ulatus, kuid toit vähendas C_{max} väärtuste uuritavate vahelist varieeruvust (23%) võrreldes tühja kõhuga (41%) ning viis C_{max} väärtuste suurenemiseni (38%). Toidu mõju C_{max} väärtustele tavalistes kliinilistes tingimustes ei tohiks olla kliiniliselt oluline. Seetõttu võib Trobalt'i manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Kontsentratsioonivahemikus 0,1...2 µg/ml on retigabiini seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 80%. Veenisisese manustamise järgselt on retigabiini püsiseisundi jaotusruumala 2...3 l/kg.

Biotransformatsioon

Inimese organismis metaboliseerub retigabiin ulatuslikult. Märkimisväärne osa retigabiini annusest muudetakse inaktiivseteks N-glükuroniidideks. Retigabiin metaboliseerub ka N-atsetüülmetaboliidiks (NAMR), mis glükuroniseeritakse samuti olulisel määral. Loomudelites on NAMR'il epilepsiavastane toime, kuid nõrgem kui retigabiinil.

Puuduvad tõendid retigabiini või NAMR'i oksüdatiivse metabolismi kohta maksas tsütokroom P450 ensüümide poolt. Seetõttu ei mõjuta tsütokroom P450 ensüümide inhibiitorite või indutseerijate samaaegne manustamine tõenäoliselt retigabiini või NAMR'i farmakokineetikat.

In vitro uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et retigabiin inhibeerib põhilisi tsütokroom P450 isoensüüme (sh CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4/5) vähesel määral või üldse mitte. Lisaks ei indutseerinud retigabiin ja NAMR isoensüüme CYP1A2 või CYP3A4 inimese primaarsetes hepatotsüütides. Seetõttu ei mõjuta retigabiin suure tõenäosusega põhiliste tsütokroom P450 isoensüümide substraatide farmakokineetikat inhibeerimise või indutseerimise mehhanismide kaudu.

Eritumine

Retigabiini eliminatsioon toimub kombineeritult maksas toimuva metabolismi ja neerude kaudu eritumise teel. Uriiniga eritub kokku umbes 84% annusest, sh N-atsetüülmetaboliit (18%), toimeaine ja N-atsetüülmetaboliidi N-glükuroniidid (24%) ja toimeaine muutumatul kujul (36%). Ainult 14% retigabiini annusest eritub roojaga. Retigabiini poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 6...10 tundi. Veenisisese manustamise järgselt on retigabiini plasma kogukliirens tüüpiliselt 0,4...0,6 l/t/kg.

Lineaarsus

Retigabiini farmakokineetika on põhimõtteliselt lineaarne ühekordsete annuste vahemikus 25...600 mg tervetel vabatahtlikel ja kuni 1200 mg ööpäevaste annuste puhul epilepsiahaigetel; korduva manustamise järgselt ravimi eotamatut kuhjumist ei esine.

Patsientide erigrupid

Neerukahjustus

Ühekordse annuse manustamise uuringus suurenes kerge neerukahjustusega vabatahtlikel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) retigabiini AUC ligikaudu 30% ja mõõduka kuni raske neerukahjustusega vabatahtlikel (kreatiniini kliirens <50 ml/min) ligikaudu 100% tervete vabatahtlikega võrreldes. Keskmise raskusega ja raske neerukahjustuse korral soovitatakse korrigeerida Trobalt'i annust, kerge neerukahjustuse korral ei ole see vajalik (vt lõik 4.2).

Tervetel vabatahtlikel ja lõppstaadiumis neeruhaigusega isikutel läbi viidud ühekordse annuse manustamise uuringus suurenes lõppstaadiumis neeruhaigusega isikutel retigabiini AUC ligikaudu 100% võrreldes tervete vabatahtlikega.

Teises ühekordse annuse uuringus, kus osalesid pikaajalist hemodialüüsi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega isikud (n=8) ja dialüüsi alustati ligikaudu 4 tundi pärast retigabiini ühekordse annuse (100 mg) manustamist, vähenes retigabiini kontsentratsioon dialüüsi algusest kuni lõpuni keskmiselt 52%. Dialüüsiaegne plasmakontsentratsiooni protsentuaalne vähenemine jäi vahemikku 34...60%, välja arvatud ühel uuritaval, kellel täheldati 17% langust.

Maksakahjustus

Ühekordse annuse manustamise uuringus ei täheldatud kerge maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh skoor 5...6) kliiniliselt olulist toimet retigabiini AUC väärtustele. Mõõduka maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh skoor 7...9) suurenes retigabiini AUC ligikaudu 50% ja raske maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh skoor >9) ligikaudu 100% tervete vabatahtlikega võrreldes. Keskmise raskusega ja raske maksakahjustuse korral soovitatakse korrigeerida Trobalt'i annust (vt lõik 4.2).

Kehakaal

Populatsioonifarmakokineetilises analüüsis suurenes retigabiini kliirens suurema keha pindala puhul. Samas ei loeta seda suurenemist kliiniliselt märkimisväärseks ning kuna retigabiini annust suurendatakse järk-järgult vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele ja taluvusele, ei ole vajalik annuse korrigeerimine kehakaalu alusel.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Ühekordse annuse manustamise uuringus oli ravimi eliminatsioon aeglasem tervetel eakatel vabatahtlikel (66...82-aastased) tervete noorte täiskasvanud vabatahtlikega võrreldes. Nii tulemuseks olid kõrgemad AUC väärtused (umbes 40...50%) ja pikem terminaalne poolväärtus (30%) (vt lõik 4.2).

Sugu

Ühekordse annuse manustamise uuringu tulemused näitasid, et noorte täiskasvanud vabatahtlike seas oli retigabiini C_{max} ligikaudu 65% kõrgem naistel kui meestel ning eakate vabatahtlike (66...82-aastased) seas oli retigabiini C_{max} ligikaudu 75% kõrgem naistel kui meestel. Kui C_{max} väärtused kohandati kehakaalu järgi, olid need ligikaudu 30% kõrgemad noortel naistel kui meestel ning 40% kõrgemad eakatel naistel kui meestel. Samas puudus selge sooga seotud erinevus kehakaalu järgi kohandatud kliirensi osas ning kuna retigabiini annust suurendatakse järk-järgult vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele ja taluvusele, ei ole vajalik annuse korrigeerimine soo alusel.

Rass

Mitme tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringu *post-hoc* analüüs näitas retigabiini kliirensi 20% vähenemist tervetel mustanahalistel vabatahtlikel tervete valge nahavärviga vabatahtlikega võrreldes. Kuid seda toimet ei loeta kliiniliselt oluliseks, mistõttu ei ole vaja Trobalt'i annust korrigeerida.

Lapsed

Lastel vanuses alla 12 aasta ei ole retigabiini farmakokineetikat uuritud.

Avatud, korduvate annuste farmakokineetika, ohutuse ja taluvuse uuringus, kus osales viis partsiaalsete hoogudega uuritavat 12 kuni alla 18 aasta vanuses, tehti kindlaks, et retigabiini farmakokineetika noorukitel on vastavuses retigabiini farmakokineetikaga täiskasvanutel. Kuid retigabiini efektiivsus ja ohutus noorukitel ei ole kindlaks tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringutes limiteeris maksimaalseid annuseid retigabiini farmakoloogiliste toimete tugevnemine (sh ataksia, hüpokineesia ja treemor). Loomkatsetes ei ilmnunud neid toimeid ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid üldjuhul väiksemad inimestel soovitatud kliiniliste annuste kasutamisel saavutatavatest väärtustest.

Koerte uuringus täheldati sapipõie distensiooni, kuid puudusid kolestaasi ilmingud või muud sapipõie funktsioonihäirete nähud ning sapi väljutusmaht ei muutunud. Koertel täheldatud sapipõie distensioon viis lokaalse maksakompressiooni tekkeni. Kliiniliselt sapipõie funktsioonihäirete nähtusid ei täheldatud.

Genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsioonitoksilisus

Retigabiin ei mõjutanud fertiilsust ega üldist reproduktsioonivõimet.

Rottidel läbisid retigabiin ja/või tema metaboliidid platsentat, mille tulemusena oli ravimi kontsentratsioon kudedes sarnane emasloomadel ja loodetel.

Pärast retigabiini manustamist tiinetele loomadele organogeneesi perioodil puudusid teratogeensuse ilmingud. Peri- ja postnataalse arengu uuringus rottidel seostati retigabiini suurenenud perinataalse suremusega pärast ravimi manustamist tiinuse ajal. Lisaks hilines auditiivse ehmatuse reaktsiooni teke. Need leiud ilmnesid ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid väiksemad kliiniliselt soovitatud annuste manustamisel saavutatavatest väärtustest ning nendega kaasnesid emaslooma mürgistusnähud (sh ataksia, hüpokineesia, treemor ja kaaluübe langus). Emaslooma mürgistusnähud takistasid suuremate annuste manustamist emasloomadele ja seeläbi inimestel kasutatava ravi ohutuspiiride tuvastamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Naatriumkroskarmelloos
Hüpromelloos
Magneesiumsteraat
Mikrokristalliline tselluloos.

Tableti kate

400 mg tabletid:
Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)
Karmiin (E120)
Letsitiin (soja)
Ksantaankummi.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

400 mg tabletid:

Läbipaistmatud PVC-PVDC-alumiiniumfooliumist blisterpakendid. Pakendis on 84 õhukese polümeerikattega tabletti; multipakend sisaldab 168 (2 x 84) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. märts 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. jaanuar 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne ravimi turuletulekut igas liikmesriigis ning samuti pärast teavitusematerjali põhiosade muutmist kooskõlastab müügiloa hoidja lõpliku teavitusematerjali riikliku pädeva asutusega.

Müügiloa hoidja tagab, et ravimi turuletuleku ajal ja pärast turuletulekut antakse neuroloogidele, silmaarstidele ja teistele tervishoiutöötajatele (vastavalt riiklikele nõuetele) arstile mõeldud teabepakett, mis sisaldab järgmisi osasid:

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Arstile mõeldud ravimi määramise juhised. Võimalusel peavad teavitusematerjalid sisaldama ka kaaskirja, mis toob välja põhilised muutused. Arstile mõeldud juhised peavad sisaldama järgmisi põhisõnu:
 - Vajadus teavitada patsiente sellest, et TROBALT võib põhjustada või süvendada uriiniipeetust/raskendatud urineerimise alustamist
 - Vajadus teavitada patsiente QT-intervalli pikenemisega seotud kõrvaltoimetest

- Ettevaatust TROBALT'i kasutamisel südamehaigusega patsientidel või nendel, kes kasutavad samaaegselt teadaolevalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid
- Vajadus teavitada patsiente sellest, et TROBALT võib põhjustada segasusseisundit, hallutsinatsioone ja psühhootilisi häireid, ning vajadus järgida annuse järk-järgulise suurendamise juhiseid, et viia need riskid miinimumini
- Vajadus teavitada patsiente sellest, et TROBALT võib põhjustada pigmendi muutusi silma kudedes, kaasa arvatud võrkkestas ning ka nahas, huultes ja/või küüntes, samuti makula häirete eraldi vormi vitelliformse makulopaatia tunnustega
- Vajadus teostada põhjalik silmade uuring, kaasa arvatud nägemisteravuse kontroll, uuring pilulambiga, laiendatud pupillidega silmapõhja fotograafia ja makula optiline koherentstomograafia, enne ravi alustamist ja ravi käigus vähemalt iga 6 kuu järel. Kui leitakse pigmendi muutused, vitelliformne makulopaatia või nägemise muutused, tohib ravi Trobalt'iga jätkata ainult pärast kasu/riski suhte hoolikat ümberhindamist. Kui ravi jätkatakse, tuleb patsienti veelgi hoolikamalt jälgida.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trobalt 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
retigabiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 50 mg retigabiini

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

21 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infõleht
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKT KIRJAS)**

trobalt 50 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trobalt 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
retigabiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Glaxo Group Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trobalt 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
retigabiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 100 mg retigabiini

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

21 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infõleht
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKT KIRJAS)**

trobalt 100 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trobalt 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
retigabiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Glaxo Group Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trobalt 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
retigabiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 200 mg retigabiini

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

84 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/681/007

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

trobalt 200 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trobalt 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
retigabiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Glaxo Group Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trobalt 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
retigabiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 300 mg retigabiini

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

84 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/681/009

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

trobalt 300 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trobalt 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
retigabiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Glaxo Group Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trobalt 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
retigabiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 400 mg retigabiini

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

84 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/681/011

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

trobalt 400 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trobalt 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
retigabiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Glaxo Group Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISETIKETT (BLUE BOX'IGA – AINULT MULTIPAKEND)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trobalt 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
retigabiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 200 mg retigabiini

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Multipakend: 168 õhukese polümeerikattega tabletti (kaks 84 tabletiiga pakendit)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG****9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Glaxo Group Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/681/008

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISETIKETT (BLUE BOX'IGA – AINULT MULTIPAKEND)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trobalt 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
retigabiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 300 mg retigabiini

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Multipakend: 168 õhukese polümeerikattega tabletti (kaks 84 tabletiiga pakendit)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG****9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Glaxo Group Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/681/010

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISETIKETT (BLUE BOX'IGA – AINULT MULTIPAKEND)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trobalt 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
retigabiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 400 mg retigabiini

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Multipakend: 168 õhukese polümeerikattega tabletti (kaks 84 tabletiiga pakendit)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG****9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Glaxo Group Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/681/012

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*'ITA – AINULT MULTIPAKEND)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trobalt 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
retigabiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 200 mg retigabiini

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

84 õhukese polümeerikattega tabletti
Multipakendi osa, ei tohi eraldi müüa

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infõlehti
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/681/008

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

trobalt 200 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VAHEPAKEND (ILMA BLUE BOX'ITA – AINULT MULTIPAKEND)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trobalt 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
retigabiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 300 mg retigabiini

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

84 õhukese polümeerikattega tabletti
Multipakendi osa, ei tohi eraldi müüa

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infõlehti
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/681/010

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

trobalt 300 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*'ITA – AINULT MULTIPAKEND)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trobalt 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
retigabiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 400 mg retigabiini

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

84 õhukese polümeerikattega tabletti
Multipakendi osa, ei tohi eraldi müüa

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infõlehti
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/681/012

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

trobalt 400 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Trobalt 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Trobalt 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Trobalt 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Trobalt 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Trobalt 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Retigabiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Trobalt ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Trobalt'i võtmist
3. Kuidas Trobalt'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Trobalt'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Trobalt ja milleks seda kasutatakse

Trobalt sisaldab toimeainena retigabiini. Trobalt kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse *epilepsiavastasteks ravimiteks*. See hoiab ära aju üleaktiivsuse tekke, mis põhjustab epilepsiahoogusid (nimetatakse ka krampideks).

Trobalt'iga ravitakse epilepsiahooge, mis haaravad ühe aju osa (partsiaalsed epilepsiahood) ning mis võivad, kuid ei pruugi laieneda ja haarata suuremaid ajupiirkondi mõlemas ajupoolkeras (sekundaarne generalisatsioon). Trobalt'i kasutatakse koos teiste epilepsiavastaste ravimitega täiskasvanute raviks, kellel epilepsiahood jätkuvad ja kui teiste epilepsiavastaste ravimite kombinatsioonide toime ei ole olnud tõhus.

2. Mida on vaja teada enne Trobalt'i võtmist

Ärge võtke Trobalt'i

- kui olete retigabiini või Trobalt'i mõne koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Trobalt'i kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui te olete 65-aastane või vanem.
- kui teil on probleeme neerude või maksaga.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, rääkige sellest oma arstile. Arst võib otsustada, et määrab teile väiksema annuse.

Pöörake tähelepanu tõsistele sümptomitele

Trobalt võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, sealhulgas uriinipeetust ja vaimse tervise probleeme. Võimalike probleemide tekkeriski vähendamiseks peate Trobalt'i võtmise ajal tähelepanu pöörama teatud sümptomitele. Vt „Pöörake tähelepanu tõsistele sümptomitele“ lõig 4.

Naha, küünte, huulte ja silmade värvuse muutused ning silma kahjustused, mida põhjustavad muutused võrkkesta keskosas (makulopaatia)

Mitme aasta vältel Trobalt'i kasutanud inimestel on kirjeldatud silma kudede, kaasa arvatud võrkkesta (asub silmapõhjas) värvuse muutusi (vt lõik 4).

Trobalt'i võtvatel inimestel on kirjeldatud silma kahjustusi, mida põhjustavad muutused võrkkesta keskosas (makulopaatia) (vt lõik 4).

Enne ravi alustamist peab arst suunama teid silmauuringule. Silmauuringut tuleb Trobalt'i võtmise ajal korrata vähemalt iga kuue kuu järel. Probleemide ilmnemisel ravi lõpetatakse, välja arvatud juhul, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused. Kui ravi Trobalt'iga jätkatakse, jälgib arst teid veelgi hoolikamalt.

Teavitage oma arsti sellest, kui teil tekivad Trobalt'i võtmise ajal nägemise muutused.

Mitme aasta vältel Trobalt'i kasutanud inimestel on kirjeldatud ka naha, huulte või küünte värvumist sinakashalliks (vt lõik 4). Sellega kaasnevad mõnikord silmakudede värvuse muutused. Kui märkate ravimi võtmise ajal selliseid muutusi, teavitage sellest oma arsti. Arst arutab teiega, kas ravi Trobalt'iga tuleks jätkata.

Südamehaigused

Trobalt võib mõjutada südamerütmi. See tekib suurema tõenäosusega juhul:

- kui te võtate teisi ravimeid
- kui teil on olemasolev südamehaigus
- kui teie veres on madal kaaliumi- (*hüpokaleemia*) või magneesiumisisaldus (*hüpomagneesemia*)
- kui te olete 65-aastane või vanem

Teavitage oma arsti sellest, kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta või kui te märkate ebatavalisi südametegevuse muutusi (nt liiga kiire või liiga aeglane südametegevus). Te võite Trobalt'i võtmise ajal vajada lisauuringuid (sealhulgas elektrokardiogrammi [EKG], mis on südame elektrilise aktiivsuse uuring).

Enesevigastamise või enesetapumõtted

Väikesel arvul epilepsiahaigaste ravimitega (nagu Trobalt) ravitud inimestel on tekkinud enesevigastamise või enesetapumõtted. Kui teil peaksid ükskõik millisel ajal need mõtted tekkima, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

Kui te vajate vere- või uriinianalüüsi

Trobalt võib mõjutada teatud analüüside tulemusi. Kui te vajate vere- või uriinianalüüsi:

Teavitage analüüsi määranud isikut sellest, et võtate Trobalt'i.

Lapsed ja noorukid

Trobalt'i ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Selles vanuserühmas ei ole ravimi ohutus ja tõhusus veel kindlaks tehtud.

Muud ravimid ja Trobalt

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Trobalt võib mõjutada teatud anesteetikumide (näiteks tiopentaalnaatriumi) toimet. Kui teile plaanitakse teha operatsioon üldnarkoosis:

Teavitage arsti eelnevalt sellest, et võtate Trobalt'i.

Trobalt koos alkoholiga

Alkoholi tarvitamine koos Trobalt'iga võib põhjustada nägemise ähmastumist. Olge eriti ettevaatlik, kuni teate, kuidas Trobalt ja alkohol teile mõjuvad.

Rasedus ja imetamine

Puuduvad andmed Trobalt'i ohutuse kohta rasedatel. Seetõttu ei soovitata Trobalt'i raseduse ajal kasutada. Ravi ajal Trobalt'iga peate raseduse vältimiseks kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui te olete rase või imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Ärge lõpetage ravi ilma arstiga nõu pidamata. Arst kaalub Trobalt'i raseduse ajal kasutamisest saadavat kasu teile ja sellega seotud riske lapsele.

Ei ole teada, kas Trobalt'is sisalduv toimeaine eritub rinnapiima.

Rääkige oma arstiga rinnaga toitmise kohta Trobalt'i võtmise ajal. Teie arst kaalub Trobalt'i rinnaga toitmise ajal kasutamisest saadavat kasu teile ja sellega seotud riske lapsele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Trobalt võib põhjustada pearinglust või unisust ning kahelinägemist või nägemise ähmastumist. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui teate, kuidas Trobalt teile mõjub.

Te peate rääkima oma arstiga epilepsia mõjust autojuhtimisele ja masinatega töötamisele.

3. Kuidas Trobalt'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Trobalt'i maksimaalne algannus on 100 mg, mida võetakse kolm korda päevas (kokku 300 mg ööpäevas). Arst võib ravimi annust mõne nädala jooksul järk-järgult kohandada, et teie hood oleksid paremini kontrollitud ja kõrvaltoimeid esinuks võimalikult vähe. Maksimaalne annus on 400 mg kolm korda päevas (kokku 1200 mg ööpäevas). Kui teie vanus on üle 65 eluaasta, määratakse teile tavaliselt väiksem algannus ning maksimaalne annus võib olla 900 mg ööpäevas.

Kui teil on probleeme neerude või maksaga, võib arst määrata teile Trobalt'i väiksemas annuses.

Ärge võtke Trobalt'i rohkem, kui arst on soovitanud. Trobalt'i õige annuse leidmiseks võib kuluda mitu nädalat.

Kuidas ravimit võtta

Trobalt on suukaudseks manustamiseks. Neelake tablett tervelt. Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Trobalt'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui te võtate Trobalt'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Trobalt'i tablette, võivad teil suurema tõenäosusega tekkida kõrvaltoimed või järgmised sümptomid:

- agiteeritus, agressiivsus või ärrituvus
- toime südamerütmile.

Kui te võtate kunagi Trobalt'i rohkem kui ette nähtud, kontakteeruge nõu küsimiseks oma arsti või apteekriga. Võimalusel näidake neile ravimi pakendit.

Kui te unustate Trobalt'i võtta

Kui mõni annus jääb võtmata, siis võtke lihtsalt üks annus niipea, kui meelde tuleb. Seejärel oodake vähemalt 3 tundi enne, kui võtate järgmise annuse.

Unustatud annuste korral ärge võtke korraga üle ühe annuse. Kui te ei ole kindel, mida teha, küsige oma arstilt või apteekrilt.

Ärge lõpetage Trobalt'i võtmist ilma arstiga nõu pidamata

Võtke Trobalt'i senikaua, kui arst soovitab. Ärge lõpetage ravi enne, kui arst seda soovitab.

Kui te lõpetate Trobalt'i võtmise

Kui te lõpetate järsku Trobalt'i võtmise, võivad hood tagasi tulla või süveneda. Ärge vähendage ravimi annust, kui arst ei ole seda soovitanud. Et lõpetada Trobalt'i võtmine, on tähtis vähendada annust järk-järgult vähemalt 3 nädala jooksul.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pöörake tähelepanu tõsistele sümptomitele

Silma kudede, kaasa arvatud võrkkesta (asub silmapõhjas) värvuse muutused: seda võib väga sageli esineda inimestel, kes on Trobalt'i võtnud mitme aasta vältel.

Silma kahjustused, mida põhjustavad muutused võrkkesta keskosas (makulopaatia): seda võib Trobalt' võtvatel inimestel esineda sageli. Tekkida võib tsentraalse nägemise ähmastumine ja võite märgata raskusi lugemisel või nägude äratundmisel. Algsuses ei pruugi need muutused teie nägemist mõjutada, kuid aja jooksul võib see süveneda.

Mõningatel juhtudel võivad silmade pigmentatsiooni muutused paraneda pärast seda, kui lõpetate Trobalt'i võtmise.

Enne ravi alustamist peab arst suunama teid silmauuringule. Silmauuringut tuleb Trobalt'i võtmise ajal korrata vähemalt iga kuue kuu järel. Probleemide ilmnemisel ravi lõpetatakse, välja arvatud juhul, kui puuduvad muud sobivad ravi võimalused. Kui ravi Trobalt'iga jätkatakse, jälgib arst teid veelgi hoolikamalt.

Naha, huulte või künte värvumine sinakashalliks: seda esineb väga sageli inimestel, kes on Trobalt'i võtnud mitme aasta vältel. Sellega kaasnevad mõnikord silmakudede värvuse muutused. Arst arutab teiega, kas ravi Trobalt'iga tuleks jätkata.

Urineerimishäired

Neid esineb Trobalt'i võtvatel inimestel sageli ja need võivad viia täieliku uriinipeetuseni. Need tekivad suurema tõenäosusega esimestel ravikuudel. Sümptomid on järgmised:

- valulik urineerimine (*düsuuria*)
- raskendatud urineerimise alustamine
- uriinipeetus.

Kui teil tekib mõni nendest sümptomitest, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Vaimse tervise probleemid

Neid esineb Trobalt'i võtvatel inimestel sageli ning need tekivad suurema tõenäosusega esimestel ravikuudel. Sümptomid on järgmised:

- segasus
- psühhootilised häired (rasked vaimse tervise probleemid)
- hallutsinatsioonid (asjade nägemine või kuulmine, mida ei ole olemas).

Kui teil tekib mõni nendest sümptomitest, teavitage sellest arsti niipea kui võimalik. Arst võib otsustada, et Trobalt ei ole teile sobiv ravim.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida enam kui ühel inimesel 10st:

- pearinglus
- unisus
- energiapuudus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st:

- vere leid uriinis; ebanormaalse värvusega uriin
- orientatsiooni kadu; ärevus
- mäluhäired (*amnesia*)
- raskendatud lugemine, kirjutamine või eneseväljendamine või raskendatud sõnadest arusaamine
- tähelepanuhäired
- koordinatsiooni puudumine; pöörlemistunne (*vertiigo*); tasakaaluhäired; kõndimisprobleemid
- värinad; järsud lihastõmbused (*müokloonus*)
- käte või jalgade surisemine või tuimus
- kahelinägemine või nägemise ähmastumine
- kõhukinnisus; iiveldus; seedehäire; suukuivus
- kehakaalu tõus; suurenenud söögiisu
- sääрте ja labajalgade turse
- nõrkustunne või üldine halb enesetunne
- maksatalitluse muutused, mis avalduvad vereanalüüsides.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st:

- aeglased või vähenenud liigutused
- neelamisraskus
- nahalööve
- liigihigistamine
- neerukivid.

Eakad

Kui olete 65-aastane või vanem, võivad teil nooremate täiskasvanutega võrreldes suurema tõenäosusega tekkida järgmised sümptomid:

- unisus
- mäluhäired
- tasakaaluhäired, koordinatsiooni puudumine, pöörlemistunne (*vertiigo*), kõndimisprobleemid
- värinad

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Trobalt'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Trobalt sisaldab

Toimeaine on retigabiin. Iga tablett sisaldab 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg või 400 mg retigabiini. Abiained on: naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos, polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171) ja talk (E553b), letsitiin (soja) ja ksantaankummi. 50 mg ja 400 mg tabletid sisaldavad ka indigokarmiini alumiiniumlakki (E132) ja karmiini (E120). 100 mg ja 300 mg tabletid sisaldavad ka indigokarmiini alumiiniumlakki (E132) ja kollast raudoksiidi (E172). 200 mg tabletid sisaldavad ka kollast raudoksiidi (E172).

Kuidas Trobalt välja näeb ja pakendi sisu

Trobalt 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on punakaslillad ümmargused tabletid, mille ühel küljel on tähis "RTG 50". Igas pakendis on blisterpakendid 21 või 84 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Trobalt 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on rohelised ümmargused tabletid, mille ühel küljel on tähis "RTG 100". Igas pakendis on blisterpakendid 21 või 84 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Trobalt 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased piklikud tabletid, mille ühel küljel on tähis "RTG-200". Igas pakendis on blisterpakendid 84 või 2 x 84 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Trobalt 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid on rohelised piklikud tabletid, mille ühel küljel on tähis "RTG-300". Igas pakendis on blisterpakendid 84 või 2 x 84 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Trobalt 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid on punakaslillad piklikud tabletid, mille ühel küljel on tähis "RTG-400". Igas pakendis on blisterpakendid 84 või 2 x 84 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis saadaval.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 81 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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

IV LISA

MÜÜGILOA ÜHE TÄIENDAVA UUENDAMISE ALUSED

Ravimil on müügiluba lõppenud

MÜÜGILOA ÜHE TÄIENDAVA UUENDAMISE ALUSED

Pärast esmase müügiloa väljastamist teatavaks saanud andmete põhjal leiab inimravimite komitee, et Trobalt'i kasu/riski suhe on endiselt positiivne, kuid peab vajalikuks ravimi ohutusprofiili jälgimist järgmistel põhjustel:

Trobalt'i kasutamisel on täheldatud silma kahjustusi, sealhulgas võrkkesta pigmendi muutusi. Püsib ebakindlus seoses selle riski mõjuga patsientidele, sest esineb retinopaatiaga seotud funktsionaalsete häirete, kaasa arvatud potentsiaalselt raskete nägemishäirete võimalus.

Seetõttu otsustas inimravimite komitee Trobalt'i ohutusandmete põhjal, et müügiloa hoidja peab esitama 5 aasta pärast ühe täiendava müügiloa uuendamise taotluse.

Ravimil on müügiluba lõppenud