

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trobalt 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg retigabiinia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Liila, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija 5,6 mm ja toisella puolella merkintä "RTG50".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Trobalt on tarkoitettu lisälääkkeeksi sekä yleistyvien että ei-yleistyvien paikallisalkuisten kohtausten hoitoon yli 18-vuotiailla vaikeahoitoista epilepsiaa sairastavilla epilepsiapotilailla tapauksissa, joissa muut yhdistelmät muiden lääkevalmisteiden kanssa ovat osoittautuneet riittämättömiksi tai potilas ei ole sietänyt niitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Trobalt-annos on titrattava potilaan yksilöllisen vasteen mukaan jotta tehon ja siedettävyyden välinen suhde olisi optimaalinen.

Suurin aloitusannos on 300 mg vuorokaudessa (100 mg kolmesti vuorokaudessa). Tämän jälkeen vuorokautista annosta nostetaan enintään 150 mg:lla viikossa, potilaan yksilöllisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Tehokkaan ylläpitoannoksen odotetaan olevan 600–1200 mg/vrk.

Korkein ylläpitoannos on 1200 mg/vrk. Tätä suurempien annosten turvallisuutta ja tehoa ei ole selvitetty.

Jos potilailta jää yksi tai useampia annoksia väliin, suositellaan, että he ottavat yhden annoksen heti, kun muistavat.

Unohdetun annoksen ottamisen jälkeen on kuluttava vähintään kolme tuntia ennen seuraavan annoksen ottamista. Tämän jälkeen noudatetaan tavallista annostusta.

Kun Trobalt-hoito lopetetaan, annosta on pienennettävä vähitellen vähintään kolmen viikon kuluessa (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Retigabiinin tehosta ja turvallisuudesta yli 65-vuotiailla potilailla on vain vähän tietoa. Suositellaan, että Trobaltin sekä aloitus- että ylläpitoannoksia pienennetään iäkkäille potilaille. Aloitusvaiheessa kokonaisvuorokausiannos on 150 mg vuorokaudessa. Titrausvaiheessa kokonaisvuorokausiannosta

nostetaan enintään 150 mg viikossa potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan. Yli 900 mg/vrk annoksia ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Retigabiini ja sen metaboliitit eliminoituvat pääosin erittymällä munuaisten kautta.

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min; ks. kohta 5.2).

Trobaltin sekä aloitus- että ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla suositellaan potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min; ks. kohta 5.2). Vuorokautinen aloitusannos on 150 mg ja suositellaan, että annoksen nostamisaikana vuorokautista annosta nostetaan 50 mg viikossa enintään kokonaisannokseen 600 mg/vrk.

Hemodialyysihoitoa saavien potilaiden, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, tulee ottaa dialyysipäivinä kolme lääkettä tavalliseen tapaan. Lisäksi suositellaan yksittäistä lisäannosta välittömästi hemodialyysin jälkeen. Vielä yhtä lisäannosta voi harkita otettavaksi seuraavan dialyysikerran alussa, jos dialyysin loppuvaiheessa ilmenee epileptisiä kohtauksia.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-asteikolla 5–6; ks. kohta 5.2).

Trobaltin sekä aloitus- että ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla suositellaan potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-asteikolla ≥ 7 ; ks. kohta 5.2). Vuorokautinen aloitusannos on 150 mg ja suositellaan, että annoksen nostamisaikana vuorokautista annosta nostetaan 50 mg viikossa enintään kokonaisannokseen 600 mg/vrk.

Pediatriset potilaat

Retigabiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu (ks. kohta 5.2). Tällä hetkellä saatavilla oleva farmakokineettinen tieto on esitetty kohdassa 5.2, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Trobalt otetaan suun kautta. Tabletit otetaan kolmena annoksena vuorokaudessa. Tabletit tulee niellä kokonaisina, niitä ei saa purra, murskata tai jakaa.

Trobalt voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmäoireet

Retigabiinilla tehdyissä pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu silmän kudoksien, mukaan lukien verkkokalvon, pigmenttimuutoksia (värimuutoksia) joskus, mutta ei aina, yhdessä ihon, huulten tai kynsien pigmenttimuutosten kanssa (ks. alla oleva kappale ja kohta 4.8). Verkkokalvon pigmentaation palautumista on raportoitu joillakin tutkittavilla retigabiinin käytön lopettamisen jälkeen. Näiden löydösten pitkäaikaista ennustetta ei toistaiseksi tunneta, mutta joihinkin raportteihin on liittynyt näön heikkenemistä.

Lisäksi on todettu makulaarisen poikkeavuuden tiettyä muotoa vitelliformisen makulopatian piirtein (ks. kohta 4.8), useimmiten valokerroskuvauksella (OCT) diagnosoituna. Vitelliformisen makulopatian etenemisnopeus ja vaikutus verkkokalvon ja makulan toimintaan sekä näkökykyyn on epäselvä. Näkökyvyn poikkeavuuksia (näkökentän kaventuminen, verkkokalvon keskiosan herkkyuden menetys ja näöntarkkuuden heikkeneminen) on raportoitu.

Kaikille potilaille on tehtävä hoitoa aloitettaessa ja vähintään kuuden kuukauden välein perusteelliset oftalmologiset tutkimukset mukaan lukien näöntarkkuuden tutkimus, rakovalolamppututkimus, silmänpohjan valokuvaus laajennetun mustuaisaukon kautta ja makulaarinen valokerroskuvaus. Jos todetaan verkkokalvon pigmenttimuutoksia, vitelliformista makulopatiaa tai näkökyvyn muutoksia, Trobalt-hoitoa voidaan jatkaa vain hyöty-riskisuhteen tarkan uudelleenarvioinnin jälkeen. Jos hoitoa jatketaan, potilasta tulisi seurata tarkasti.

Iho-oireet

Retigabiinilla tehdyissä pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu ihon, hiusten tai kynsien pigmenttimuutoksia (värimuutoksia) joskus, mutta ei aina, yhdessä silmän kudosten pigmenttimuutosten kanssa (ks. ylläoleva kappale ja kohta 4.8). Trobalt-hoitoa tulee jatkaa vain hyöty-riskisuhteen tarkan uudelleenarvioinnin jälkeen potilailla, joille kehittyy näitä muutoksia.

Virtsaumpi

Virtsaumpea, vaikeutunutta virtsaamista ja virtsaamisen hidastumista on raportoitu kontrolloiduissa kliinisissä retigabiinitutkimuksissa, yleensä ensimmäisten kahdeksan hoitoviikon aikana (ks. kohta 4.8). Trobaltia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaara saada virtsaumpi ja suositellaan, että potilaille kerrotaan näiden vaikutusten mahdollisuudesta.

QT-ajan pidentyminen

Terveillä henkilöillä tehty sydämen johtoratajärjestelmää koskeva tutkimus osoitti, että retigabiini titrattuna tasolle 1200 mg/vrk sai aikaan QT-ajan pidentymisen. Yksilöllinen korjattu QT-aika (QTcI) pidentyi keskimäärin enintään 6,7 ms yksisuuntaisen 95 % luottamusvälin yläraja 12,6 ms) kolmen tunnin sisällä annostelusta. On noudatettava varovaisuutta, kun Trobaltia määrätään sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa ja potilaille, joilla tiedetään olevan pitkä QT-aika, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kammiohypertrofia, hypokalemia tai hypomagnesemia sekä aloitettaessa hoito vähintään 65-vuotiailla potilailla.

Suosittelaa, että näille potilaille tehdään EKG-tutkimus ennen Trobalt-hoidon aloittamista ja että niille potilaille, joiden korjattu QT-aika on > 440 ms alkumittauksessa, tehdään EKG-tutkimus, kun ylläpitoannos on saavutettu.

Psyykkiset häiriöt

Sekavuutta, psykoottisia häiriöitä ja hallusinaatioita raportoitiin kontrolloiduissa kliinisissä retigabiinitutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Näitä vaikutuksia oli yleensä ensimmäisten kahdeksan hoitoviikon aikana ja ne johtivat usein hoidon lopettamiseen näillä potilailla. Suositellaan, että potilaille kerrotaan näiden vaikutusten mahdollisuudesta.

Itsemurhavaara

Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu potilailla, jotka saavat epilepsialääkkeitä eri käyttöaiheisiin. Epilepsialääkkeillä tehtyjä satunnaistettuja, plasebokontrolloituja tutkimuksia koskeva meta-analyysi osoitti myös itsemurha-ajatusien ja -käyttäytymisen vaaran lisääntyneen jonkin verran. Tämän riskin mekanismia ei tunneta ja olemassa oleva tieto ei sulje pois mahdollisuutta, että retigabiiniin liittyy tällainen lisääntynyt riski.

Sen vuoksi potilaita on seurattava itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen suhteen ja asianmukaista lääkitystä on harkittava. Potilaita (ja heidän hoitajiansa) on neuvottava hakemaan lääketieteellistä apua, jos ilmaantuu itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä.

Läkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Läkkäillä potilailla voi olla muista suurempi vaara saada keskushermosto-oireita, virtsaumpi ja eteisvärinää. Trobaltia on käytettävä varoen tälle potilasryhmälle ja suositellaan, että käytetään pienempiä aloitus- ja ylläpitoannoksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Vieroituskohtaukset

Trobalt on lopetettava vähitellen ”rebound”-kohtausten vaaran vähentämiseksi. Suositellaan, että Trobalt-annos pienennetään vähintään kolmen viikon aikana, ellei hoitoa ole lopetettava välittömästi turvallisuuskäyttökohtien vuoksi (ks. kohta 4.2).

Laboratoriokokeet

Retigabiinin on osoitettu vaikuttavan sekä seerumin että virtsan bilirubiinin määrityksiin laboratoriokokein. Tämä voi johtaa virheellisiin kohonneisiin arvoihin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Muut epilepsialääkkeet

In vitro -tiedot osoittivat, että yhteisvaikutusten mahdollisuus muiden epilepsialääkkeiden kanssa on pieni (ks. kohta 5.2). Lääkkeen yhteisvaikutuspotentiaalia arvioitiin analysoimalla kaikista kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa. Vaikka tätä ei voida pitää yhtä merkittävänä kuin erilliset kliiniset interaktiotutkimukset, tulokset tukevat *in vitro* -tutkimuksista saatua tietoa.

Näiden tietojen mukaan retigabiini ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi seuraavien epilepsialääkkeiden annosten jälkeisiin alimpiin plasmapitoisuuksiin:

- karbamatsepiini, klobatsaami, klonatsepaami, gabapentiini, lamotrigiini, levetirasetami, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, pregabaliini, topiramaatti, valproaatti, tsonisamidi.

Lisäksi näiden tietojen mukaan seuraavat epilepsialääkkeet eivät vaikuttaneet kliinisesti merkitsevästi retigabiinin farmakokinetiikkaan:

- lamotrigiini, levetirasetami, okskarbatsepiini, topiramaatti, valproaatti.

Analyysi ei myöskään osoittanut indusoivilla lääkkeillä (fenytoiini, karbamatsepiini ja fenobarbitaali) olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta retigabiinin puhdistumaan.

Pienemmistä faasi II tutkimuksista, joihin osallistui pieni joukko potilaita, saatu vakaata tilaa koskeva tieto osoitti kuitenkin että:

- fenytoiini voi pienentää retigabiinin systeemistä altistusta 35 %
- karbamatsepiini voi pienentää retigabiinin systeemistä altistusta 33 %.

Yhteisvaikutus digoksiinin kanssa

In vitro -tutkimuksen tiedot osoittivat, että retigabiinin N-asetyylimetaboliitti (NAMR) esti P-glykoproteiinin välittämää digoksiinin kuljetusta pitoisuusriippuvaisesti.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyn tutkimuksen perusteella retigabiinin terapeuttiset annokset (600-1200 mg vuorokaudessa) johtivat digoksiinin AUC:n vähäiseen (8-18 %) suurenemiseen suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen. Suureneminen ei näyttänyt olevan riippuvainen retigabiinin annoksesta eikä sitä pidetä kliinisesti merkittävänä. Merkittävää muutosta digoksiinin C_{max} :ssa ei ollut. Digoksiinin annostusta ei tarvitse muuttaa.

Yhteisvaikutus anestesia-aineiden kanssa

Trobalt voi pidentää joidenkin anestesia-aineiden vaikutuksen kestoa (esim. tiopentaalinatrium; ks. kohta 5.1).

Yhteisvaikutus alkoholin kanssa

Etanolin (1,0 g/kg) antaminen retigabiinin (200 mg) kanssa lisäsi näön hämärtymistä terveillä vapaaehtoisilla. Suositellaan, että potilaille kerrotaan Trobaltin ja alkoholin samanaikaisen käytön mahdollisista vaikutuksista näkökykyyn.

Ehkäisytabletit

Korkeintaan 750 mg/vrk retigabiiniannoksilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta ehkäisytablettien estrogeeni- (etinyyliestradioli) tai progestageeni- (noretinoneri) komponenttien farmakokinetiikkaan. Lisäksi pieniannoksilla yhdistelmäehkäisytableteilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta retigabiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvät riskit

Asiantuntijoiden tulee antaa ohjeita hedelmällisessä iässä oleville naisille. Kun nainen suunnittelee raskautta, hänen epilepsialääketarpeensa tulee arvioida. Äkillistä epilepsialääkityksen lopettamista on vältettävä, koska se voisi johtaa epileptisiin kohtauksiin, joilla voi olla vakavia seuraamuksia naiselle ja syntymättömälle lapselle.

Sellaisten äitien lapsilla, jotka saavat epilepsialääkkeitä, on 2–3 kertaa suurempi riski saada synnynnäisiä epämuodostumia kuin lapsilla yleensä (epämuodostumien esiintyvyys yleensä on n. 3 %). Useimmin raportoituja epämuodostumia ovat huulihalkiot, sydämen epämuodostumat ja hermostoputken epämuodostumat. Usean eri epilepsialääkkeen yhdistelmään liittyy suurempi epämuodostumien vaara kuin monoterapiaan ja sen vuoksi on käytettävä monoterapiaa aina kun mahdollista.

Trobaltiin liittyvät riskit

Retigabiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet eivät ole riittäviä lisääntymistoksisten vaikutusten arvioimiseen koska näissä tutkimuksissa pitoisuudet plasmassa olivat pienempiä kuin ihmisillä käytettäessä suositeltuja annoksia (ks. kohta 5.3). Kehitystä seuraavassa tutkimuksessa rotilla, joiden emot saivat retigabiinia raskauden aikana, jälkeläisillä havaittiin viive kuuloon liittyvässä säpsähdysvasteessa (ks. kohta 5.3). Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Trobaltin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä raskaudenehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä erittykö retigabiini äidinmaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet retigabiinin ja/tai sen metaboliittien erittyvät rintamaitoon. Päätös siitä jatkaako vai lopettaako imettämisen vai jatkaako vai

lopettaako Trobalt-hoidon on tehtävä ottaen huomioon imettämisestä koituva hyöty lapsella ja Trobalt-hoidosta koituva hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei havaittu retigabiinihoitoon liittyviä vaikutuksia hedelmällisyyteen. Näissä tutkimuksissa pitoisuudet plasmassa olivat kuitenkin pienempiä kuin ihmisillä käytettäessä suositeltuja annoksia (ks. kohta 5.3).

Retigabiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole selvitetty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin haittavaikutuksia kuten huimausta, uneliaisuutta, kahtenanäkemistä ja näön hämärtymistä, erityisesti annoksen nostojakson aikana (ks. kohta 4.8). Suositellaan, että potilaille kerrotaan tällaisten haittavaikutusten mahdollisuudesta hoitoa aloitettaessa ja annoksia nostettaessa sekä että heitä kehoitetaan olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä koneita, kunnes heille on selvinnyt, miten Trobalt vaikuttaa heihin.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kolmesta satunnaistetusta, kaksoisokkoutetusta, plasebokontrolloidusta monikeskustutkimuksesta yhdistetyt turvallisuustiedot osoittivat, että haittavaikutukset olivat yleensä voimakkuudeltaan lieviä - kohtalaisia ja että niitä raportoitiin yleisimmin ensimmäisen kahdeksan hoitoviikona aikana. Seuraavat haittavaikutukset olivat selvästi annosriippuvaisia: heitehuimaus, väsymys, sekavuus, afasia, koordinaatiokyvyn poikkeavuus, vapina, tasapaino-ongelmat, muistihäiriöt, käynnin epävakaisuus, näön hämärtyminen ja ummetus.

Seuraavien haittavaikutusten raportoitiin johtaneen hoidon lopettamiseen yleisimmin: heitehuimaus, uneliaisuus, uupumus ja sekavuus.

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

hyvin yleinen: $\geq 1/10$
yleinen: $\geq 1/100, < 1/10$
melko harvinainen: $\geq 1/1000, < 1/100$
harvinainen: $\geq 1/10000, < 1/1000$
hyvin harvinainen: $< 1/10000$

Yleisyysryhmissä haittavaikutukset esitetään alenevan vakavuuden mukaan.

Kohde-elin	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		painonnousu lisääntynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		sekavuus psykoottiset häiriöt hallusinaatiot desorientaatio ahdistuneisuus	
Hermosto	heitehuimaus uneliaisuus	amnesia afasia koordinaatio-	hypokinesia

		ongelmat vertigo parestesia tremor tasapaino-ongelmat muistihäiriöt dysfasia dysartria tarkkaavaisuushäiriö käynnin epävakaisuus myoklonia	
Silmät	Silmän kudoksissa, verkkokalvo mukaan lukien, on huomattu pigmenttimuutoksia (värimuutoksia) usean vuoden hoidon jälkeen. Joihinkin raportteihin on liittynyt näön heikkemistä.	kahtena näkeminen näön hämärtyminen hankinnainen vitelliforminen makulopatia	
Ruoansulatuselimistö		pahen vointi unihäiriöt happovaivat suun kuivuminen	nielemishäiriöt
Maksa ja sappi		maksa-arvojen nousu	
Iho ja ihonalainen kudos	Kynsien, huulten ja/tai ihon siivohäiriöitä värimuutoksia on myös havaittu yleensä korkeammilla annoksilla ja usean vuoden hoidon jälkeen.		ihottuma liikahikoilu
Munuaiset ja virtsatiet		virtsaamisongelmat virtsaamisen hitaus hematuria kromaturia	virtsaumpi munuaiskivet
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsymys	voimattomuus huonovointisuus perifeerinen turvotus	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Eri tutkimuksista yhdistetyissä turvallisuustiedoissa virtsaamiseen liittyviä häiriöitä, mukaan lukien virtsaumpi, raportoitiin 5 %:lla retigabiinihoitoa saaneista potilaista. Suurin osa tapauksista sattui kahdeksan ensimmäisen hoitoviikon aikana. Selvää annosriippuvaisuutta ei havaittu.

Yhdistetyissä turvallisuustiedoissa retigabiinia saaneilla potilailla raportoitiin sekavuutta 9 %:lla potilaista, hallusinaatioita 2 %:lla ja psykoottisia häiriöitä 1 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4). Suurin osa tapauksista sattui kahdeksan ensimmäisen hoitoviikon aikana. Annosriippuvaisuutta nähtiin vain sekavuuden kohdalla.

Kliinisten tutkimusten haittavaikutustiedot osoittivat tutkittavien kynsien, huulien, ihon ja/tai limakalvojen värimuutosten tapahtuma-asteen olevan 3,6 % per potilasvuosi. Tapahtuman kumulatiivinen ilmaantuvuus yhden vuoden altistumisen jälkeen on noin 1%. Vastaava ilmaantuvuus kahden vuoden jälkeen on 1,8 %, kolmen vuoden jälkeen 4,4 %, neljän vuoden jälkeen 10,2 % ja viiden vuoden jälkeen 16,7 %.

Noin 30-40 %:lla kliinisten tutkimusten tutkittavista, joita hoidettiin retigabiinilla ja joille tehtiin ihoseulonta ja/tai oftalmologinen tutkimus, oli löydöksiä kynsien, huulien, ihon ja/tai limakalvojen värimuutoksista, tai ei-retinaalisia silmän pigmenttimuutoksia. Noin 15-30 %:lla kliinisten tutkimusten tutkittavista, joita hoidettiin retigabiinilla ja joille tehtiin oftalmologinen tutkimus, oli verkkokalvon pigmenttimuutoksia. Lisäksi sekä kliinisissä tutkimuksissa että spontaaneissa ilmoituksissa on havaittu hankinnaisen vitelliformisen makulopatian tapauksia.

Lääkkeitä potilaita koskevat tiedot osoittavat, että he voivat olla alttiimpia tietyille keskushermostovaikutuksille, mukaan lukien uneliaisuus, amnesia, koordinaatio-ongelmat, vertigo, tremor, tasapaino-ongelmat, muistihäiriöt ja käynnin epävakaisuus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Retigabiinin yliannostuksesta on vain vähän kokemusta.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin yli 2500 mg/vrk yliannostuksia. Niiden haittavaikutusten lisäksi, joita on terapeuttisilla annoksilla, yliannostuksen oireita ovat agitaatio, aggressiivinen käyttäytyminen ja ärtyneisyys. Yliannostuksesta ei raportoitu jälkiseurauksia.

Vapaaehtoistutkimuksessa kahdella hengellä raportoitiin sydämen rytmihäiriöitä (sydämen pysähtyminen tai kammiotakykardia) kolmen tunnin sisällä yksittäisen 900 mg retigabiiniannoksen jälkeen. Rytmihäiriöt menivät ohi itsestään ja molemmat vapaaehtoiset toipuivat ilman jälkiseurauksia.

Hoito

Yliannostustapauksissa suositellaan, että potilaalle annetaan asianmukaista tukihoitoa kliinisen tilan mukaan, mukaan lukien EKG-seuranta. Muun hoidon tulee olla kansallisen myrkytyskeskuksen ohjeiden mukaista (siellä, missä sellainen on).

Hemodialyysin on osoitettu pienentävän retigabiinin ja NAMR:n pitoisuuksia plasmassa noin 50 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX21

Vaikutusmekanismi

Kaliumkanavat ovat yksi hermosolujen jänniteriippuvaisista ionikanavista ja ne ovat tärkeitä hermoston toiminnan aktiivisuuden kannalta. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että retigabiini toimii pääosin avaamalla hermosolujen kaliumkanavia (KCNQ2 [Kv7,2] ja KCNQ3 [Kv7,3]). Tämä tasaa hermosolun lepopotentiaalia ja kontrolloi neuronien sähköistä ärsyntyvyyttä estäen näin epilepsiatyyppisten aktiopotentiaalien purkautumista. KCNQ-kanavien mutaatioiden takana on useita ihmisen perinnöllisiä häiriöitä, mukaan lukien epilepsia (KCNQ2 ja 3). Mekanismi, jolla retigabiini vaikuttaa kaliumkanaviin, on hyvin dokumentoitu, mutta retigabiinin muita mahdollisia antiepileptisiä vaikutuksia on selvittettävä vielä perusteellisemmin.

Monissa kohtausmalleissa retigabiini nosti kouristuskynnystä, kun kohtaus provosoitiin maksimaalisella sähköshokilla, pentyyleenitetratsolilla, pikrotoksiinilla ja N-metyyli-D-aspartaattilla (NMDA). Retigabiinilla oli estävä vaikutus myös monissa kindling-malleissa eri vaiheissa. Lisäksi retigabiini esti tehokkaasti status epilepticus -kohtauksia jyräilyillä, joille oli aiheutettu epileptogeenisiä leesioita koboltilla sekä esti toonisia ojentajalääkkeitä kouristuksia geneettisesti alttiilla hiirillä. Näiden mallien merkitystä ihmisen epilepsian kannalta ei kuitenkaan tiedetä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Rotilla retigabiini pidentäisi tiopentaalinatriumilla aikaansaattua nukkumisaikaa noin 4 minuutista 53 minuuttiin, ja propofolilla aikaansaattua nukkumisaikaa noin 8 minuutista 12 minuuttiin. Sillä ei ollut vaikutusta halotaanilla tai metohexitaalinatriumilla aikaansaattuun nukkumisaikaan. Retigabiini voi pidentää joidenkin anestesia-aineiden anestesia-aikaa (esim. tiopentaalinatriumin).

Retigabiinilisälääkityksen kliininen teho paikallisalkuisissa epilepsia-kohtauksissa

Retigabiinin tehoa lisälääkityksenä paikallisalkuisissa kohtauksissa (jotka joko yleistyivät tai eivät) tutkittiin kolmessa satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1239 aikuispotilasta. Kaikilla tutkimukseen otetuilla tuli olla ollut kohtauksia, joita ei saatu riittävästi hallintaan 1–3:lla samanaikaisesti käytetyllä epilepsialäkkeellä. Yli 75 %:lla potilaista oli ≥ 2 samanaikaista epilepsialääkettä. Kaikkien tutkimusten potilailla oli ollut epilepsia keskimäärin 22 vuotta, alkutilanteen kohtaustiheys oli 8–12 28 vuorokaudessa. Potilaat satunnaistettiin joko plasebolle tai retigabiinille annoksella 600, 900 tai 1200 mg/vrk (ks. taulukko 1). Kahdeksan viikkoa kestäneen alkuseurantavaiheen aikana potilailla tuli olla ≥ 4 paikallisalkuista kohtaus 28 päivää kohti. Potilaat eivät voineet olla kohtauksettomia ≥ 21 vuorokautta. Ylläpitojakso oli 8 tai 12 viikkoa.

Ensisijaiset tehokkuutta mittaavat päätapahtumat olivat:

- 28 vuorokaudessa koettujen paikallisalkuisten kohtauksen määrän prosentuaalinen väheneminen lähtötilanteesta kaksoissokkoutettuun jaksoon mennessä (yhdistetty titraus- ja ylläpitojakso) kaikissa kolmessa tutkimuksessa
- niiden potilaiden osuus, jotka saivat vasteen (määritettynä niiden potilaiden prosenttiosuutena, jotka kokivat ≥ 50 % vähenemisen 28 vuorokauden aikana koettujen paikallisalkuisten kohtauksen kokonaismäärässä) lähtötilanteesta ylläpitovaiheeseen (vain tutkimukset 301 ja 302).

Retigabiini oli tehokas lisälääkkeenä kolmessa kliinisessä tutkimuksessa (Taulukko 1) aikuisilla, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Retigabiini oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plasebo

annoksella 600 mg/vrk (yhdessä tutkimuksessa), 900 mg/vrk (kahdessa tutkimuksessa) ja 1200 mg/vrk (kahdessa tutkimuksessa).

Näitä tutkimuksia ei ollut suunniteltu arvioimaan määrättyjä epilepsialääkeyhdistelmiä. Sen vuoksi retigabiinin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä sellaisten epilepsialääkkeiden kanssa, joita käytettiin kliinisissä tutkimuksissa harvemmin peruslääkkeinä, mm. levetirasetaami, ei ole osoitettu varmasti.

Taulukko 1. Yhteenveto paikallisalkuisten kohtausten vähenemisestä ja hoitovasteen saaneiden potilaiden osuuksista (%).

tutkimus (n = kaksoissokkoutetun vaiheen potilaiden määrä; n = ylläpitovaiheen potilaiden määrä)	plasebo	retigabiini		
		600 mg/vrk	900 mg/vrk	1200 mg/vrk
tutkimus 205 (n = 396; n = 303)				
paikallisalkuisten kohtausten (keskimääräinen) %-muutos	- 13 %	- 23 %	- 29 %*	- 35 %*
vastetta saaneiden osuus (toissijainen päätetapahtuma)	26 %	28 %	41 %	41 %*
tutkimus 301 (n = 305; n = 256)				
paikallisalkuisten kohtausten (keskimääräinen) %-muutos	- 18 %	~	~	- 44 %*
vastetta saaneiden osuus	23 %	~	~	56 %*
tutkimus 302 (n = 538; n = 471)				
paikallisalkuisten kohtausten (keskimääräinen) %-muutos	- 16 %	- 28 %	- 40 %*	~
vastetta saaneiden osuus	19 %	39 %	47 %*	~

*tilastollisesti merkitsevä, $p \leq 0.05$

~ annosta ei ole tutkittu

Näiden kolmen plasebokontrolloidun tutkimuksen avoimissa jatkotutkimuksissa teho säilyi vähintään 12 kuukauden seuranta-ajan (365 potilasta).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Trobalt-valmisteen käytöstä 0–2 vuoden ikäisille Lennox–Gastaut’n oireyhtymää sairastaville lapsille (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Trobalt-valmisteen käytöstä 2–18-vuotiaille Lennox–Gastaut’n oireyhtymää sairastaville potilaille sekä tutkimuksista 0–18-vuotiaille potilailla, joilla on paikallisalkuisia kohtauksia (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Retigabiini imeytyy nopeasti sekä yksittäisistä että toistuvista suun kautta otetuista annoksista. Keskimääräinen t_{max} -aika on yleensä 0,5–2 tuntia. Oraalisen retigabiinin absoluuttinen oraalinen hyötöosuus on noin 60 % verrattuna laskimonsäisästi annosteltuun retigabiiniin.

Retigabiinin antaminen rasvaisen aterian kanssa ei yleisesti ottaen aiheuttanut muutosta retigabiinin imeytymiseen, mutta ruoka pienensi $C_{\max}$ -arvon henkilöiden välistä vaihtelevuutta (23 %) verrattuna paastoarvoihin (41 %) ja nosti $C_{\max}$ -arvoja (38 %). Ruuan vaikutuksella $C_{\max}$ -arvoihin tavallisissa kliinisissä olosuhteissa ei odoteta olevan kliinistä merkitystä. Täten Trobalt voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Retigabiini sitoutuu noin 80 %:sesti plasman proteiineihin pitoisuustasoilla 0,1–2 mikrog/ml. Retigabiinin vakaan tilan jakautumistilavuus laskimonsisäisen annostelun jälkeen on 2–3 l/kg.

Biotransformaatio

Retigabiini metaboloituu ihmisissä suurelta osin. Merkittävä osa retigabiiniannoksesta muuttuu inaktiiviksi N-glukuronideiksi. Retigabiini metaboloituu myös N-asetyylimetaboliitiksi (NAMR), joka glukuronoituu edelleen. NAMR:llä on antiepileptistä vaikutusta, mutta eläinten kohtausmalleissa se ei ole yhtä tehokas kuin retigabiini.

Ei ole todisteita siitä, että sytokromi P450-entsyymi metaboloisi retigabiinia tai NAMR:ää hapettamalla maksassa. Sen vuoksi sytokromi P450-entsyymien estäjien tai indusoiden samanaikainen käyttö ei todennäköisesti vaikuta retigabiinin tai NAMR:n farmakokinetiikkaan.

In vitro -tutkimukset käyttäen ihmisen maksan mikrosomeja osoittivat, että retigabiinilla oli vain vähän tai ei lainkaan potentiaalia estää tärkeimpiä P450-isoentsyymejä (mm. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4/5). Lisäksi retigabiini ja NAMR eivät indusoineet CYP1A2:ta tai CYP3A4/5:tä ihmisen maksasoluissa. Sen vuoksi on epätodennäköistä, että retigabiini vaikuttaisi sytokromi P450-isoentsyymien substraattien farmakokinetiikkaan estämällä tai indusoimalla niitä.

Eliminaatio

Retigabiini eliminoiduu maksametabolian ja munuaiserytyksen yhdistelmällä. Virtsaista löytyy yhteensä noin 84 % annoksesta, josta osa on N-asetyylimetaboliittina (18 %) ja osa vaikuttavan aineen ja N-asetyylimetaboliitin N-glukuronideina (24 %) sekä osa vaikuttavana aineena sellaisenaan (36 %). Vain 14 % retigabiinista erittyy ulosteeseen. Retigabiinin puoliintumisaika on noin 6–10 tuntia. Retigabiinin täydellinen puhdistuma plasmasta laskimonsisäisen annostuksen jälkeen on yleensä 0,4–0,6 l/h/kg.

Lineaarisuus

Retigabiinin farmakokinetiikka on terveillä vapaaehtoisilla pääosin lineaarista yksittäisannosvälillä 25–600 mg ja epilepsiapotilailla 1200 mg vuorokausiannokseen saakka. Toistuvat annokset eivät aiheuta odottamatonta kumulaatiota.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Kerta-annostutkimuksessa retigabiinin AUC kasvoi noin 30 % vapaaehtoisilla, joilla oli lievä munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja noin 100 % vapaaehtoisilla, joilla oli kohtalaisesta vakavaan munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) verrattuna terveisiin vapaaehtoisiiin. Trobalt-annosta suositellaan muutettavaksi potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava munuaisten vajaatoiminta, mutta Trobalt-annosta ei suositella muutettavaksi potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Kerta-annostutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaisten toimintahäiriö, retigabiinin AUC kasvoi noin 100 % loppuvaiheen munuaisten toimintahäiriöpotilailla terveisiin vapaaehtoiisiin verrattuna.

Toisessa kerta-annostutkimuksessa potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta ja jotka saivat kroonisesti hemodialyysihoitoa (n=8), dialyysin aloittaminen noin 4 tuntia retigabiinikerta-annoksen (100 mg) ottamisen jälkeen aiheutti 52 % mediaanipienenemisen plasman retigabiinipitoisuudessa dialyysin aloittamisesta sen loppuun. Pitoisuus plasmassa pieneni prosentuaalisesti 34 - 64 %, paitsi yhdellä potilaalla, jolla pitoisuus pieneni 17 %.

Maksan vajaatoiminta

Vapaaehtoisilla tehdyssä kerta-annostutkimuksessa lievä maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-asteikko 5–6) ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi retigabiinin AUC-arvoihin. Retigabiinin AUC kasvoi noin 50 % vapaaehtoisilla, joilla oli kohtalainen maksan toimintahäiriö (Child–Pugh 7–9) ja noin 100 % vapaaehtoisilla, joilla oli vakava maksan toimintahäiriö (Child–Pugh > 9) verrattuna terveiden vapaaehtoisten arvoihin. Trobalt-annosta suositellaan muutettavaksi potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.2).

Paino

Retigabiinia saaneita koskevassa farmakokineettisessä analyysissä havaittiin, että retigabiinin puhdistuma oli nopeampaa henkilöillä, joilla oli suurempi kehon pinta-ala. Tätä ei katsota kuitenkaan olevan kliinistä merkitystä ja koska retigabiiniannos titrataan potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan, annoksia ei ole tarpeen muuttaa painon mukaan.

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Kerta-annostutkimuksessa retigabiini eliminoitui hitaammin iäkkäistä terveistä vapaaehtoisista (66–82-vuotiaista) kuin nuoremmista terveistä vapaaehtoisista. Heillä AUC oli suurempi (noin 40–50 %) ja puoliintumisaika oli pitempi (30 %) (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Kerta-annostutkimuksen tulokset osoittivat, että nuorilla aikuisilla vapaaehtoisilla retigabiinin C_{max} oli naisilla noin 65 % korkeampi kuin miehillä. Iäkkäillä vapaaehtoisilla (66–82-vuotiailla) retigabiinin C_{max} oli noin 75 % korkeampi naisilla kuin miehillä. Kun C_{max} -arvot normalisoitiin painon suhteen, ne olivat noin 30 % korkeampia nuorilla naisilla kuin miehillä ja 40 % korkeampia iäkkäillä naisilla kuin miehillä. Painon vaikutuksesta normalisoiduissa puhdistuma-arvoissa ei kuitenkaan ollut sukupuolten välisiä eroja ja koska retigabiiniannos titrataan potilaan yksilöllisen vasteen ja siedettävyyden mukaan, annoksia ei ole tarpeen muuttaa sukupuolen mukaan.

Etninen tausta

Useiden terveillä vapaaehtoisilla tehtyjen tutkimusten *post hoc* -analyysi osoitti, että retigabiinin puhdistuma oli terveillä mustilla vapaaehtoisilla 20 % hitaampaa kuin terveillä vapaaehtoisilla valkoihoisilla. Tätä ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkitsevänä eikä Trobalt-annosta ole sen vuoksi tarpeen muuttaa.

Pediatriset potilaat

Retigabiinin farmakokinetiikkaa alle 12-vuotiailla lapsilla ei ole tutkittu.

Avoin, monen annoksen farmakokineettinen turvallisuus- ja siedettävyydestutkimus viidellä tutkittavalla, jotka olivat 12–17-vuotiaita ja joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia, osoitti, että retigabiinin farmakokinetiikka nuorilla on yhdenmukaista aikuisten retigabiinin farmakokinetiikan kanssa. Retigabiinin tehoa ja turvallisuutta ei kuitenkaan ole osoitettu nuorilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien altistusten toksisuustutkimuksissa retigabiinin korostuneet farmakologiset vaikutukset (mukaan lukien ataksia, hypokinesia ja vapina) rajoittivat maksimiannosten käyttöä. Millään tutkitulla vaikutustasolla eläinten altistus ei ollut alempi kuin ihmisten altistukset kliinisillä annoksilla.

Sappirakon laajentumista havaittiin koirilla tehdyissä tutkimuksissa, mutta kolestaasista tai muista sappirakon toimimattomuudesta kertovia merkkejä ei havaittu. Sappinesteen ejektiomäärät eivät muuttuneet. Sappirakon laajentuminen koirilla puristi maksaa paikallisesti. Sappirakon toimintahäiriöistä ei nähty klinisiä merkkejä.

Ei-kliiniset tiedot genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuus

Retigabiinilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen tai yleiseen lisääntymiskykyyn.

Rotilla retigabiini ja/tai sen metaboliitit läpäisivät istukan ja saivat sikiöillä aikaan kudospitoisuuksia, jotka olivat samanlaisia kuin emillä.

Kantaville eläimille organogeneesin aikana annetun retigabiinin ei ole osoitettu olevan teratogeenista. Rottien peri- ja post-nataalivaiheen kehitystä seuranneessa tutkimuksessa raskauden aikana annettuun retigabiiniin liittyi lisääntynyttä perinataalikuolleisuutta. Lisäksi kuulosäpsähtösvasteen kehittyminen viivästyi. Nämä löydökset olivat selviä altistustasoilla, jotka olivat alempia kuin kliinisesti suositelluilla annoksilla saavutetut altistukset ja niihin liittyi toksisuutta emillä (mm. ataksiaa, hypokinesiaa, vapinaa ja painon nousun vähenemistä). Emätoksisuus esti suurempien annosten käytön ja johtopäätösten tekemisen ihmisten turvallisuusmarginaalien suhteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

kroskarmellosoinatrium
hypromelloosi
magnesiumstearaatti
mikrokiteinen selluloosa

Kalvopäällyys

50 mg tabletit:
polyvinyylialkoholi
titaanidioksidi (E171)
talkki (E553b)
indigokarmiinalumiini (E132)
karmiini (E120)
lesitiini (soija)
ksantaanikumi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

50 mg tabletit :

Läpinäkymätön PVC-PVDC-alumiiniläpipainolevy. Pakkauksessa on 21 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoGroup Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.03.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.01.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trobalt 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg retigabiinia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vihreä, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija 7,1 mm ja toisella puolelle merkintä ”RTG100”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Trobalt on tarkoitettu lisälääkkeeksi sekä yleistyvien että ei-yleistyvien paikallisalkuisten kohtausten hoitoon yli 18-vuotiailla vaikeahoitoista epilepsiaa sairastavilla epilepsiapotilailla tapauksissa, joissa muut yhdistelmät muiden lääkevalmisteiden kanssa ovat osoittautuneet riittämättömiksi tai potilas ei ole sietänyt niitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Trobalt-annos on titrattava potilaan yksilöllisen vasteen mukaan jotta tehon ja siedettävyyden välinen suhde olisi optimaalinen.

Suurin aloitusannos on 300 mg vuorokaudessa (100 mg kolmesti vuorokaudessa). Tämän jälkeen vuorokautista annosta nostetaan enintään 150 mg:lla viikossa, potilaan yksilöllisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Tehokkaan ylläpitoannoksen odotetaan olevan 600–1200 mg/vrk.

Korkein ylläpitoannos on 1200 mg/vrk. Tätä suurempien annosten turvallisuutta ja tehoa ei ole selvitetty.

Jos potilailta jää yksi tai useampia annoksia väliin, suositellaan, että he ottavat yhden annoksen heti, kun muistavat.

Unohdetun annoksen ottamisen jälkeen on kuluttava vähintään kolme tuntia ennen seuraavan annoksen ottamista. Tämän jälkeen noudatetaan tavallista annostusta.

Kun Trobalt-hoito lopetetaan, annosta on pienennettävä vähitellen vähintään kolmen viikon kuluessa (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Retigabiinin tehosta ja turvallisuudesta yli 65-vuotiailla potilailla on vain vähän tietoa. Suositellaan, että Trobaltin sekä aloitus- että ylläpitoannoksia pienennetään iäkkäille potilaille. Aloitusvaiheessa kokonaisvuorokausiannos on 150 mg vuorokaudessa. Titrausvaiheessa kokonaisvuorokausiannosta

nostetaan enintään 150 mg viikossa potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan. Yli 900 mg/vrk annoksia ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Retigabiini ja sen metaboliitit eliminoituvat pääosin erittymällä munuaisten kautta.

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min; ks. kohta 5.2).

Trobaltin sekä aloitus- että ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla suositellaan potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min; ks. kohta 5.2). Vuorokautinen aloitusannos on 150 mg ja suositellaan, että annoksen nostamisaikana vuorokautista annosta nostetaan 50 mg viikossa enintään kokonaisannokseen 600 mg/vrk.

Hemodialyysihoitoa saavien potilaiden, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, tulee ottaa dialyysipäivinä kolme lääkettä tavalliseen tapaan. Lisäksi suositellaan yksittäistä lisäannosta välittömästi hemodialyysin jälkeen. Vielä yhtä lisäannosta voi harkita otettavaksi seuraavan dialyysikerran alussa, jos dialyysin loppuvaiheessa ilmenee epileptisiä kohtauksia.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-asteikolla 5–6; ks. kohta 5.2).

Trobaltin sekä aloitus- että ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla suositellaan potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-asteikolla ≥ 7 ; ks. kohta 5.2). Vuorokautinen aloitusannos on 150 mg ja suositellaan, että annoksen nostamisaikana vuorokautista annosta nostetaan 50 mg viikossa enintään kokonaisannokseen 600 mg/vrk.

Pediatriset potilaat

Retigabiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu (ks. kohta 5.2). Tällä hetkellä saatavilla oleva farmakokineettinen tieto on esitetty kohdassa 5.2, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Trobalt otetaan suun kautta. Tabletit otetaan kolmena annoksena vuorokaudessa. Tabletit tulee niellä kokonaisina, niitä ei saa purra, murskata tai jakaa.

Trobalt voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmäoireet

Retigabiinilla tehdyissä pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu silmän kudoksien, mukaan lukien verkkokalvon, pigmenttimuutoksia (värimuutoksia) joskus, mutta ei aina, yhdessä ihon, huulten tai kynsien pigmenttimuutosten kanssa (ks. alla oleva kappale ja kohta 4.8). Verkkokalvon pigmentaation palautumista on raportoitu joillakin tutkittavilla retigabiinin käytön lopettamisen jälkeen. Näiden löydösten pitkäaikaista ennustetta ei toistaiseksi tunneta, mutta joihinkin raportteihin on liittynyt näön heikkenemistä.

Lisäksi on todettu makulaarisen poikkeavuuden tiettyä muotoa vitelliformisen makulopatian piirtein (ks. kohta 4.8), useimmiten valokerroskuvauksella (OCT) diagnosoituna. Vitelliformisen makulopatian etenemisnopeus ja vaikutus verkkokalvon ja makulan toimintaan sekä näkökykyyn on epäselvä. Näkökyvyn poikkeavuuksia (näkökentän kaventuminen, verkkokalvon keskiosan herkkyyden menetys ja näöntarkkuuden heikkeneminen) on raportoitu.

Kaikille potilaille on tehtävä hoitoa aloitettaessa ja vähintään kuuden kuukauden välein perusteelliset oftalmologiset tutkimukset mukaan lukien näöntarkkuuden tutkimus, rakovalolamppututkimus silmänpohjan valokuvaus laajennetun mustuaisaukon kautta ja makulaarinen valokerroskuvaus. Jos todetaan verkkokalvon pigmenttimuutoksia, vitelliformista makulopatiaa tai näkökyvyn muutoksia, Trobalt-hoitoa voidaan jatkaa vain hyöty-riskisuhteen tarkan uudelleenarvioinnin jälkeen. Jos hoitoa jatketaan, potilasta tulisi seurata tarkasti.

Iho-oireet

Retigabiinilla tehdyissä pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu ihon, huulten tai kynsien pigmenttimuutoksia (värimuutoksia) joskus, mutta ei aina, yhdessä silmän kudosten pigmenttimuutosten kanssa (ks. ylläoleva kappale ja kohta 4.8). Trobalt-hoitoa tulee jatkaa vain hyöty-riskisuhteen tarkan uudelleenarvioinnin jälkeen potilailla, joille kehittyy näitä muutoksia.

Virtsaumpi

Virtsaumpea, vaikeutunutta virtsaamista ja virtsaamisen hidastumista on raportoitu kontrolloiduissa kliinisissä retigabiinitutkimuksissa, yleensä ensimmäisten kahdeksan hoitoviikon aikana (ks. kohta 4.8). Trobaltia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaara saada virtsaumpi ja suositellaan, että potilaille kerrotaan näiden vaikutusten mahdollisuudesta.

QT-ajan pidentyminen

Terveillä henkilöillä tehty sydämen johtoratajärjestelmää koskeva tutkimus osoitti, että retigabiini titrattuna tasolle 1200 mg/vrk sai aikaan QT-ajan pidentymisen. Yksilöllinen korjattu QT-aika (QTcI) pidentyi keskimäärin enintään 6,7 ms (yksisuuntaisen 95 % luottamusvälin yläraja 12,6 ms) kolmen tunnin sisällä annostelusta. On noudatettava varovaisuutta, kun Trobaltia määrätään sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa ja potilaille, joilla tiedetään olevan pitkä QT-aika, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kammiohypertrofia, hypokalemia tai hypomagnesemia sekä aloitettaessa hoito vähintään 65-vuotiailla potilailla.

Suosittelaa, että näille potilaille tehdään EKG-tutkimus ennen Trobalt-hoidon aloittamista ja että niille potilaille, joiden korjattu QT-aika on > 440 ms alkumittauksessa, tehdään EKG-tutkimus, kun ylläpitoannos on saavutettu.

Psyykkiset häiriöt

Sekavuutta, psykoottisia häiriöitä ja hallusinaatioita raportoitiin kontrolloiduissa kliinisissä retigabiinitutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Näitä vaikutuksia oli yleensä ensimmäisten kahdeksan hoitoviikon aikana ja ne johtivat usein hoidon lopettamiseen näillä potilailla. Suositellaan, että potilaille kerrotaan näiden vaikutusten mahdollisuudesta.

Itsemurhavaara

Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu potilailla, jotka saavat epilepsialääkkeitä eri käyttöaiheisiin. Epilepsialääkkeillä tehtyjä satunnaistettuja, plasebokontrolloituja tutkimuksia koskeva meta-analyysi osoitti myös itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen vaaran lisääntyneen jonkin verran. Tämän riskin mekanismia ei tunneta ja olemassa oleva tieto ei sulje pois mahdollisuutta, että retigabiiniin liittyy tällainen lisääntynyt riski.

Sen vuoksi potilaita on seurattava itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen suhteen ja asianmukaista lääkitystä on harkittava. Potilaita (ja heidän hoitajiansa) on neuvottava hakemaan lääketieteellistä apua, jos ilmaantuu itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä.

Läkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Läkkäillä potilailla voi olla muista suurempi vaara saada keskushermosto-oireita, virtsaumpi ja eteisvärinää. Trobaltia on käytettävä varoen tälle potilasryhmälle ja suositellaan, että käytetään pienempiä aloitus- ja ylläpitoannoksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Vieroituskohtaukset

Trobalt on lopetettava vähitellen ”rebound”-kohtausten vaaran vähentämiseksi. Suositellaan, että Trobalt-annos pienennetään vähintään kolmen viikon aikana, ellei hoitoa ole lopetettava välittömästi turvallisuuskäytön vuoksi (ks. kohta 4.2).

Laboratoriokokeet

Retigabiinin on osoitettu vaikuttavan sekä seerumin että virtsan bilirubiinimäärittäisiin laboratoriokokein. Tämä voi johtaa virheellisiin kohonneisiin arvoihin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Muut epilepsialääkkeet

In vitro -tiedot osoittivat, että yhteisvaikutusten mahdollisuus muiden epilepsialääkkeiden kanssa on pieni (ks. kohta 5.2). Lääkkeen yhteisvaikutuspotentiaalia arvioitiin analysoimalla kaikista kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa. Vaikka tätä ei voida pitää yhtä merkittävänä kuin erilliset kliiniset interaktiotutkimukset, tulokset tukevat *in vitro* -tutkimuksista saatua tietoa.

Näiden tietojen mukaan retigabiini ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi seuraavien epilepsialääkkeiden annosten jälkeisiin alimpiin plasmapitoisuuksiin:

- karbamatsepiini, klobatsaami, klonatsepaami, gabapentiini, lamotrigiini, levetirasetami, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, pregabaliini, topiramaatti, valproaatti, tsonisamidi.

Lisäksi näiden tietojen mukaan seuraavat epilepsialääkkeet eivät vaikuttaneet kliinisesti merkitsevästi retigabiinin farmakokinetiikkaan:

- lamotrigiini, levetirasetami, okskarbatsepiini, topiramaatti, valproaatti.

Analyysi ei myöskään osoittanut indusoivilla lääkkeillä (fenytoini, karbamatsepiini ja fenobarbitaali) olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta retigabiinin puhdistumaan.

Pienemmistä faasi II tutkimuksista, joihin osallistui pieni joukko potilaita, saatu vakaata tilaa koskeva tieto osoitti kuitenkin että:

- fenytoiini voi pienentää retigabiinin systeemistä altistusta 35 %
- karbamatsepiini voi pienentää retigabiinin systeemistä altistusta 33 %.

Yhteisvaikutus digoksiinin kanssa

In vitro -tutkimuksen tiedot osoittivat, että retigabiinin N-asetyylimetaboliitti (NAMR) esti P-glykoproteiinin välittämää digoksiinin kuljetusta pitoisuusriippuvaisesti.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyn tutkimuksen perusteella retigabiinin terapeuttiset annokset (600-1200 mg vuorokaudessa) johtivat digoksiinin AUC:n vähäiseen (8-18 %) suurenemiseen suun kautta otetun

kerta-annoksen jälkeen. Suureneminen ei näyttänyt olevan riippuvainen retigabiinin annoksesta eikä sitä pidetä kliinisesti merkittävänä. Merkittävää muutosta digoksiinin C_{max} :ssa ei ollut. Digoksiinin annostusta ei tarvitse muuttaa.

Yhteisvaikutus anestesia-aineiden kanssa

Trobalt voi pidentää joidenkin anestesia-aineiden vaikutuksen kestoja (esim. tiopentaalinatrium; ks. kohta 5.1).

Yhteisvaikutus alkoholin kanssa

Etanolin (1,0 g/kg) antaminen retigabiinin (200 mg) kanssa lisäsi näön hämärtymistä terveillä vapaaehtoisilla. Suositellaan, että potilaille kerrotaan Trobaltin ja alkoholin samanaikaisen käytön mahdollisista vaikutuksista näkökykyyn.

Ehkäisytabletit

Korkeintaan 750 mg/vrk retigabiiniannoksilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta ehkäisytablettien estrogeeni- (etinyyliestradioli) tai progestageeni- (noretindroni) komponenttien farmakokinetiikkaan. Lisäksi pieniannoksilla yhdistelmäehkäisytableteilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta retigabiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvät riskit

Asiantuntijoiden tulee antaa ohjeita hedelmällisessä iässä oleville naisille. Kun nainen suunnittelee raskautta, hänen epilepsialääketarpeensa tulee arvioida. Äkillistä epilepsialääkityksen lopettamista on vältettävä, koska se voisi johtaa epileptisiin kohtauksiin, joilla voi olla vakavia seuraamuksia naiselle ja syntymättömälle lapselle.

Sellaisten äitien lapsilla, jotka saavat epilepsialääkkeitä, on 2–3 kertaa suurempi riski saada synnynnäisiä epämuodostumia kuin lapsilla yleensä (epämuodostumien esiintyvyys yleensä on n. 3 %). Useimmin raportoituja epämuodostumia ovat huulihalkiot, sydämen epämuodostumat ja hermostoputken epämuodostumat. Usean eri epilepsialääkkeen yhdistelmään liittyy suurempi epämuodostumien vaara kuin monoterapiaan ja sen vuoksi on käytettävä monoterapiaa aina kun mahdollista.

Trobaltiin liittyvät riskit

Retigabiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet eivät ole riittäviä lisääntymistoksisten vaikutusten arvioimiseen koska näissä tutkimuksissa pitoisuudet plasmassa olivat pienempiä kuin ihmisillä käytettäessä suositeltuja annoksia (ks. kohta 5.3). Kehitystä seuraavassa tutkimuksessa rotilla, joiden emot saivat retigabiinia raskauden aikana, jälkeläisillä havaittiin viive kuuluon liittyvässä säpsähdysvasteessa (ks. kohta 5.3). Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Trobaltin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä raskauden ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä erittykö retigabiini äidinmaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet retigabiinin ja/tai sen metaboliittien erittyvät rintamaitoon. Päätös siitä jatkaako vai lopettaako imettämisen vai jatkaako vai lopettaako Trobalt-hoidon on tehtävä ottaen huomioon imettämisestä koituva hyöty lapsella ja Trobalt-hoidosta koituva hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei havaittu retigabiinihoitoon liittyviä vaikutuksia hedelmällisyyteen. Näissä tutkimuksissa pitoisuudet plasmassa olivat kuitenkin pienempiä kuin ihmisillä käytettäessä suositeltuja annoksia (ks. kohta 5.3).

Retigabiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole selvitetty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin haittavaikutuksia kuten huimausta, uneliaisuutta, kahtenanäkemistä ja näön hämärtymistä, erityisesti annoksen nostojakson aikana (ks. kohta 4.8). Suositellaan, että potilaille kerrotaan tällaisten haittavaikutusten mahdollisuudesta hoitoa aloitettaessa ja annoksia nostettaessa sekä että heitä kehoitetaan olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä koneita, kunnes heille on selvinnyt, miten Trobalt vaikuttaa heihin.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kolmesta satunnaistetusta, kaksoisokkoutetusta, plasebokontrolloidusta monikeskustutkimuksesta yhdistetyt turvallisuustiedot osoittivat, että haittavaikutukset olivat yleensä voimakkuudeltaan lieviä - kohtalaisia ja että niitä raportoitiin yleisimmin ensimmäisten kahdeksan hoitoviikona aikana. Seuraavat haittavaikutukset olivat selvästi annosriippuvaisia: heitehuimaus, väsymys, sekavuus, afasia, koordinaatiokyvyn poikkeavuus, vapina, tasapaino-ongelmat, muistihäiriöt, käynnin epävakaisuus, näön hämartyminen ja ummetus.

Seuraavien haittavaikutusten raportoitiin johtaneen hoidon lopettamiseen yleisimmin: heitehuimaus, uneliaisuus, uupumus ja sekavuus.

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

hyvin yleinen: $\geq 1/10$
yleinen: $\geq 1/100, < 1/10$
melko harvinainen: $\geq 1/1000, < 1/100$
harvinainen: $\geq 1/10000, < 1/1000$
hyvin harvinainen: $< 1/10000$

Yleisyysryhmissä haittavaikutukset esitetään alenevan vakavuuden mukaan.

Kohde-elin	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		painonnousu lisääntynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		sekavuus psykoottiset häiriöt hallusinaatiot desorientaatio ahdistuneisuus	
Hermosto	heitehuimaus uneliaisuus	amnesia afasia koordinaatio- ongelmat	hypokinesia

		vertigo parestesia tremor tasapaino-ongelmat muistihäiriöt dysfasia dysartria tarkkaavaisuushäiriö käynnin epävakaisuus myoklonia	
Silmät	Silmän kudoksissa, verkkokalvo mukaan lukien, on huomattu pigmenttimuutoksia (värimuutoksia) usean vuoden hoidon jälkeen. Joihinkin raportteihin on liittynyt näön heikkemistä.	kahtena näkeminen näön hämärtyminen hankinnainen vitelliforminen makulopatia	
Ruoansulatuselimistö		pahoinvointi ummetus happovaivat suun kuivuminen	nielemishäiriöt
Maksa ja sappi		maksa-arvojen nousu	
Iho ja ihonalainen kudos	Kynsien, hiusten ja/tai ihon sinertämistä värimuutoksia on myös havaittu yleensä korkeammilla annoksilla ja usean vuoden hoidon jälkeen.		ihottuma liikahikoilu
Munuaiset ja virtsatiet		virtsaamisongelmat virtsaamisen hitaus hematuria kromaturia	virtsaumpi munuaiskivet
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsymys	voimattomuus huonovointisuus perifeerinen turvotus	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Eri tutkimuksista yhdistetyissä turvallisuustiedoissa virtsaamiseen liittyviä häiriöitä, mukaan lukien virtsaumpi, raportoitiin 5 %:lla retigabiinihoitoa saaneista potilaista. Suurin osa tapauksista sattui kahdeksan ensimmäisen hoitoviikon aikana. Selvää annosriippuvaisuutta ei havaittu.

Yhdistetyissä turvallisuustiedoissa retigabiinia saaneilla potilailla raportoitiin sekavuutta 9 %:lla potilaista, hallusinaatioita 2 %:lla ja psykoottisia häiriöitä 1 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4). Suurin osa tapauksista sattui kahdeksan ensimmäisen hoitoviikon aikana. Annosriippuvaisuutta nähtiin vain sekavuuden kohdalla.

Kliinisten tutkimusten haittavaikutustiedot osoittivat tutkittavien kynsien, huulien, ihon ja/tai limakalvojen värimuutosten tapahtuma-asteen olevan 3,6 % per potilasvuosi. Tapahtuman kumulatiivinen ilmaantuvuus yhden vuoden altistumisen jälkeen on noin 1%. Vastaava ilmaantuvuus kahden vuoden jälkeen on 1,8 %, kolmen vuoden jälkeen 4,4 %, neljän vuoden jälkeen 10,2 % ja viiden vuoden jälkeen 16,7 %.

Noin 30-40 %:lla kliinisten tutkimusten tutkittavista, joita hoidettiin retigabiinilla ja joille tehtiin ihoseulonta ja/tai oftalmologinen tutkimus, oli löydöksiä kynsien, huulien, ihon ja/tai limakalvojen värimuutoksista, tai ei-retinaalisia silmän pigmenttimuutoksia. Noin 15-30 %:lla kliinisten tutkimusten tutkittavista, joita hoidettiin retigabiinilla ja joille tehtiin oftalmologinen tutkimus, oli verkkokalvon pigmenttimuutoksia. Lisäksi sekä kliinisissä tutkimuksissa että spontaaneissa ilmoituksissa on havaittu hankinnaisen vitelliformisen makulopatian tapauksia.

Iäkkäitä potilaita koskevat tiedot osoittavat, että he voivat olla alttiimpia tietyille keskushermostovaikutuksille, mukaan lukien uneliaisuus, amnesia, koordinaatio-ongelmat, vertigo, tremor, tasapaino-ongelmat, muistihäiriöt ja käynnin epävakaisuus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Retigabiinin yliannostuksesta on vain vähän kokemusta.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin yli 2500 mg/vrk yliannostuksia. Niiden haittavaikutusten lisäksi, joita on terapeeuttisilla annoksilla, yliannostuksen oireita ovat agitaatio, aggressiivinen käyttäytyminen ja ärtyneisyys. Yliannostuksesta ei raportoitu jälkiseurauksia.

Vapaaehtoistutkimuksessa kahdella hengellä raportoitiin sydämen rytmihäiriöitä (sydämen pysähtyminen tai kammiotakykardia) kolmen tunnin sisällä yksittäisen 900 mg retigabiiniannoksen jälkeen. Rytmihäiriöt menivät ohi itsestään ja molemmat vapaaehtoiset toipuivat ilman jälkiseurauksia.

Hoito

Yliannostustapauksissa suositellaan, että potilaalle annetaan asianmukaista tukihoitoa kliinisen tilan mukaan, mukaan lukien EKG-seuranta. Muun hoidon tulee olla kansallisen myrkytyskeskuksen ohjeiden mukaista (siellä, missä sellainen on).

Hemodialyysin on osoitettu pienentävän retigabiinin ja NAMR:n pitoisuuksia plasmassa noin 50 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX21

Vaikutusmekanismi

Kaliumkanavat ovat yksi hermosolujen jänniteriippuvaisista ionikanavista ja ne ovat tärkeitä hermoston toiminnan aktiivisuuden kannalta. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että retigabiini toimii pääosin avaamalla hermosolujen kaliumkanavia (KCNQ2 [Kv7,2] ja KCNQ3 [Kv7,3]). Tämä tasaa hermosolun lepopotentiaalia ja kontrolloi neuronien sähköistä ärsyyntymistä estäen näin epilepsiatyyppisten aktiopotentiaalien purkautumista. KCNQ-kanavien mutaatioiden takana on useita ihmisen perinnöllisiä häiriöitä, mukaan lukien epilepsia (KCNQ2 ja 3). Mekanismi, jolla retigabiini vaikuttaa kaliumkanaviin, on hyvin dokumentoitu, mutta retigabiinin muita mahdollisia antiepileptisiä vaikutuksia on selvittettävä vielä perusteellisemmin.

Monissa kohtausmalleissa retigabiini nosti kouristuskynnystä, kun kohtausa provosoitiin maksimaalisella sähköoskilla, pentyyleenitetratsolilla, pikrotoksiinilla ja N-metyyli-D-aspartaatilla (NMDA). Retigabiinilla oli estävä vaikutus myös monissa kindlingmalleissa eri vaiheissa. Lisäksi retigabiini esti tehokkaasti status epilepticus -kohtauksia jyrkijöillä, joille oli aiheutettu epileptogeenisiä leesioita koboltilla sekä esti toonisia ojentajalihasten kouristuksia geneettisesti alttiilla hiirillä. Näiden mallien merkitystä ihmisen epilepsian kannalta ei kuitenkaan tiedetä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Rotilla retigabiini pidensi tiopentaalinatriumilla aikaansaattua nukkumisaikaa noin 4 minuutista 53 minuuttiin, ja propofolilla aikaansaattua nukkumisaikaa noin 8 minuutista 12 minuuttiin. Sillä ei ollut vaikutusta halotaanilla tai metohexitaalinatriumilla aikaansaattuun nukkumisaikaan. Retigabiini voi pidentää joidenkin anestesia-aineiden anestesia-aikaa (esim. tiopentaalinatriumin).

Retigabiinilisälääkityksen kliininen teho paikallisalkuisissa epilepsia-kohtauksissa

Retigabiinin tehoa lisälääkkeenä paikallisalkuisissa kohtauksissa (jotka joko yleistyivät tai eivät) tutkittiin kolmessa satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1239 aikuispotilasta. Kaikilla tutkimukseen otetuilla tuli olla ollut kohtauksia, joita ei saatu riittävästi hallintaan 1–3:lla samanaikaisesti käytetyllä epilepsialäkkeellä. Yli 75 %:lla potilaista oli ≥ 2 samanaikaista epilepsialääkettä. Kaikkien tutkimusten potilailla oli ollut epilepsia keskimäärin 22 vuotta, alkutilanteen kohtaustiheys oli 8–12 28 vuorokaudessa. Potilaat satunnaistettiin joko plasebolle tai retigabiinille annoksella 600, 900 tai 1200 mg/vrk (ks. taulukko 1). Kahdeksan viikkoa kestäneen alkuseurantavaiheen aikana potilailla tuli olla ≥ 4 paikallisalkuista kohtaus 28 päivää kohti. Potilaat eivät voineet olla kohtauksettomia ≥ 21 vuorokautta. Ylläpitojakso oli 8 tai 12 viikkoa.

Ensisijaiset tehokkuutta mittaavat päätapahtumat olivat:

- 28 vuorokaudessa koettujen paikallisalkuisten kohtauksen määrän prosentuaalinen väheneminen lähtötilanteesta kaksoissokkoutettuun jaksoon mennessä (yhdistetty titraus- ja ylläpitojakso) kaikissa kolmessa tutkimuksessa
- niiden potilaiden osuus, jotka saivat vasteen (määritettynä niiden potilaiden prosenttiosuutena, jotka kokivat ≥ 50 % vähenemisen 28 vuorokauden aikana koettujen paikallisalkuisten kohtauksen kokonaismäärässä) lähtötilanteesta ylläpitovaiheeseen (vain tutkimukset 301 ja 302).

Retigabiini oli tehokas lisälääkkeenä kolmessa kliinisessä tutkimuksessa (Taulukko 1) aikuisilla, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Retigabiini oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plasebo

annoksella 600 mg/vrk (yhdessä tutkimuksessa), 900 mg/vrk (kahdessa tutkimuksessa) ja 1200 mg/vrk (kahdessa tutkimuksessa).

Näitä tutkimuksia ei ollut suunniteltu arvioimaan määrättyjä epilepsialääkeyhdistelmiä. Sen vuoksi retigabiinin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä sellaisten epilepsialääkkeiden kanssa, joita käytettiin kliinisissä tutkimuksissa harvemmin peruslääkkeinä, mm. levetirasetaami, ei ole osoitettu varmasti.

Taulukko 1. Yhteenveto paikallisalkuisten kohtausten vähenemisestä ja hoitovasteen saaneiden potilaiden osuuksista (%).

tutkimus (n = kaksoissokkoutetun vaiheen potilaiden määrä; n = ylläpitovaiheen potilaiden määrä)	plasebo	retigabiini		
		600 mg/vrk	900 mg/vrk	1200 mg/vrk
tutkimus 205 (n = 396; n = 303)				
paikallisalkuisten kohtausten (keskimääräinen) %-muutos	- 13 %	- 23 %	- 29 %*	- 35 %*
vastetta saaneiden osuus (toissijainen päätetapahtuma)	26 %	28 %	41 %	41 %*
tutkimus 301 (n = 305; n = 256)				
paikallisalkuisten kohtausten (keskimääräinen) %-muutos	- 18 %	~	~	- 44 %*
vastetta saaneiden osuus	23 %	~	~	56 %*
tutkimus 302 (n = 538; n = 471)				
paikallisalkuisten kohtausten (keskimääräinen) %-muutos	- 16 %	- 28 %	- 40 %*	~
vastetta saaneiden osuus	19 %	39 %	47 %*	~

*tilastollisesti merkitsevä, $p \leq 0.05$

~ annosta ei ole tutkittu

Näiden kolmen plasebokontrolloidun tutkimuksen avoimissa jatkotutkimuksissa teho säilyi vähintään 12 kuukauden seuranta-ajan (365 potilasta).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Trobalt-valmisteen käytöstä 0–2 vuoden ikäisille Lennox–Gastaut’n oireyhtymää sairastaville lapsille (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pidiatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Trobalt-valmisteen käytöstä 2–18-vuotiaille Lennox–Gastaut’n oireyhtymää sairastaville potilaille sekä tutkimuksista 0–18-vuotiaille potilailla, joilla on paikallisalkuisia kohtauksia (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pidiatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Retigabiini imeytyy nopeasti sekä yksittäisistä että toistuvista suun kautta otetuista annoksista. Keskimääräinen t_{max} -aika on yleensä 0,5–2 tuntia. Oraalisen retigabiinin absoluuttinen oraalinen hyötyosuus on noin 60 % verrattuna laskimonsäisäisesti annosteltuun retigabiiniin.

Retigabiinin antaminen rasvaisen aterian kanssa ei yleisesti ottaen aiheuttanut muutosta retigabiinin imeytymiseen, mutta ruoka pienensi $C_{\max}$ -arvon henkilöiden välistä vaihtelevuutta (23 %) verrattuna paastoarvoihin (41 %) ja nosti $C_{\max}$ -arvoja (38 %). Ruuan vaikutuksella $C_{\max}$ -arvoihin tavallisissa kliinisissä olosuhteissa ei odoteta olevan kliinistä merkitystä. Täten Trobalt voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Retigabiini sitoutuu noin 80 %:sesti plasman proteiineihin pitoisuustasoilla 0,1–2 mikrog/ml. Retigabiinin vakaan tilan jakautumistilavuus laskimonsisäisen annostelun jälkeen on 2–3 l/kg.

Biotransformaatio

Retigabiini metaboloituu ihmisissä suurelta osin. Merkittävä osa retigabiiniannoksesta muuttuu inaktiiviksi N-glukuronideiksi. Retigabiini metaboloituu myös N-asetyylimetaboliitiksi (NAMR), joka glukuronoituu edelleen. NAMR:llä on antiepileptistä vaikutusta, mutta eläinten kohtausmalleissa se ei ole yhtä tehokas kuin retigabiini.

Ei ole todisteita siitä, että sytokromi P450-entsyymi metaboloisi retigabiinia tai NAMR:ää hapettamalla maksassa. Sen vuoksi sytokromi P450-entsyymien estäjien tai indusoiden samanaikainen käyttö ei todennäköisesti vaikuta retigabiinin tai NAMR:n farmakokinetiikkaan.

In vitro -tutkimukset käyttäen ihmisen maksan mikrosomeja osoittivat, että retigabiinilla oli vain vähän tai ei lainkaan potentiaalia estää tärkeimpiä P450-isoentsyymejä (mm. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4/5). Lisäksi retigabiini ja NAMR eivät indusoineet CYP1A2:ta tai CYP3A4/5:tä ihmisen maksasoluissa. Sen vuoksi on epätodennäköistä, että retigabiini vaikuttaisi sytokromi P450-isoentsyymien substraattien farmakokinetiikkaan estämällä tai indusoimalla niitä.

Eliminaatio

Retigabiini eliminoiduu maksametabolian ja munuaiserytyksen yhdistelmällä. Virtsaista löytyy yhteensä noin 84 % annoksesta, josta osa on N-asetyylimetaboliittina (18 %) ja osa vaikuttavan aineen ja N-asetyylimetaboliitin N-glukuronideina (24 %) sekä osa vaikuttavana aineena sellaisenaan (36 %). Vain 14 % retigabiinista erittyy ulosteeseen. Retigabiinin puoliintumisaika on noin 6–10 tuntia. Retigabiinin täydellinen puhdistuma plasmasta laskimonsisäisen annostuksen jälkeen on yleensä 0,4–0,6 l/h/kg.

Lineaarisuus

Retigabiinin farmakokinetiikka on terveillä vapaaehtoisilla pääosin lineaarista yksittäisannosvälillä 25–600 mg ja epilepsiapotilailla 1200 mg vuorokausiannokseen saakka. Toistuvat annokset eivät aiheuta odottamatonta kumulaatiota.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Kerta-annostutkimuksessa retigabiinin AUC kasvoi noin 30 % vapaaehtoisilla, joilla oli lievä munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja noin 100 % vapaaehtoisilla, joilla oli kohtalaisesta vakavaan munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) verrattuna terveisiin vapaaehtoisiiin. Trobalt-annosta suositellaan muutettavaksi potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava munuaisten vajaatoiminta, mutta Trobalt-annosta ei suositella muutettavaksi potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Kerta-annostutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaisten toimintahäiriö, retigabiinin AUC kasvoi noin 100 % loppuvaiheen munuaisten toimintahäiriöpotilailla terveisiin vapaaehtoisiiin verrattuna.

Toisessa kerta-annostutkimuksessa potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta ja jotka saivat kroonisesti hemodialyysihoitoa (n=8), dialyysin aloittaminen noin 4 tuntia retigabiinikerta-annoksen (100 mg) ottamisen jälkeen aiheutti 52 % mediaanipienenemisen plasman retigabiinipitoisuudessa dialyysin aloittamisesta sen loppuun. Pitoisuus plasmassa pieneni prosentuaalisesti 34 - 64 %, paitsi yhdellä potilaalla, jolla pitoisuus pieneni 17 %.

Maksan vajaatoiminta

Vapaaehtoisilla tehdyssä kerta-annostutkimuksessa lievä maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-asteikko 5–6) ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi retigabiinin AUC-arvoihin. Retigabiinin AUC kasvoi noin 50 % vapaaehtoisilla, joilla oli kohtalainen maksan toimintahäiriö (Child–Pugh 7–9) ja noin 100 % vapaaehtoisilla, joilla oli vakava maksan toimintahäiriö (Child–Pugh > 9) verrattuna terveiden vapaaehtoisten arvoihin. Trobalt-annosta suositellaan muutettavaksi potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.2).

Paino

Retigabiinia saaneita koskevassa farmakokineettisessä analyysissä havaittiin, että retigabiinin puhdistuma oli nopeampaa henkilöillä, joilla oli suurempi kehon pinta-ala. Tällä ei katsota kuitenkaan olevan kliinistä merkitystä ja koska retigabiiniannos titrataan potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan, annoksia ei ole tarpeen muuttaa painon mukaan.

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Kerta-annostutkimuksessa retigabiini eliminoitui hitaammin iäkkäistä terveistä vapaaehtoisista (66–82-vuotiaista) kuin nuoremmista terveistä vapaaehtoisista. Heillä AUC oli suurempi (noin 40–50 %) ja puoliintumisaika oli pitempi (30 %) (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Kerta-annostutkimuksen tulokset osoittivat, että nuorilla aikuisilla vapaaehtoisilla retigabiinin C_{max} oli naisilla noin 65 % korkeampi kuin miehillä. Iäkkäillä vapaaehtoisilla (66–82-vuotiailla) retigabiinin C_{max} oli noin 75 % korkeampi naisilla kuin miehillä. Kun C_{max} -arvot normalisoitiin painon suhteen, ne olivat noin 30 % korkeampia nuorilla naisilla kuin miehillä ja 40 % korkeampia iäkkäillä naisilla kuin miehillä. Painon vaikutuksesta normalisoiduissa puhdistuma-arvoissa ei kuitenkaan ollut sukupuolten välisiä eroja ja koska retigabiiniannos titrataan potilaan yksilöllisen vasteen ja siedettävyyden mukaan, annoksia ei ole tarpeen muuttaa sukupuolen mukaan.

Etninen tausta

Useiden terveillä vapaaehtoisilla tehtyjen tutkimusten *post hoc* -analyysi osoitti, että retigabiinin puhdistuma oli terveillä mustilla vapaaehtoisilla 20 % hitaampaa kuin terveillä vapaaehtoisilla valkoihoisilla. Tätä ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkitseväenä eikä Trobalt-annosta ole sen vuoksi tarpeen muuttaa.

Pediatriset potilaat

Retigabiinin farmakokineettiikkaa alle 12-vuotiailla lapsilla ei ole tutkittu.

Avoin, monen annoksen farmakokineettinen turvallisuus- ja siedettävyydestutkimus viidellä tutkittavalla, jotka olivat 12–17-vuotiaita ja joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia, osoitti, että retigabiinin farmakokineettiikka nuorilla on yhdenmukaista aikuisten retigabiinin farmakokineetiikan kanssa. Retigabiinin tehoa ja turvallisuutta ei kuitenkaan ole osoitettu nuorilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien altistusten toksisuustutkimuksissa retigabiinin korostuneet farmakologiset vaikutukset (mukaan lukien ataksia, hypokinesia ja vapina) rajoittivat maksimiannosten käyttöä. Millään tutkitulla vaikutustasolla eläinten altistus ei ollut alempi kuin ihmisten altistukset kliinisillä annoksilla.

Sappirakon laajentumista havaittiin koirilla tehdyissä tutkimuksissa, mutta kolestaasista tai muista sappirakon toimimattomuudesta kertovia merkkejä ei havaittu. Sappinesteen ejektiomäärät eivät muuttuneet. Sappirakon laajentuminen koirilla puristi maksaa paikallisesti. Sappirakon toimintahäiriöistä ei nähty kliinisiä merkkejä.

Ei-kliiniset tiedot genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuus

Retigabiinilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen tai yleiseen lisääntymiskykyyn.

Rotilla retigabiini ja/tai sen metaboliitit läpäisivät istukan ja saivat sikiöillä aikaan keuhkospitoisuuksia, jotka olivat samanlaisia kuin emillä.

Kantaville eläimille organogeneesin aikana annetun retigabiinin ei ole osoitettu olevan teratogeenista. Rottien peri- ja post-nataalivaiheen kehitystä seuranneessa tutkimuksessa raskauden aikana annettuun retigabiiniin liittyi lisääntynyttä perinataalikuolleisuutta. Lisäksi kuulosähdysvasteen kehittyminen viivästyi. Nämä löydökset olivat selviä altistustasoilla, jotka olivat alempia kuin kliinisesti suositelluilla annoksilla saavutetut altistukset ja niihin liittyi toksisuutta emillä (mm. ataksiaa, hypokinesiaa, vapinaa ja painon nousun vähenemistä). Emätoksisuus esti suurempien annosten käytön ja johtopäätösten tekemisen ihmisten turvallisuusmarginaalin suhteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

kroskarmelloosiinatrium
hypromelloosi
magnesiumstearaatti
mikrokiteinen selluloosa

Kalvopäällys

100 mg tabletti:

polyvinyylialkoholi
titaanidioksidi (E171)
talkki (E553b)
indigokarmiinalumiini (E132)
keltainen rautaoksidi (E172)
lesitiini (soija)
ksantaanikumi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

100 mg tabletit

Läpinäkymätön PVC-PVDC-alumiiniläpipainolevy. Pakkauksessa on 21 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoGroup Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.03.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.01.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trobalt 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg retigabiinia
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Keltainen, pitkänomainen kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan 7,1 mm x 14 mm ja toisella puolella merkintä "RTG200".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Trobalt on tarkoitettu lisälääkkeeksi sekä yleistyvien että ei-yleistyvien paikallisalkuisten kohtausten hoitoon yli 18-vuotiailla vaikeahoitoista epilepsiaa sairastavilla epilepsiapotilailla tapauksissa, joissa muut yhdistelmät muiden lääkevalmisteiden kanssa ovat osoittautuneet riittämättömiksi tai potilas ei ole sietänyt niitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Trobalt-annos on titrattava potilaan yksilöllisen vasteen mukaan jotta tehon ja siedettävyyden välinen suhde olisi optimaalinen.

Suurin aloitusannos on 300 mg vuorokaudessa (100 mg kolmesti vuorokaudessa). Tämän jälkeen vuorokautista annosta nostetaan enintään 150 mg:lla viikossa, potilaan yksilöllisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Tehokkaan ylläpitoannoksen odotetaan olevan 600–1200 mg/vrk.

Korkein ylläpitoannos on 1200 mg/vrk. Tätä suurempien annosten turvallisuutta ja tehoa ei ole selvitetty.

Jos potilailta jää yksi tai useampia annoksia väliin, suositellaan, että he ottavat yhden annoksen heti, kun muistavat.

Unohdetun annoksen ottamisen jälkeen on kuluttava vähintään kolme tuntia ennen seuraavan annoksen ottamista. Tämän jälkeen noudatetaan tavallista annostusta.

Kun Trobalt-hoito lopetetaan, annosta on pienennettävä vähitellen vähintään kolmen viikon kuluessa (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Retigabiinin tehosta ja turvallisuudesta yli 65-vuotiailla potilailla on vain vähän tietoa. Suositellaan, että Trobaltin sekä aloitus- että ylläpitoannoksia pienennetään iäkkäille potilaille. Aloitusvaiheessa kokonaisvuorokausiannos on 150 mg vuorokaudessa. Titrausvaiheessa kokonaisvuorokausiannosta

nostetaan enintään 150 mg viikossa potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan. Yli 900 mg/vrk annoksia ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Retigabiini ja sen metaboliitit eliminoituvat pääosin erittymällä munuaisten kautta.

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min; ks. kohta 5.2).

Trobaltin sekä aloitus- että ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla suositellaan potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min; ks. kohta 5.2). Vuorokautinen aloitusannos on 150 mg ja suositellaan, että annoksen nostamisaikana vuorokautista annosta nostetaan 50 mg viikossa enintään kokonaisannokseen 600 mg/vrk.

Hemodialyysihoitoa saavien potilaiden, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, tulee ottaa dialyysipäivinä kolme lääkettä tavalliseen tapaan. Lisäksi suositellaan yksittäistä lisäännosta välittömästi hemodialyysin jälkeen. Vielä yhtä lisäännosta voi harkita otettavaksi seuraavan dialyysikerran alussa, jos dialyysin loppuvaiheessa ilmenee epileptisiä kohtauksia.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-asteikolla 5–6; ks. kohta 5.2).

Trobaltin sekä aloitus- että ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla suositellaan potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-asteikolla ≥ 7 ; ks. kohta 5.2). Vuorokautinen aloitusannos on 150 mg ja suositellaan, että annoksen nostamisaikana vuorokautista annosta nostetaan 50 mg viikossa enintään kokonaisannokseen 600 mg/vrk.

Pediatriset potilaat

Retigabiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu (ks. kohta 5.2). Tällä hetkellä saatavilla oleva farmakokineettinen tieto on esitetty kohdassa 5.2, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Trobalt otetaan suun kautta. Tabletit otetaan kolmena annoksena vuorokaudessa. Tabletit tulee niellä kokonaisina, niitä ei saa purra, murskata tai jakaa.

Trobalt voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmäoireet

Retigabiinilla tehdyissä pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu silmän kudoksien, mukaan lukien verkkokalvon, pigmenttimuutoksia (värimuutoksia) joskus, mutta ei aina, yhdessä ihon, huulten tai kynsien pigmenttimuutosten kanssa (ks. alla oleva kappale ja kohta 4.8). Verkkokalvon pigmentaation palautumista on raportoitu joillakin tutkittavilla retigabiinin käytön

lopettamisen jälkeen. Näiden löydösten pitkäaikaista ennustetta ei toistaiseksi tunneta, mutta joihinkin raportteihin on liittynyt näön heikkenemistä.

Lisäksi on todettu makulaarisen poikkeavuuden tiettyä muotoa vitelliformisen makulopatian piirtein (ks. kohta 4.8), useimmiten valokerroskuvauksella (OCT) diagnosoituna. Vitelliformisen makulopatian etenemisnopeus ja vaikutus verkkokalvon ja makulan toimintaan sekä näkökykyyn on epäselvä. Näkökyvyn poikkeavuuksia (näkökentän kaventuminen, verkkokalvon keskiosan herkkyyden menetys ja näöntarkkuuden heikkeneminen) on raportoitu.

Kaikille potilaille on tehtävä hoitoa aloitettaessa ja vähintään kuuden kuukauden välein perusteelliset oftalmologiset tutkimukset mukaan lukien näöntarkkuuden tutkimus, rakovalolamppututkimus silmänpohjan valokuvaus laajennetun mustuaisaukon kautta ja makulaarinen valokerroskuvaus. Jos todetaan verkkokalvon pigmenttimuutoksia, vitelliformista makulopatiaa tai näkökyvyn muutoksia, Trobalt-hoitoa voidaan jatkaa vain hyöty-riskisuhteen tarkan uudelleenarvioinnin jälkeen. Jos hoitoa jatketaan, potilasta tulisi seurata tarkasti.

Iho-oireet

Retigabiinilla tehdyissä pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu ihon, huulten tai kynsien pigmenttimuutoksia (värimuutoksia) joskus, mutta ei aina, yhdessä silmän kudosten pigmenttimuutosten kanssa (ks. ylläoleva kappale ja kohta 4.8). Trobalt-hoitoa tulee jatkaa vain hyöty-riskisuhteen tarkan uudelleenarvioinnin jälkeen potilailla, joille kehittyy näitä muutoksia.

Virtsaumpi

Virtsaumpea, vaikeutunutta virtsaamista ja virtsaamisen hirtastumista on raportoitu kontrolloiduissa kliinisissä retigabiinitutkimuksissa, yleensä ensimmäisten kahdeksan hoitoviikon aikana (ks. kohta 4.8). Trobaltia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaara saada virtsaumpi ja suositellaan, että potilaille kerrotaan näiden vaikutusten mahdollisuudesta.

QT-ajan pidentyminen

Terveillä henkilöillä tehty sydämen johtoratajärjestelmää koskeva tutkimus osoitti, että retigabiini titrattuna tasolle 1200 mg/vrk sai aikaan QT-ajan pidentymisen. Yksilöllinen korjattu QT-aika (QTcI) pidentyi keskimäärin enintään 6,7 ms (yksisuuntaisen 95 % luottamusvälin yläraja 12,6 ms) kolmen tunnin sisällä annostelusta. On noudatettava varovaisuutta, kun Trobaltia määrätään sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa ja potilaille, joilla tiedetään olevan pitkä QT-aika, kongesttiivinen sydämen vajaatoiminta, kammiohypertrofia, hypokalemia tai hypomagnesemia sekä aloitettaessa hoito vähintään 65-vuotiailla potilailla.

Suosittellaan, että näille potilaille tehdään EKG-tutkimus ennen Trobalt-hoidon aloittamista ja että niille potilaille, joiden korjattu QT-aika on > 440 ms alkumittauksessa, tehdään EKG-tutkimus, kun ylläpitoannos on saavutettu.

Psykkiset häiriöt

Sekavuutta, psykoottisia häiriöitä ja hallusinaatioita raportoitiin kontrolloiduissa kliinisissä retigabiinitutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Näitä vaikutuksia oli yleensä ensimmäisten kahdeksan hoitoviikon aikana ja ne johtivat usein hoidon lopettamiseen näillä potilailla. Suositellaan, että potilaille kerrotaan näiden vaikutusten mahdollisuudesta.

Itsemurhavaara

Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu potilailla, jotka saavat epilepsialääkkeitä eri käyttöaiheisiin. Epilepsialääkkeillä tehtyjä satunnaistettuja, plasebokontrolloituja tutkimuksia koskeva meta-analyysi osoitti myös itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen vaaran lisääntyneen jonkin verran.

Tämän riskin mekanismia ei tunneta ja olemassa oleva tieto ei sulje pois mahdollisuutta, että retigabiiniin liittyy tällainen lisääntynyt riski.

Sen vuoksi potilaita on seurattava itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen suhteen ja asianmukaista lääkitystä on harkittava. Potilaita (ja heidän hoitajiansa) on neuvottava hakemaan lääketieteellistä apua, jos ilmaantuu itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä.

Läkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Läkkäillä potilailla voi olla muista suurempi vaara saada keskushermosto-oireita, virtsaumpi ja eteisvärinää. Trobaltia on käytettävä varoen tälle potilasryhmälle ja suositellaan, että käytetään pienempiä aloitus- ja ylläpitoannoksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Vieroituskohtaukset

Trobalt on lopetettava vähitellen ”rebound”-kohtausten vaaran vähentämiseksi. Suositellaan, että Trobalt-annos pienennetään vähintään kolmen viikon aikana, ellei hoitoa ole lopetettava välittömästi turvallisuuskäytön vuoksi (ks. kohta 4.2).

Laboratoriokokeet

Retigabiinin on osoitettu vaikuttavan sekä seerumin, että virtsan bilirubiinimäärytyksiin laboratoriokokein. Tämä voi johtaa virheellisiin kohonneisiin arvoihin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Muut epilepsialääkkeet

In vitro tiedot osoittivat, että yhteisvaikutusten mahdollisuus muiden epilepsialääkkeiden kanssa on pieni (ks. kohta 5.2). Lääkkeen yhteisvaikutuspotentiaalia arvioitiin analysoimalla kaikista kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa. Vaikka tätä ei voida pitää yhtä merkittävänä kuin erilliset kliiniset interaktiotutkimukset, tulokset tukevat *in vitro* -tutkimuksista saatua tietoa.

Näiden tietojen mukaan retigabiini ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi seuraavien epilepsialääkkeiden annosten jälkeisiin alimpiin plasmapitoisuuksiin:

- karbamatsepiini, klobatsaami, klonatsepaami, gabapentiini, lamotrigiini, levetirasetaami, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, pregabaliini, topiramaatti, valproaatti, tsonisamidi.

Lisäksi näiden tietojen mukaan seuraavat epilepsialääkkeet eivät vaikuttaneet kliinisesti merkitsevästi retigabiinin farmakokinetiikkaan:

- lamotrigiini, levetirasetaami, okskarbatsepiini, topiramaatti, valproaatti.

Analyysi ei myöskään osoittanut indusoivilla lääkkeillä (fenytoiini, karbamatsepiini ja fenobarbitaali) olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta retigabiinin puhdistumaan.

Pienemmistä faasi II tutkimuksista, joihin osallistui pieni joukko potilaita, saatu vakaata tilaa koskeva tieto osoitti kuitenkin että:

- fenytoiini voi pienentää retigabiinin systeemistä altistusta 35 %
- karbamatsepiini voi pienentää retigabiinin systeemistä altistusta 33 %.

Yhteisvaikutus digoksiinin kanssa

In vitro -tutkimuksen tiedot osoittivat, että retigabiinin N-asetyylimetaboliitti (NAMR) esti P-glykoproteiinin välittämää digoksiinin kuljetusta pitoisuusriippuvaisesti.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyn tutkimuksen perusteella retigabiinin terapeuttiset annokset (600-1200 mg vuorokaudessa) johtivat digoksiinin AUC:n vähäiseen (8-18 %) suurenemiseen suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen. Suureneminen ei näyttänyt olevan riippuvainen retigabiinin annoksesta eikä sitä pidetä kliinisesti merkittävänä. Merkittävää muutosta digoksiinin C_{max} :ssa ei ollut. Digoksiinin annostusta ei tarvitse muuttaa.

Yhteisvaikutus anestesia-aineiden kanssa

Trobalt voi pidentää joidenkin anestesia-aineiden vaikutuksen kestoja (esim. tiopentaalinatrium; ks. kohta 5.1).

Yhteisvaikutus alkoholin kanssa

Etanolin (1,0 g/kg) antaminen retigabiinin (200 mg) kanssa lisäsi näön hämärtymistä terveillä vapaaehtoisilla. Suositellaan, että potilaille kerrotaan Trobaltin ja alkoholin samanaikaisen käytön mahdollisista vaikutuksista näkökykyyn.

Ehkäisytabletit

Korkeintaan 750 mg/vrk retigabiiniannoksilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta ehkäisytablettien estrogeeni- (etinyyliestradioli) tai progestageeni- (noretindroni) komponenttien farmakokinetiikkaan. Lisäksi pienien annoksilla yhdistelmäehkäisytableteilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta retigabiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvät riskit

Asiantuntijoiden tulee antaa ohjeita hedelmällisessä iässä oleville naisille. Kun nainen suunnittelee raskautta, hänen epilepsialääketarpeensa tulee arvioida. Äkillistä epilepsialääkityksen lopettamista on vältettävä, koska se voisi johtaa epileptisiin kohtauksiin, joilla voi olla vakavia seuraamuksia naiselle ja syntymättömälle lapselle.

Sellaisten äitien lapsilla, jotka saavat epilepsialääkkeitä, on 2–3 kertaa suurempi riski saada synnynnäisiä epämuodostumia kuin lapsilla yleensä (epämuodostumien esiintyvyys yleensä on n. 3 %). Useimmin raportoituja epämuodostumia ovat huulihalkiot, sydämen epämuodostumat ja hermostoputken epämuodostumat. Usean eri epilepsialääkkeen yhdistelmään liittyy suurempi epämuodostumien vaara kuin monoterapiaan ja sen vuoksi on käytettävä monoterapiaa aina kun mahdollista.

Trobaltiin liittyvät riskit

Retigabiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet eivät ole riittäviä lisääntymistoksisten vaikutusten arvioimiseen koska näissä tutkimuksissa pitoisuudet plasmassa olivat pienempiä kuin ihmisillä käytettäessä suositeltuja annoksia (ks. kohta 5.3). Kehitystä seuraavassa tutkimuksessa rotilla, joiden emot saivat retigabiinia raskauden aikana, jälkeläisillä havaittiin viive kuuloon liittyvässä säpsähdysvasteessa (ks. kohta 5.3). Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Trobaltin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä raskaudenehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä erittykö retigabiini äidinmaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet retigabiinin ja/tai sen metaboliittien erittyvät rintamaitoon. Päätös siitä jatkaako vai lopettaako imettämisen vai jatkaako vai lopettaako Trobalt-hoidon on tehtävä ottaen huomioon imettämisestä koituva hyöty lapsella ja Trobalt-hoidosta koituva hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei havaittu retigabiinihoitoon liittyviä vaikutuksia hedelmällisyyteen. Näissä tutkimuksissa pitoisuudet plasmassa olivat kuitenkin pienempiä kuin ihmisillä käytettäessä suositeltuja annoksia (ks. kohta 5.3).

Retigabiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole selvitetty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin haittavaikutuksia kuten huimausta, uneliaisuutta, kahtenanäkemistä ja näön hämärtymistä, erityisesti annoksen nostojaksen aikana (ks. kohta 4.8). Suositellaan, että potilaille kerrotaan tällaisten haittavaikutusten mahdollisuudesta hoitoa aloitettaessa ja annoksia nostettaessa sekä että heitä kehoitetaan olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä koneita, kunnes heille on selvinnyt, miten Trobalt vaikuttaa heihin.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kolmesta satunnaistetusta, kaksoisokkoutetusta, plasebokontrolloidusta monikeskustutkimuksesta yhdistetyt turvallisuustiedot osoittivat, että haittavaikutukset olivat yleensä voimakkuudeltaan lieviä - kohtalaisia ja että niitä raportoitiin yleisimmin ensimmäisten kahdeksan hoitoviikona aikana. Seuraavat haittavaikutukset olivat selvästi annosriippuvaisia: heitehuimaus, väsymys, sekavuus, afasia, koordinaatiokyvyn poikkeavuus, vapina, tasapaino-ongelmat, muistihäiriöt, käynnin epävakaisuus, näön hämärtyminen ja ummetus.

Seuraavien haittavaikutusten raportoitiin johtaneen hoidon lopettamiseen yleisimmin: heitehuimaus, uneliaisuus, uupumus ja sekavuus.

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

hyvin yleinen: $\geq 1/10$
yleinen: $\geq 1/100, < 1/10$
melko harvinainen: $\geq 1/1000, < 1/100$
harvinainen: $\geq 1/10000, < 1/1000$
hyvin harvinainen: $< 1/10000$

Yleisyysryhmissä haittavaikutukset esitetään alenevan vakavuuden mukaan.

Kohde-elin	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		painonnousu lisääntynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		sekavuus psykoottiset häiriöt hallusinaatiot desorientaatio ahdistuneisuus	

Hermosto	heitehuimaus uneliaisuus	amnesia afasia koordinaatio- ongelmat vertigo parestesia tremor tasapaino-ongelmat muistihäiriöt dysfasia dysartria tarkkaavaisuushäiriö käynnin epävakaisuus myoklonia	hypokinesia
Silmät	Silmän kudoksissa, verkkokalvo mukaan lukien, on huomattu pigmenttimuutoksia (värimuutoksia) usean vuoden hoidon jälkeen. Joihinkin raportteihin on liittynyt näön heikkemistä.	kahtena näkeminen näön hämärtyminen hankinnainen vitelliforminen makulopatia	
Ruoansulatuselimistö		pahoinvointi ummetus happovaivat suun kuivuminen	nielemishäiriöt
Maksa ja sappi		maksa-arvojen nousu	
Iho ja ihonalainen kudos	Kynsien, huulten ja/tai ihon siniharmaita värimuutoksia on myös havaittu yleensä korkeammilla annoksilla ja usean vuoden hoidon jälkeen.		ihottuma liikahikoilu
Munuaiset ja virtsatiet		virtsaamisongelmat virtsaamisen hitaus hematuria kromaturia	virtsaumpi munuaiskivet
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsymys	voimattomuus huonovointisuus perifeerinen turvotus	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Eri tutkimuksista yhdistetyissä turvallisuustiedoissa virtsaamiseen liittyviä häiriöitä, mukaan lukien virtsaumpi, raportoitiin 5 %:lla retigabiinihoitoa saaneista potilaista. Suurin osa tapauksista sattui kahdeksan ensimmäisen hoitoviikon aikana. Selvää annosriippuvaisuutta ei havaittu.

Yhdistetyissä turvallisuustiedoissa retigabiinia saaneilla potilailla raportoitiin sekavuutta 9 %:lla potilaista, hallusinaatioita 2 %:lla ja psykoottisia häiriöitä 1 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4). Suurin osa tapauksista sattui kahdeksan ensimmäisen hoitoviikon aikana. Annosriippuvaisuutta nähtiin vain sekavuuden kohdalla.

Kliinisten tutkimusten haittavaikutustiedot osoittivat tutkittavien kynsien, huulien, ihon ja/tai limakalvojen värimuutosten tapahtuma-asteen olevan 3,6 % per potilasvuosi. Tapahtuman kumulatiivinen ilmaantuvuus yhden vuoden altistumisen jälkeen on noin 1%. Vastaava ilmaantuvuus kahden vuoden jälkeen on 1,8 %, kolmen vuoden jälkeen 4,4 %, neljän vuoden jälkeen 10,2 % ja viiden vuoden jälkeen 16,7 %.

Noin 30-40 %:lla kliinisten tutkimusten tutkittavista, joita hoidettiin retigabiinilla ja joille tehtiin ihoseulonta ja/tai oftalmologinen tutkimus, oli löydöksiä kynsien, huulien, ihon ja/tai limakalvojen värimuutoksista, tai ei-retinaalisia silmän pigmenttimuutoksia. Noin 15-30 %:lla kliinisten tutkimusten tutkittavista, joita hoidettiin retigabiinilla ja joille tehtiin oftalmologinen tutkimus, oli verkkokalvon pigmenttimuutoksia. Lisäksi sekä kliinisissä tutkimuksissa että spontaaneissa ilmoituksissa on havaittu hankinnaisen vitelliformisen makulopatian tapauksia.

Lääkkeitä potilaita koskevat tiedot osoittava, että he voivat olla alttiimpia tietyille keskushermostovaikutuksille, mukaan lukien uneliaisuus, amnesia, koordinaatio-ongelmat, vertigo, tremor, tasapaino-ongelmat, muistihäiriöt ja käynnin epävakaisuus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Retigabiinin yliannostuksesta on vain vähän kokemusta.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin yli 2500 mg/vrk yliannostuksia. Niiden haittavaikutusten lisäksi, joita on terapeuttisilla annoksilla, yliannostuksen oireita ovat agitaatio, aggressiivinen käyttäytyminen ja ärtyneisyys. Yliannostuksesta ei raportoitu jälkiseurauksia.

Vapaaehtoistutkimuksessa kahdella hengellä raportoitiin sydämen rytmihäiriöitä (sydämen pysähtyminen tai kammiotakykardia) kolmen tunnin sisällä yksittäisen 900 mg retigabiiniannoksen jälkeen. Rytmihäiriöt menivät ohi itsestään ja molemmat vapaaehtoiset toipuivat ilman jälkiseurauksia.

Hoito

Yliannostustapauksissa suositellaan, että potilaalle annetaan asianmukaista tukihoitoa kliinisen tilan mukaan, mukaan lukien EKG-seuranta. Muun hoidon tulee olla kansallisen myrkytyskeskuksen ohjeiden mukaista (siellä, missä sellainen on).

Hemodialyysin on osoitettu pienentävän retigabiinin ja NAMR:n pitoisuuksia plasmassa noin 50 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX21

Vaikutusmekanismi

Kaliumkanavat ovat yksi hermosolujen jänniteriippuvaisista ionikanavista ja ne ovat tärkeitä hermoston toiminnan aktiivisuuden kannalta. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että retigabiini toimii pääosin avaamalla hermosolujen kaliumkanavia (KCNQ2 [Kv7,2] ja KCNQ3 [Kv7,3]). Tämä tasaa hermosolun lepopotentiaalia ja kontrolloi neuronien sähköistä ärsyntyvyyttä estäen näin epilepsiatyyppisten aktiopotentiaalien purkautumista. KCNQ-kanavien mutaatioiden takana on useita ihmisen perinnöllisiä häiriöitä, mukaan lukien epilepsia (KCNQ2 ja 3). Mekanismi, jolla retigabiini vaikuttaa kaliumkanaviin, on hyvin dokumentoitu, mutta retigabiinin muita mahdollisia antiepileptisiä vaikutuksia on selvittettävä vielä perusteellisemmin.

Monissa kohtausmalleissa retigabiini nosti kouristuskynnystä, kun kohtaus provosoitiin maksimaalisella sähköshokilla, pentyyleenitetratsolilla, pikrotoksiinilla ja N-metyyli-D-aspartaattilla (NMDA). Retigabiinilla oli estävä vaikutus myös monissa kindling-malleissa eri vaiheissa. Lisäksi retigabiini esti tehokkaasti status epilepticus -kohtauksia jyräilyillä, joille oli aiheutettu epileptogeenisiä leesioita koboltilla sekä esti toonisia ojentajalääkkeitä kouristuksia geneettisesti alttiilla hiirillä. Näiden mallien merkitystä ihmisen epilepsian kannalta ei kuitenkaan tiedetä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Rotilla retigabiini pidensi tiopentaalinatriumilla aikaansaattua nukkumisaikaa noin 4 minuutista 53 minuuttiin, ja propofolilla aikaansaattua nukkumisaikaa noin 8 minuutista 12 minuuttiin. Sillä ei ollut vaikutusta halotaanilla tai metohexitaalinatriumilla aikaansaattuun nukkumisaikaan. Retigabiini voi pidentää joidenkin anestesia-aineiden anestesia-aikaa (esim. tiopentaalinatriumin).

Retigabiinilisälääkityksen kliininen teho paikallisalkuisissa epilepsia-kohtauksissa

Retigabiinin tehoa lisälääkityksenä paikallisalkuisissa kohtauksissa (jotka joko yleistyivät tai eivät) tutkittiin kolmessa satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1239 aikuispotilasta. Kaikilla tutkimukseen otetuilla tuli olla ollut kohtauksia, joita ei saatu riittävästi hallintaan 1–3:lla samanaikaisesti käytetyllä epilepsialäkkeellä. Yli 75 %:lla potilaista oli ≥ 2 samanaikaista epilepsialääkettä. Kaikkien tutkimusten potilailla oli ollut epilepsia keskimäärin 22 vuotta, alkutilanteen kohtaustiheys oli 8–12 28 vuorokaudessa. Potilaat satunnaistettiin joko plasebolle tai retigabiinille annoksella 600, 900 tai 1200 mg/vrk (ks. taulukko 1). Kahdeksan viikkoa kestäneen alkuseurantavaiheen aikana potilailla tuli olla ≥ 4 paikallisalkuista kohtaus 28 päivää kohti. Potilaat eivät voineet olla kohtauksettomia ≥ 21 vuorokautta. Ylläpitojakso oli 8 tai 12 viikkoa.

Ensisijaiset tehokkuutta mittaavat päätapahtumat olivat:

- 28 vuorokaudessa koettujen paikallisalkuisten kohtauksen määrän prosentuaalinen väheneminen lähtötilanteesta kaksoissokkoutettuun jaksoon mennessä (yhdistetty titraus- ja ylläpitojakso) kaikissa kolmessa tutkimuksessa
- niiden potilaiden osuus, jotka saivat vasteen (määritettynä niiden potilaiden prosenttiosuutena, jotka kokivat ≥ 50 % vähenemisen 28 vuorokauden aikana koettujen paikallisalkuisten kohtauksen kokonaismäärässä) lähtötilanteesta ylläpitovaiheeseen (vain tutkimukset 301 ja 302).

Retigabiini oli tehokas lisälääkkeenä kolmessa kliinisessä tutkimuksessa (Taulukko 1) aikuisilla, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Retigabiini oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plasebo

annoksella 600 mg/vrk (yhdessä tutkimuksessa), 900 mg/vrk (kahdessa tutkimuksessa) ja 1200 mg/vrk (kahdessa tutkimuksessa).

Näitä tutkimuksia ei ollut suunniteltu arvioimaan määrättyjä epilepsialääkeyhdistelmiä. Sen vuoksi retigabiinin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä sellaisten epilepsialääkkeiden kanssa, joita käytettiin kliinisissä tutkimuksissa harvemmin peruslääkkeinä, mm. levetirasetaami, ei ole osoitettu varmasti.

Taulukko 1. Yhteenveto paikallisalkuisten kohtausten vähenemisestä ja hoitovasteen saaneiden potilaiden osuuksista (%).

tutkimus (n = kaksoissokkoutetun vaiheen potilaiden määrä; n = ylläpitovaiheen potilaiden määrä)	plasebo	retigabiini		
		600 mg/vrk	900 mg/vrk	1200 mg/vrk
tutkimus 205 (n = 396; n = 303)				
paikallisalkuisten kohtausten (keskimääräinen) %-muutos	- 13 %	- 23 %	- 29 %*	- 35 %*
vastetta saaneiden osuus (toissijainen päätetapahtuma)	26 %	28 %	41 %	41 %*
tutkimus 301 (n = 305; n = 256)				
paikallisalkuisten kohtausten (keskimääräinen) %-muutos	- 18 %	~	~	- 44 %*
vastetta saaneiden osuus	23 %	~	~	56 %*
tutkimus 302 (n = 538; n = 471)				
paikallisalkuisten kohtausten (keskimääräinen) %-muutos	- 16 %	- 28 %	- 40 %*	~
vastetta saaneiden osuus	19 %	39 %	47 %*	~

*tilastollisesti merkitsevä, $p \leq 0.05$

~ annosta ei ole tutkittu

Näiden kolmen plasebokontrolloidun tutkimuksen avoimissa jatkotutkimuksissa teho säilyi vähintään 12 kuukauden seuranta-ajan (365 potilasta).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Trobalt-valmisteen käytöstä 0–2 vuoden ikäisille Lennox–Gastaut’n oireyhtymää sairastaville lapsille (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pidiatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Trobalt-valmisteen käytöstä 2–18-vuotiaille Lennox–Gastaut’n oireyhtymää sairastaville potilaille sekä tutkimuksista 0–18-vuotiaille potilailla, joilla on paikallisalkuisia kohtauksia (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pidiatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Retigabiini imeytyy nopeasti sekä yksittäisistä että toistuvista suun kautta otetuista annoksista. Keskimääräinen t_{max} -aika on yleensä 0,5–2 tuntia. Oraalisen retigabiinin absoluuttinen oraalinen hyötyosuus on noin 60 % verrattuna laskimonsäisäisesti annosteltuun retigabiiniin.

Retigabiinin antaminen rasvaisen aterian kanssa ei yleisesti ottaen aiheuttanut muutosta retigabiinin imeytymiseen, mutta ruoka pienensi $C_{\max}$ -arvon henkilöiden välistä vaihtelevuutta (23 %) verrattuna paastoarvoihin (41 %) ja nosti $C_{\max}$ -arvoja (38 %). Ruuan vaikutuksella $C_{\max}$ -arvoihin tavallisissa kliinisissä olosuhteissa ei odoteta olevan kliinistä merkitystä. Täten Trobalt voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Retigabiini sitoutuu noin 80 %:sesti plasman proteiineihin pitoisuustasoilla 0,1–2 mikrog/ml. Retigabiinin vakaan tilan jakautumistilavuus laskimonsisäisen annostelun jälkeen on 2–3 l/kg.

Biotransformaatio

Retigabiini metaboloituu ihmisissä suurelta osin. Merkittävä osa retigabiiniannoksesta muuttuu inaktiiviksi N-glukuronideiksi. Retigabiini metaboloituu myös N-asetyylimetaboliitiksi (NAMR), joka glukuronoituu edelleen. NAMR:llä on antiepileptistä vaikutusta, mutta eläinten kohtausmalleissa se ei ole yhtä tehokas kuin retigabiini.

Ei ole todisteita siitä, että sytokromi P450-entsyymi metaboloisi retigabiinia tai NAMR:ää hapettamalla maksassa. Sen vuoksi sytokromi P450-entsyymien estäjien tai indusoiden samanaikainen käyttö ei todennäköisesti vaikuta retigabiinin tai NAMR:n farmakokinetiikkaan.

In vitro -tutkimukset käyttäen ihmisen maksan mikrosomeja osoittivat, että retigabiinilla oli vain vähän tai ei lainkaan potentiaalia estää tärkeimpiä P450-isoentsyymejä (mm. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4/5). Lisäksi retigabiini ja NAMR eivät indusoineet CYP1A2:ta tai CYP3A4/5:tä ihmisen maksasoluissa. Sen vuoksi on epätodennäköistä, että retigabiini vaikuttaisi sytokromi P450-isoentsyymien substraattien farmakokinetiikkaan estämällä tai indusoimalla niitä.

Eliminaatio

Retigabiini eliminoiduu maksametabolian ja munuaiserityksen yhdistelmällä. Virtsaasta löytyy yhteensä noin 84 % annoksesta, josta osa on N-asetyylimetaboliittina (18 %) ja osa vaikuttavan aineen ja N-asetyylimetaboliitin N-glukuronideina (24 %) sekä osa vaikuttavana aineena sellaisenaan (36 %). Vain 14 % retigabiinista erittyy ulosteeseen. Retigabiinin puoliintumisaika on noin 6–10 tuntia. Retigabiinin täydellinen puhdistuma plasmasta laskimonsisäisen annostuksen jälkeen on yleensä 0,4–0,6 l/h/kg.

Lineaarisuus

Retigabiinin farmakokinetiikka on terveillä vapaaehtoisilla pääosin lineaarista yksittäisannosvälillä 25–600 mg ja epilepsiapotilailla 1200 mg vuorokausiannokseen saakka. Toistuvat annokset eivät aiheuta odottamatonta kumulaatiota.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Kerta-annostutkimuksessa retigabiinin AUC kasvoi noin 30 % vapaaehtoisilla, joilla oli lievä munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja noin 100 % vapaaehtoisilla, joilla oli kohtalaisesta vakavaan munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) verrattuna terveisiin vapaaehtoisiiin. Trobalt-annosta suositellaan muutettavaksi potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava munuaisten vajaatoiminta, mutta Trobalt-annosta ei suositella muutettavaksi potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Kerta-annostutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaisten toimintahäiriö, retigabiinin AUC kasvoi noin 100 % loppuvaiheen munuaisten toimintahäiriöpotilailla terveisiin vapaaehtoiisiin verrattuna.

Toisessa kerta-annostutkimuksessa potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta ja jotka saivat kroonisesti hemodialyysihoitoa (n=8), dialyysin aloittaminen noin 4 tuntia retigabiinikerta-annoksen (100 mg) ottamisen jälkeen aiheutti 52 % mediaanipienenemisen plasman retigabiinipitoisuudessa dialyysin aloittamisesta sen loppuun. Pitoisuus plasmassa pieneni prosentuaalisesti 34 - 64 %, paitsi yhdellä potilaalla, jolla pitoisuus pieneni 17 %.

Maksan vajaatoiminta

Vapaaehtoisilla tehdyssä kerta-annostutkimuksessa lievä maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-asteikko 5–6) ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi retigabiinin AUC-arvoihin. Retigabiinin AUC kasvoi noin 50 % vapaaehtoisilla, joilla oli kohtalainen maksan toimintahäiriö (Child–Pugh 7–9) ja noin 100 % vapaaehtoisilla, joilla oli vakava maksan toimintahäiriö (Child–Pugh > 9) verrattuna terveiden vapaaehtoisten arvoihin. Trobalt-annosta suositellaan muutettavaksi potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.2).

Paino

Retigabiinia saaneita koskevassa farmakokineettisessä analyysissä havaittiin, että retigabiinin puhdistuma oli nopeampaa henkilöillä, joilla oli suurempi kehon pinta-ala. Tätä ei katsota kuitenkaan olevan kliinistä merkitystä ja koska retigabiiniannos titrataan potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan, annoksia ei ole tarpeen muuttaa painon mukaan.

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Kerta-annostutkimuksessa retigabiini eliminoitui hitaammin iäkkäistä terveistä vapaaehtoisista (66–82-vuotiaista) kuin nuoremmista terveistä vapaaehtoisista. Heillä AUC oli suurempi (noin 40–50 %) ja puoliintumisaika oli pitempi (30 %) (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Kerta-annostutkimuksen tulokset osoittivat, että nuorilla aikuisilla vapaaehtoisilla retigabiinin C_{max} oli naisilla noin 65 % korkeampi kuin miehillä. Iäkkäillä vapaaehtoisilla (66–82-vuotiailla) retigabiinin C_{max} oli noin 75 % korkeampi naisilla kuin miehillä. Kun C_{max} -arvot normalisoitiin painon suhteen, ne olivat noin 30 % korkeampia nuorilla naisilla kuin miehillä ja 40 % korkeampia iäkkäillä naisilla kuin miehillä. Painon vaikutuksesta normalisoiduissa puhdistuma-arvoissa ei kuitenkaan ollut sukupuolten välisiä eroja ja koska retigabiiniannos titrataan potilaan yksilöllisen vasteen ja siedettävyyden mukaan, annoksia ei ole tarpeen muuttaa sukupuolen mukaan.

Etninen tausta

Useiden terveillä vapaaehtoisilla tehtyjen tutkimusten *post hoc* -analyysi osoitti, että retigabiinin puhdistuma oli terveillä mustilla vapaaehtoisilla 20 % hitaampaa kuin terveillä vapaaehtoisilla valkoihoisilla. Tätä ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkitseväenä eikä Trobalt-annosta ole sen vuoksi tarpeen muuttaa.

Pediatriset potilaat

Retigabiinin farmakokinetiikkaa alle 12-vuotiailla lapsilla ei ole tutkittu.

Avoin, monen annoksen farmakokineettinen turvallisuus- ja siedettävyydestutkimus viidellä tutkittavalla, jotka olivat 12–17-vuotiaita ja joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia, osoitti, että retigabiinin farmakokinetiikka nuorilla on yhdenmukaista aikuisten retigabiinin farmakokinetiikan kanssa. Retigabiinin tehoa ja turvallisuutta ei kuitenkaan ole osoitettu nuorilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien altistusten toksisuustutkimuksissa retigabiinin korostuneet farmakologiset vaikutukset (mukaan lukien ataksia, hypokinesia ja vapina) rajoittivat maksimiannosten käyttöä. Millään tutkitulla vaikutustasolla eläinten altistus ei ollut alempi kuin ihmisten altistukset kliinisillä annoksilla.

Sappirakon laajentumista havaittiin koirilla tehdyissä tutkimuksissa, mutta kolestaasista tai muista sappirakon toimimattomuudesta kertovia merkkejä ei havaittu. Sappinesteen ejektiomäärät eivät muuttuneet. Sappirakon laajentuminen koirilla puristi maksaa paikallisesti. Sappirakon toimintahäiriöistä ei nähty klinisiä merkkejä.

Ei-kliiniset tiedot genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuus

Retigabiinilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen tai yleiseen lisääntymiskykyyn.

Rotilla retigabiini ja/tai sen metaboliitit läpäisivät istukan ja saivat sikiöillä aikaan kudospitoisuuksia, jotka olivat samanlaisia kuin emillä.

Kantaville eläimille organogeneesin aikana annetun retigabiinin ei ole osoitettu olevan teratogeenista. Rottien peri- ja post-nataalivaiheen kehitystä seuranneessa tutkimuksessa raskauden aikana annettuun retigabiiniin liittyi lisääntynyttä perinataalikuolleisuutta. Lisäksi kuulosäpsähtösvasteen kehittyminen viivästyi. Nämä löydökset olivat selviä altistustasoilla, jotka olivat alempia kuin kliinisesti suositelluilla annoksilla saavutetut altistukset ja niihin liittyi toksisuutta emillä (mm. ataksiaa, hypokinesiaa, vapinaa ja painon nousun vähenemistä). Emätoksisuus esti suurempien annosten käytön ja johtopäätösten tekemisen ihmisten turvallisuusmarginaalien suhteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

kroskarmellosoinatrium
hypromelloosi
magnesiumstearaatti
mikrokiteinen selluloosa

Kalvopäällyys

200 mg tabletit:
polyvinyylialkoholi
titaanidioksidi (E171)
talkki (E553b)
keltainen rautaoksidi (E172)
lesitiini (soija)
ksantaanikumi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

200 mg tabletit:

Läpinäkymätön PVC-PVDC-alumiiniläpipainolevy. Pakkauksessa on 84 kalvopäällysteistä tablettia. Kerrannaispakkaus 168 (2 x 84) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoGroup Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.03.2011

Viimeisimmän uudistaminen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.03.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.01.2016

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trobalt 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg retigabiinia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vihreä, pitkänomainen kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan 7,1 mm x 16 mm ja toisella puolella merkintä "RTG300".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Trobalt on tarkoitettu lisälääkkeeksi sekä yleistyvien että ei-yleistyvien paikallisalkuisten kohtausten hoitoon yli 18-vuotiailla vaikeahoitoista epilepsiaa sairastavilla epilepsiapotilailla tapauksissa, joissa muut yhdistelmät muiden lääkevalmisteiden kanssa ovat osoittautuneet riittämättömiksi tai potilas ei ole sietänyt niitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Trobalt-annos on titrattava potilaan yksilöllisen vasteen mukaan jotta tehon ja siedettävyyden välinen suhde olisi optimaalinen.

Suurin aloitusannos on 300 mg vuorokaudessa (100 mg kolmesti vuorokaudessa). Tämän jälkeen vuorokautista annosta nostetaan enintään 150 mg:lla viikossa, potilaan yksilöllisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Tehokkaan ylläpitoannoksen odotetaan olevan 600–1200 mg/vrk.

Korkein ylläpitoannos on 1200 mg/vrk. Tätä suurempien annosten turvallisuutta ja tehoa ei ole selvitetty.

Jos potilailta jää yksi tai useampia annoksia väliin, suositellaan, että he ottavat yhden annoksen heti, kun muistavat.

Unohdetun annoksen ottamisen jälkeen on kuluttava vähintään kolme tuntia ennen seuraavan annoksen ottamista. Tämän jälkeen noudatetaan tavallista annostusta.

Kun Trobalt-hoito lopetetaan, annosta on pienennettävä vähitellen vähintään kolmen viikon kuluessa (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Retigabiinin tehosta ja turvallisuudesta yli 65-vuotiailla potilailla on vain vähän tietoa. Suositellaan, että Trobaltin sekä aloitus- että ylläpitoannoksia pienennetään iäkkäille potilaille. Aloitusvaiheessa

kokonaisvuorokausiannos on 150 mg vuorokaudessa. Titrausvaiheessa kokonaisvuorokausiannosta nostetaan enintään 150 mg viikossa potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan. Yli 900 mg/vrk annoksia ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Retigabiini ja sen metaboliitit eliminoituvat pääosin erittymällä munuaisten kautta.

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min; ks. kohta 5.2).

Trobaltin sekä aloitus- että ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla suositellaan potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min; ks. kohta 5.2). Vuorokautinen aloitusannos on 150 mg ja suositellaan, että annoksen nostamisaikana vuorokautista annosta nostetaan 50 mg viikossa enintään kokonaisannokseen 600 mg/vrk.

Hemodialyysihoitoa saavien potilaiden, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, tulee ottaa dialyysipäivinä kolme lääkettä tavalliseen tapaan. Lisäksi suositellaan yksittäistä lisäännosta välittömästi hemodialyysin jälkeen. Vielä yhtä lisäännosta voi harkita otettavaksi seuraavan dialyysikerran alussa, jos dialyysin loppuvaiheessa ilmenee epileptisiä kohtauksia.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-asteikolla 5–6; ks. kohta 5.2).

Trobaltin sekä aloitus- että ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla suositellaan potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-asteikolla ≥ 7 ; ks. kohta 5.2). Vuorokautinen aloitusannos on 150 mg ja suositellaan, että annoksen nostamisaikana vuorokautista annosta nostetaan 50 mg viikossa enintään kokonaisannokseen 600 mg/vrk.

Pediatriset potilaat

Retigabiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu (ks. katso 5.2). Tällä hetkellä saatavilla oleva farmakokineettinen tieto on esitetty kohdassa 5.2, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Trobalt otetaan suun kautta. Tabletit otetaan kolmena annoksena vuorokaudessa. Tabletit tulee niellä kokonaisina, niitä ei saa purra, murskata tai jakaa.

Trobalt voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmäoireet

Retigabiinilla tehdyissä pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu silmän kudoksien, mukaan lukien verkkokalvon, pigmenttimuutoksia (värimuutoksia) joskus, mutta ei aina, yhdessä ihon, huulten tai kynsien pigmenttimuutosten kanssa (ks. alla oleva kappale ja kohta 4.8). Verkkokalvon pigmentaation palautumista on raportoitu joillakin tutkittavilla retigabiinin käytön

lopettamisen jälkeen. Näiden löydösten pitkäaikaista ennustetta ei toistaiseksi tunneta, mutta joihinkin raportteihin on liittynyt näön heikkenemistä.

Lisäksi on todettu makulaarisen poikkeavuuden tiettyä muotoa vitelliformisen makulopatian piirtein (ks. kohta 4.8), useimmiten valokerroskuvaus (OCT) diagnosoituna. Vitelliformisen makulopatian etenemisnopeus ja vaikutus verkkokalvon ja makulan toimintaan sekä näkökykyyn on epäselvä. Näkökyvyn poikkeavuuksia (näkökentän kaventuminen, verkkokalvon keskiosan herkkyyden menetys ja näöntarkkuuden heikkeneminen) on raportoitu.

Kaikille potilaille on tehtävä hoitoa aloitettaessa ja vähintään kuuden kuukauden välein perusteelliset oftalmologiset tutkimukset mukaan lukien näöntarkkuuden tutkimus, rakovalolamppututkimus, silmänpohjan valokuvaus laajennetun mustuaisaukon kautta ja makulaarinen valokerroskuvaus. Jos todetaan verkkokalvon pigmenttimuutoksia, vitelliformista makulopatiaa tai näkökyvyn muutoksia, Trobalt-hoitoa voidaan jatkaa vain hyöty-riskisuhteen tarkan uudelleenarvioinnin jälkeen. Jos hoitoa jatketaan, potilasta tulisi seurata tarkasti.

Iho-oireet

Retigabiinilla tehdyissä pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu ihon, huulten tai kynsien pigmenttimuutoksia (värimuutoksia) joskus, mutta ei aina, yhdessä silmän kudosten pigmenttimuutosten kanssa (ks. ylläoleva kappale ja kohta 4.8). Trobalt-hoitoa tulee jatkaa vain hyöty-riskisuhteen tarkan uudelleenarvioinnin jälkeen potilailla, joille kehittyy näitä muutoksia.

Virtsaumpi

Virtsaumpea, vaikeutunutta virtsaamista ja virtsaamisen hirtastumista on raportoitu kontrolloiduissa kliinisissä retigabiinitutkimuksissa, yleensä ensimmäisten kahdeksan hoitoviikon aikana (ks. kohta 4.8). Trobaltia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaara saada virtsaumpi ja suositellaan, että potilaille kerrotaan näiden vaikutusten mahdollisuudesta.

QT-ajan pidentyminen

Terveillä henkilöillä tehty sydämen johtoratajärjestelmää koskeva tutkimus osoitti, että retigabiini titrattuna tasolle 1200 mg/vrk sai aikaan QT-ajan pidentymisen. Yksilöllinen korjattu QT-aika (QTcI) pidentyi keskimäärin enintään 6,7 ms (yksisuuntaisen 95 % luottamusvälin yläraja 12,6 ms) kolmen tunnin sisällä annostelusta. On noudatettava varovaisuutta, kun Trobaltia määrätään sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa ja potilaille, joilla tiedetään olevan pitkä QT-aika, kongesttiivinen sydämen vajaatoiminta, kammiohypertrofia, hypokalemia tai hypomagnesemia sekä aloitettaessa hoito vähintään 65-vuotiailla potilailla.

Suosittellaan, että näille potilaille tehdään EKG-tutkimus ennen Trobalt-hoidon aloittamista ja että niille potilaille, joiden korjattu QT-aika on > 440 ms alkumittauksessa, tehdään EKG-tutkimus, kun ylläpitoannos on saavutettu.

Psykkiset häiriöt

Sekavuutta, psykoottisia häiriöitä ja hallusinaatioita raportoitiin kontrolloiduissa kliinisissä retigabiinitutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Näitä vaikutuksia oli yleensä ensimmäisten kahdeksan hoitoviikon aikana ja ne johtivat usein hoidon lopettamiseen näillä potilailla. Suositellaan, että potilaille kerrotaan näiden vaikutusten mahdollisuudesta.

Itsemurhavaara

Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu potilailla, jotka saavat epilepsialääkkeitä eri käyttöaiheisiin. Epilepsialääkkeillä tehtyjä satunnaistettuja, plasebokontrolloituja tutkimuksia koskeva meta-analyysi osoitti myös itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen vaaran lisääntyneen jonkin verran.

Tämän riskin mekanismia ei tunneta ja olemassa oleva tieto ei sulje pois mahdollisuutta, että retigabiiniin liittyy tällainen lisääntynyt riski.

Sen vuoksi potilaita on seurattava itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen suhteen ja asianmukaista lääkitystä on harkittava. Potilaita (ja heidän hoitajiansa) on neuvottava hakemaan lääketieteellistä apua, jos ilmaantuu itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä.

Läkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Läkkäillä potilailla voi olla muista suurempi vaara saada keskushermosto-oireita, virtsaumpi ja eteisvärinää. Trobaltia on käytettävä varoen tälle potilasryhmälle ja suositellaan, että käytetään pienempiä aloitus- ja ylläpitoannoksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Vieroituskohtaukset

Trobalt on lopetettava vähitellen ”rebound”-kohtausten vaaran vähentämiseksi. Suositellaan, että Trobalt-annos pienennetään vähintään kolmen viikon aikana, ellei hoitoa ole lopetettava välittömästi turvallisuuskäyttökohtien vuoksi (ks. kohta 4.2).

Laboratoriokokeet

Retigabiinin on osoitettu vaikuttavan sekä seerumin että virtsan bilirubiinin määrittelyyn laboratorioskokein. Tämä voi johtaa virheellisiin kohonneisiin arvoihin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Muut epilepsialääkkeet

In vitro tiedot osoittivat, että yhteisvaikutusten mahdollisuus muiden epilepsialääkkeiden kanssa on pieni (ks. kohta 5.2). Lääkkeen yhteisvaikutuspotentiaalia arvioitiin analysoimalla kaikista kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa. Vaikka tätä ei voida pitää yhtä merkittävänä kuin erilliset kliiniset interaktiotutkimukset, tulokset tukevat *in vitro* -tutkimuksista saatua tietoa.

Näiden tietojen mukaan retigabiini ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi seuraavien epilepsialääkkeiden annosten jälkeisiin alimpiin plasmapitoisuuksiin:

- karbamatsepiini, klobatsaami, klonatsepaami, gabapentiini, lamotrigiini, levetirasetaami, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, pregabaliini, topiramaatti, alproaatti, tsonisamidi.

Lisäksi näiden tietojen mukaan seuraavat epilepsialääkkeet eivät vaikuttaneet kliinisesti merkitsevästi retigabiinin farmakokinetiikkaan:

- lamotrigiini, levetirasetaami, okskarbatsepiini, topiramaatti, valproaatti.

Analyysi ei myöskään osoittanut indusoivilla lääkkeillä (fenytoiini, karbamatsepiini ja fenobarbitaali) olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta retigabiinin puhdistumaan.

Pienemmistä faasi II tutkimuksista, joihin osallistui pieni joukko potilaita, saatu vakaata tilaa koskeva tieto osoitti kuitenkin että:

- fenytoiini voi pienentää retigabiinin systeemistä altistusta 35 %
- karbamatsepiini voi pienentää retigabiinin systeemistä altistusta 33 %.

Yhteisvaikutus digoksiinin kanssa

In vitro -tutkimuksen tiedot osoittivat, että retigabiinin N-asetyylimetaboliitti (NAMR) esti P-glykoproteiinin välittämää digoksiinin kuljetusta pitoisuusriippuvaisesti.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyn tutkimuksen perusteella retigabiinin terapeuttiset annokset (600-1200 mg vuorokaudessa) johtivat digoksiinin AUC:n vähäiseen (8-18 %) suurenemiseen suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen. Suureneminen ei näyttänyt olevan riippuvainen retigabiinin annoksesta eikä sitä pidetä kliinisesti merkittävänä. Merkittävää muutosta digoksiinin C_{max} :ssa ei ollut. Digoksiinin annostusta ei tarvitse muuttaa.

Yhteisvaikutus anestesia-aineiden kanssa

Trobalt voi pidentää joidenkin anestesia-aineiden vaikutuksen kestoja (esim. tiopentaalinatrium; ks. kohta 5.1).

Yhteisvaikutus alkoholin kanssa

Etanolin (1,0 g/kg) antaminen retigabiinin (200 mg) kanssa lisäsi näön hämärtymistä terveillä vapaaehtoisilla. Suositellaan, että potilaille kerrotaan Trobaltin ja alkoholin samanaikaisen käytön mahdollisista vaikutuksista näkökykyyn.

Ehkäisytabletit

Korkeintaan 750 mg/vrk retigabiiniannoksilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta ehkäisytablettien estrogeeni- (etinyyliestradioli) tai progestageeni- (noretindroni) komponenttien farmakokinetiikkaan. Lisäksi pienien annoksilla yhdistelmäehkäisytableteilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta retigabiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvät riskit

Asiantuntijoiden tulee antaa ohjeita hedelmällisessä iässä oleville naisille. Kun nainen suunnittelee raskautta, hänen epilepsialääketarpeensa tulee arvioida. Äkillistä epilepsialääkityksen lopettamista on vältettävä, koska se voisi johtaa epileptisiin kohtauksiin, joilla voi olla vakavia seuraamuksia naiselle ja syntymättömälle lapselle.

Sellaisten äitien lapsilla, jotka saavat epilepsialääkkeitä, on 2–3 kertaa suurempi riski saada synnynnäisiä epämuodostumia kuin lapsilla yleensä (epämuodostumien esiintyvyys yleensä on n. 3 %). Useimmin raportoituja epämuodostumia ovat huulihalkiot, sydämen epämuodostumat ja hermostoputken epämuodostumat. Usean eri epilepsialääkkeen yhdistelmään liittyy suurempi epämuodostumien vaara kuin monoterapiaan ja sen vuoksi on käytettävä monoterapiaa aina kun mahdollista.

Trobaltiin liittyvät riskit

Retigabiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet eivät ole riittäviä lisääntymistoksisten vaikutusten arvioimiseen koska näissä tutkimuksissa pitoisuudet plasmassa olivat pienempiä kuin ihmisillä käytettäessä suositeltuja annoksia (ks. kohta 5.3). Kehitystä seuraavassa tutkimuksessa rotilla, joiden emot saivat retigabiinia raskauden aikana, jälkeläisillä havaittiin viive kuuloon liittyvässä säpsähdysvasteessa (ks. kohta 5.3). Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Trobaltin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä raskaudenehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä erittykö retigabiini äidinmaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet retigabiinin ja/tai sen metaboliittien erittyvät rintamaitoon. Päätös siitä jatkaako vai lopettaako imettämisen vai jatkaako vai lopettaako Trobalt-hoidon on tehtävä ottaen huomioon imettämisestä koituva hyöty lapsella ja Trobalt-hoidosta koituva hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei havaittu retigabiinihoitoon liittyviä vaikutuksia hedelmällisyyteen. Näissä tutkimuksissa pitoisuudet plasmassa olivat kuitenkin pienempiä kuin ihmisillä käytettäessä suositeltuja annoksia (ks. kohta 5.3).

Retigabiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole selvitetty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin haittavaikutuksia kuten huimausta, uneliaisuutta, kahtenanäkemistä ja näön hämärtymistä, erityisesti annoksen nostojaksen aikana (ks. kohta 4.8). Suositellaan, että potilaille kerrotaan tällaisten haittavaikutusten mahdollisuudesta hoitoa aloitettaessa ja annoksia nostettaessa sekä että heitä kehoitetaan olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä koneita, kunnes heille on selvinnyt, miten Trobalt vaikuttaa heihin.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kolmesta satunnaistetusta, kaksoisokkoutetusta, plasebokontrolloidusta monikeskustutkimuksesta yhdistetyt turvallisuustiedot osoittivat, että haittavaikutukset olivat yleensä voimakkuudeltaan lieviä - kohtalaisia ja että niitä raportoitiin yleisimmin ensimmäisten kahdeksan hoitoviikona aikana. Seuraavat haittavaikutukset olivat selvästi annosriippuvaisia: heitehuimaus, väsymys, sekavuus, afasia, koordinaatiokyvyn poikkeavuus, vapina, tasapaino-ongelmat, muistihäiriöt, käynnin epävakaisuus, näön hämärtyminen ja ummetus.

Seuraavien haittavaikutusten raportointi johtaneen hoidon lopettamiseen yleisimmin: heitehuimaus, uneliaisuus, uupumus ja sekavuus.

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

hyvin yleinen: $\geq 1/10$
yleinen: $\geq 1/100, < 1/10$
melko harvinainen: $\geq 1/1000, < 1/100$
harvinainen: $\geq 1/10000, < 1/1000$
hyvin harvinainen: $< 1/10000$

Yleisyysryhmissä haittavaikutukset esitetään alenevan vakavuuden mukaan.

Kohde-elin	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		painonnousu lisääntynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		sekavuus psykoottiset häiriöt hallusinaatiot desorientaatio ahdistuneisuus	

Hermosto	heitehuimaus uneliaisuus	amnesia afasia koordinaatio- ongelmat vertigo parestesia tremor tasapaino-ongelmat muistihäiriöt dysfasia dysartria tarkkaavaisuushäiriö käynnin epävakaisuus myoklonia	hypokinesia
Silmät	Silmän kudoksissa, verkkokalvo mukaan lukien, on huomattu pigmenttimuutoksia (värimuutoksia) usean vuoden hoidon jälkeen. Joihinkin raportteihin on liittynyt näön heikkemistä.	kahtena näkeminen näön hämärtyminen hankinnainen vitelliforminen makulopatia	
Ruoansulatuselimistö		pahoinvointi ummetus happovaivat suun kuivuminen	nielemishäiriöt
Maksa ja sappi		maksa-arvojen nousu	
Iho ja ihonalainen kudos	Kynsien, huulten ja/tai ihon siniharmaita värimuutoksia on myös havaittu yleensä korkeammilla annoksilla ja usean vuoden hoidon jälkeen.		ihottuma liikahikoilu
Munuaiset ja virtsatiet		virtsaamisongelmat virtsaamisen hitaus hematuria kromaturia	virtsaumpi munuaiskivet
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	väsymys	voimattomuus huonovointisuus perifeerinen turvotus	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Eri tutkimuksista yhdistetyissä turvallisuustiedoissa virtsaamiseen liittyviä häiriöitä, mukaan lukien virtsaumpi, raportoitiin 5 %:lla retigabiinihoitoa saaneista potilaista. Suurin osa tapauksista sattui kahdeksan ensimmäisen hoitoviikon aikana. Selvää annosriippuvaisuutta ei havaittu.

Yhdistetyissä turvallisuustiedoissa retigabiinia saaneilla potilailla raportoitiin sekavuutta 9 %:lla potilaista, hallusinaatioita 2 %:lla ja psykoottisia häiriöitä 1 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4). Suurin osa tapauksista sattui kahdeksan ensimmäisen hoitoviikon aikana. Annosriippuvaisuutta nähtiin vain sekavuuden kohdalla.

Kliinisten tutkimusten haittavaikutustiedot osoittivat tutkittavien kynsien, huulien, ihon ja/tai limakalvojen värimuutosten tapahtuma-asteen olevan 3,6 % per potilasvuosi. Tapahtuman kumulatiivinen ilmaantuvuus yhden vuoden altistumisen jälkeen on noin 1%. Vastaava ilmaantuvuus kahden vuoden jälkeen on 1,8 %, kolmen vuoden jälkeen 4,4 %, neljän vuoden jälkeen 10,2 % ja viiden vuoden jälkeen 16,7 %.

Noin 30-40 %:lla kliinisten tutkimusten tutkittavista, joita hoidettiin retigabiinilla ja joille tehtiin ihoseulonta ja/tai oftalmologinen tutkimus, oli löydöksiä kynsien, huulien, ihon ja/tai limakalvojen värimuutoksista, tai ei-retinaalisia silmän pigmenttimuutoksia. Noin 15-30 %:lla kliinisten tutkimusten tutkittavista, joita hoidettiin retigabiinilla ja joille tehtiin oftalmologinen tutkimus, oli verkkokalvon pigmenttimuutoksia. Lisäksi sekä kliinisissä tutkimuksissa että spontaaneissa ilmoituksissa on havaittu hankinnaisen vitelliformisen makulopatian tapauksia.

Iäkkäitä potilaita koskevat tiedot osoittavat, että he voivat olla alttiimpia tietyille keskushermostovaikutuksille, mukaan lukien uneliaisuus, amnesia, koordinaatio-ongelmat, vertigo, tremor, tasapaino-ongelmat, muistihäiriöt ja käynnin epävakaisuus.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Retigabiinin yliannostuksesta on vain vähän kokemusta.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin yli 2500 mg/vrk yliannostuksia. Niiden haittavaikutusten lisäksi, joita on terapeuttisilla annoksilla, yliannostuksen oireita ovat agitaatio, aggressiivinen käyttäytyminen ja ärtyneisyys. Yliannostuksesta ei raportoitu jälkiseurauksia.

Vapaaehtoistutkimuksessa kahdella hengellä raportoitiin sydämen rytmihäiriöitä (sydämen pysähtyminen tai kammiotakykardia) kolmen tunnin sisällä yksittäisen 900 mg retigabiiniannoksen jälkeen. Rytmihäiriöt menivät ohi itsestään ja molemmat vapaaehtoiset toipuivat ilman jälkiseurauksia.

Hoito

Yliannostustapauksissa suositellaan, että potilaalle annetaan asianmukaista tukihoitoa kliinisen tilan mukaan, mukaan lukien EKG-seuranta. Muun hoidon tulee olla kansallisen myrkytyskeskuksen ohjeiden mukaista (siellä, missä sellainen on).

Hemodialyysin on osoitettu pienentävän retigabiinin ja NAMR:n pitoisuuksia plasmassa noin 50 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX21

Vaikutusmekanismi

Kaliumkanavat ovat yksi hermosolujen jänniteriippuvaisista ionikanavista ja ne ovat tärkeitä hermoston toiminnan aktiivisuuden kannalta. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että retigabiini toimii pääosin avaamalla hermosolujen kaliumkanavia (KCNQ2 [Kv7,2] ja KCNQ3 [Kv7,3]). Tämä tasaa hermosolun lepopotentiaalia ja kontrolloi neuronien sähköistä ärsyntyvyyttä estäen näin epilepsiatyyppisten aktiopotentiaalien purkautumista. KCNQ-kanavien mutaatioiden takana on useita ihmisen perinnöllisiä häiriöitä, mukaan lukien epilepsia (KCNQ2 ja 3). Mekanismi, jolla retigabiini vaikuttaa kaliumkanaviin, on hyvin dokumentoitu, mutta retigabiinin muita mahdollisia antiepileptisiä vaikutuksia on selvittettävä vielä perusteellisemmin.

Monissa kohtausmalleissa retigabiini nosti kouristuskynnystä, kun kohtaus provosoitiin maksimaalisella sähköshokilla, pentyyleenitetratsolilla, pikrotoksiinilla ja N-metyyli-D-aspartaatilla (NMDA). Retigabiinilla oli estävä vaikutus myös monissa kindling-malleissa eri vaiheissa. Lisäksi retigabiini esti tehokkaasti status epilepticus -kohtauksia jyräilyillä, joille oli aiheutettu epileptogeenisiä leesioita koboltilla sekä esti toonisia ojentajalääkkeitä kouristuksia geneettisesti alttiilla hiirillä. Näiden mallien merkitystä ihmisen epilepsian kannalta ei kuitenkaan tiedetä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Rotilla retigabiini pidentti tiopentaalinatriumilla aikaansaattua nukkumisaikaa noin 4 minuutista 53 minuuttiin, ja propofolilla aikaansaattua nukkumisaikaa noin 8 minuutista 12 minuuttiin. Sillä ei ollut vaikutusta halotaanilla tai metohexitaalinatriumilla aikaansaattuun nukkumisaikaan. Retigabiini voi pidentää joidenkin anestesia-aineiden anestesia-aikaa (esim. tiopentaalinatriumin).

Retigabiinilisälääkityksen kliininen teho paikallisalkuisissa epilepsia-kohtauksissa

Retigabiinin tehoa lisälääkityksenä paikallisalkuisissa kohtauksissa (jotka joko yleistyivät tai eivät) tutkittiin kolmessa satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1239 aikuispotilasta. Kaikilla tutkimukseen otetuilla tuli olla ollut kohtauksia, joita ei saatu riittävästi hallintaan 1–3:lla samanaikaisesti käytetyllä epilepsialäkkeellä. Yli 75 %:lla potilaista oli ≥ 2 samanaikaista epilepsialääkettä. Kaikkien tutkimusten potilailla oli ollut epilepsia keskimäärin 22 vuotta, alkutilanteen kohtaustiheys oli 8–12 28 vuorokaudessa. Potilaat satunnaistettiin joko plasebolle tai retigabiinille annoksella 600, 900 tai 1200 mg/vrk (ks. taulukko 1). Kahdeksan viikkoa kestäneen alkuseurantavaiheen aikana potilailla tuli olla ≥ 4 paikallisalkuista kohtaus 28 päivää kohti. Potilaat eivät voineet olla kohtauksettomia ≥ 21 vuorokautta. Ylläpitojakso oli 8 tai 12 viikkoa.

Ensisijaiset tehokkuutta mittaavat päätapahtumat olivat:

- 28 vuorokaudessa koettujen paikallisalkuisten kohtauksen määrän prosentuaalinen väheneminen lähtötilanteesta kaksoissokkoutettuun jaksoon mennessä (yhdistetty titraus- ja ylläpitojakso) kaikissa kolmessa tutkimuksessa
- niiden potilaiden osuus, jotka saivat vasteen (määritettynä niiden potilaiden prosenttiosuutena, jotka kokivat ≥ 50 % vähenemisen 28 vuorokauden aikana koettujen paikallisalkuisten kohtauksen kokonaismäärässä) lähtötilanteesta ylläpitovaiheeseen (vain tutkimukset 301 ja 302).

Retigabiini oli tehokas lisälääkkeenä kolmessa kliinisessä tutkimuksessa (Taulukko 1) aikuisilla, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Retigabiini oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plasebo

annoksella 600 mg/vrk (yhdessä tutkimuksessa), 900 mg/vrk (kahdessa tutkimuksessa) ja 1200 mg/vrk (kahdessa tutkimuksessa).

Näitä tutkimuksia ei ollut suunniteltu arvioimaan määrättyjä epilepsialääkeyhdistelmiä. Sen vuoksi retigabiinin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä sellaisten epilepsialääkkeiden kanssa, joita käytettiin kliinisissä tutkimuksissa harvemmin peruslääkkeinä, mm. levetirasetaami, ei ole osoitettu varmasti.

Taulukko 1. Yhteenveto paikallisalkuisten kohtausten vähenemisestä ja hoitovasteen saaneiden potilaiden osuuksista (%).

tutkimus (n = kaksoissokkoutetun vaiheen potilaiden määrä; n = ylläpitovaiheen potilaiden määrä)	plasebo	retigabiini		
		600 mg/vrk	900 mg/vrk	1200 mg/vrk
tutkimus 205 (n = 396; n = 303)				
paikallisalkuisten kohtausten (keskimääräinen) %-muutos	- 13 %	- 23 %	- 29 %*	- 35 %*
vastetta saaneiden osuus (toissijainen päätetapahtuma)	26 %	28 %	41 %	41 %*
tutkimus 301 (n = 305; n = 256)				
paikallisalkuisten kohtausten (keskimääräinen) %-muutos	- 18 %	~	~	- 44 %*
vastetta saaneiden osuus	23 %	~	~	56 %*
tutkimus 302 (n = 538; n = 471)				
paikallisalkuisten kohtausten (keskimääräinen) %-muutos	- 16 %	- 28 %	- 40 %*	~
vastetta saaneiden osuus	19 %	39 %	47 %*	~

*tilastollisesti merkitsevä, $p \leq 0.05$

~ annosta ei ole tutkittu

Näiden kolmen plasebokontrolloidun tutkimuksen avoimissa jatkotutkimuksissa teho säilyi vähintään 12 kuukauden seuranta-ajan (365 potilasta).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Trobalt-valmisteen käytöstä 0–2 vuoden ikäisille Lennox–Gastaut’n oireyhtymää sairastaville lapsille (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pidiatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Trobalt-valmisteen käytöstä 2–18-vuotiaille Lennox–Gastaut’n oireyhtymää sairastaville potilaille sekä tutkimuksista 0–18-vuotiaille potilailla, joilla on paikallisalkuisia kohtauksia (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pidiatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Retigabiini imeytyy nopeasti sekä yksittäisistä että toistuvista suun kautta otetuista annoksista. Keskimääräinen t_{max} -aika on yleensä 0,5–2 tuntia. Oraalisen retigabiinin absoluuttinen oraalinen hyötyosuus on noin 60 % verrattuna laskimonsäisäisesti annosteltuun retigabiiniin.

Retigabiinin antaminen rasvaisen aterian kanssa ei yleisesti ottaen aiheuttanut muutosta retigabiinin imeytymiseen, mutta ruoka pienensi $C_{\max}$ -arvon henkilöiden välistä vaihtelevuutta (23 %) verrattuna paastoarvoihin (41 %) ja nosti $C_{\max}$ -arvoja (38 %). Ruuan vaikutuksella $C_{\max}$ -arvoihin tavallisissa kliinisissä olosuhteissa ei odoteta olevan kliinistä merkitystä. Täten Trobalt voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Retigabiini sitoutuu noin 80 %:sesti plasman proteiineihin pitoisuustasoilla 0,1–2 mikrog/ml. Retigabiinin vakaan tilan jakautumistilavuus laskimonsisäisen annostelun jälkeen on 2–3 l/kg.

Biotransformaatio

Retigabiini metaboloituu ihmisissä suurelta osin. Merkittävä osa retigabiiniannoksesta muuttuu inaktiiviksi N-glukuronideiksi. Retigabiini metaboloituu myös N-asetyylimetaboliitiksi (NAMR), joka glukuronoituu edelleen. NAMR:llä on antiepileptistä vaikutusta, mutta eläinten kohtausmalleissa se ei ole yhtä tehokas kuin retigabiini.

Ei ole todisteita siitä, että sytokromi P450-entsyymi metaboloisi retigabiinia tai NAMR:ää hapettamalla maksassa. Sen vuoksi sytokromi P450-entsyymien estäjien tai indusoiden samanaikainen käyttö ei todennäköisesti vaikuta retigabiinin tai NAMR:n farmakokinetiikkaan.

In vitro -tutkimukset käyttäen ihmisen maksan mikrosomeja osoittivat, että retigabiinilla oli vain vähän tai ei lainkaan potentiaalia estää tärkeimpiä P450-isoentsyymejä (mm. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4/5). Lisäksi retigabiini ja NAMR eivät indusoineet CYP1A2:ta tai CYP3A4/5:tä ihmisen maksasoluissa. Sen vuoksi on epätodennäköistä, että retigabiini vaikuttaisi sytokromi P450-isoentsyymien substraattien farmakokinetiikkaan estämällä tai indusoimalla niitä.

Eliminaatio

Retigabiini eliminoiduu maksametabolian ja munuaiserytyksen yhdistelmällä. Virtsaista löytyy yhteensä noin 84 % annoksesta, josta osa on N-asetyylimetaboliittina (18 %) ja osa vaikuttavan aineen ja N-asetyylimetaboliitin N-glukuronideina (24 %) sekä osa vaikuttavana aineena sellaisenaan (36 %). Vain 14 % retigabiinista erittyy ulosteeseen. Retigabiinin puoliintumisaika on noin 6–10 tuntia. Retigabiinin täydellinen puhdistuma plasmasta laskimonsisäisen annostuksen jälkeen on yleensä 0,4–0,6 l/h/kg.

Lineaarisuus

Retigabiinin farmakokinetiikka on terveillä vapaaehtoisilla pääosin lineaarista yksittäisannosvälillä 25–600 mg ja epilepsiapotilailla 1200 mg vuorokausiannokseen saakka. Toistuvat annokset eivät aiheuta odottamatonta kumulaatiota.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Kerta-annostutkimuksessa retigabiinin AUC kasvoi noin 30 % vapaaehtoisilla, joilla oli lievä munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja noin 100 % vapaaehtoisilla, joilla oli kohtalaisesta vakavaan munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) verrattuna terveisiin vapaaehtoisiiin. Trobalt-annosta suositellaan muutettavaksi potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava munuaisten vajaatoiminta, mutta Trobalt-annosta ei suositella muutettavaksi potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Kerta-annostutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaisten toimintahäiriö, retigabiinin AUC kasvoi noin 100 % loppuvaiheen munuaisten toimintahäiriöpotilailla terveisiin vapaaehtoiisiin verrattuna.

Toisessa kerta-annostutkimuksessa potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta ja jotka saivat kroonisesti hemodialyysihoitoa (n=8), dialyysin aloittaminen noin 4 tuntia retigabiinikerta-annoksen (100 mg) ottamisen jälkeen aiheutti 52 % mediaanipienenemisen plasman retigabiinipitoisuudessa dialyysin aloittamisesta sen loppuun. Pitoisuus plasmassa pieneni prosentuaalisesti 34 - 64 %, paitsi yhdellä potilaalla, jolla pitoisuus pieneni 17 %.

Maksan vajaatoiminta

Vapaaehtoisilla tehdyssä kerta-annostutkimuksessa lievä maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-asteikko 5–6) ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi retigabiinin AUC-arvoihin. Retigabiinin AUC kasvoi noin 50 % vapaaehtoisilla, joilla oli kohtalainen maksan toimintahäiriö (Child–Pugh 7–9) ja noin 100 % vapaaehtoisilla, joilla oli vakava maksan toimintahäiriö (Child–Pugh > 9) verrattuna terveiden vapaaehtoisten arvoihin. Trobalt-annosta suositellaan muutettavaksi potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.2).

Paino

Retigabiinia saaneita koskevassa farmakokineettisessä analyysissä havaittiin, että retigabiinin puhdistuma oli nopeampaa henkilöillä, joilla oli suurempi kehon pinta-ala. Tätä ei katsota kuitenkaan olevan kliinistä merkitystä ja koska retigabiiniannos titrataan potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan, annoksia ei ole tarpeen muuttaa painon mukaan.

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Kerta-annostutkimuksessa retigabiini eliminoitui hitaammin iäkkäistä terveistä vapaaehtoisista (66–82-vuotiaista) kuin nuoremmista terveistä vapaaehtoisista. Heillä AUC oli suurempi (noin 40–50 %) ja puoliintumisaika oli pitempi (30 %) (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Kerta-annostutkimuksen tulokset osoittivat, että nuorilla aikuisilla vapaaehtoisilla retigabiinin C_{max} oli naisilla noin 65 % korkeampi kuin miehillä. Iäkkäillä vapaaehtoisilla (66–82-vuotiailla) retigabiinin C_{max} oli noin 75 % korkeampi naisilla kuin miehillä. Kun C_{max} -arvot normalisoitiin painon suhteen, ne olivat noin 30 % korkeampia nuorilla naisilla kuin miehillä ja 40 % korkeampia iäkkäillä naisilla kuin miehillä. Painon vaikutuksesta normalisoiduissa puhdistuma-arvoissa ei kuitenkaan ollut sukupuolten välisiä eroja ja koska retigabiiniannos titrataan potilaan yksilöllisen vasteen ja siedettävyyden mukaan, annoksia ei ole tarpeen muuttaa sukupuolen mukaan.

Etninen tausta

Useiden terveillä vapaaehtoisilla tehtyjen tutkimusten *post hoc* -analyysi osoitti, että retigabiinin puhdistuma oli terveillä mustilla vapaaehtoisilla 20 % hitaampaa kuin terveillä vapaaehtoisilla valkoihoisilla. Tätä ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkitseväenä eikä Trobalt-annosta ole sen vuoksi tarpeen muuttaa.

Pediatriset potilaat

Retigabiinin farmakokineetiikkaa alle 12-vuotiailla lapsilla ei ole tutkittu.

Avoin, monen annoksen farmakokineettinen turvallisuus- ja siedettävyydestutkimus viidellä tutkittavalla, jotka olivat 12–17-vuotiaita ja joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia, osoitti, että retigabiinin farmakokineetiikka nuorilla on yhdenmukaista aikuisten retigabiinin farmakokineetiikan kanssa. Retigabiinin tehoa ja turvallisuutta ei kuitenkaan ole osoitettu nuorilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien altistusten toksisuustutkimuksissa retigabiinin korostuneet farmakologiset vaikutukset (mukaan lukien ataksia, hypokinesia ja vapina) rajoittivat maksimiannosten käyttöä. Millään tutkitulla vaikutustasolla eläinten altistus ei ollut alempi kuin ihmisten altistukset kliinisillä annoksilla.

Sappirakon laajentumista havaittiin koirilla tehdyissä tutkimuksissa, mutta kolestaasista tai muista sappirakon toimimattomuudesta kertovia merkkejä ei havaittu. Sappinesteen ejektiomäärät eivät muuttuneet. Sappirakon laajentuminen koirilla puristi maksaa paikallisesti. Sappirakon toimintahäiriöistä ei nähty klinisiä merkkejä.

Ei-kliiniset tiedot genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuus

Retigabiinilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen tai yleiseen lisääntymiskykyyn.

Rotilla retigabiini ja/tai sen metaboliitit läpäisivät istukan ja saivat sikiöillä aikaan kudospitoisuuksia, jotka olivat samanlaisia kuin emillä.

Kantaville eläimille organogeneesin aikana annetun retigabiinin ei ole osoitettu olevan teratogeenista. Rottien peri- ja post-nataalivaiheen kehitystä seuranneessa tutkimuksessa raskauden aikana annettuun retigabiiniin liittyi lisääntynyttä perinataalikuolleisuutta. Lisäksi kuulosäpsähtösvasteen kehittyminen viivästyi. Nämä löydökset olivat selviä altistustasoilla, jotka olivat alempia kuin kliinisesti suositelluilla annoksilla saavutetut altistukset ja niihin liittyi toksisuutta emillä (mm. ataksiaa, hypokinesiaa, vapinaa ja painon nousun vähenemistä). Emätoksisuus esti suurempien annosten käytön ja johtopäätösten tekemisen ihmisten turvallisuusmarginaalien suhteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

kroskarmellosoinatrium
hypromelloosi
magnesiumstearaatti
mikrokiteinen selluloosa

Kalvopäällyys

300 mg tabletit:
polyvinyylialkoholi
titaanidioksidi (E171)
talkki (E553b)
indigokarmiinalumiini (E132)
keltainen rautaoksidi (E172)
lesitiini (soija)
ksantaanikumi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

300 mg tabletit:

Läpinäkymätön PVC-PVDC-alumiiniläpipainolevy. Pakkauksessa on 84 kalvopäällysteistä tablettia.

Kerrannaispakkaus 168 (2 x 84) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoGroup Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.03.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.03.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.01.2016

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trobalt 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg retigabiinia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Liila, pitkänomainen kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan 8,1 mm x 18 mm ja toisella puolella merkintä "RTG400".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Trobalt on tarkoitettu lisälääkkeeksi sekä yleistyvien että ei-yleistyvien paikallisalkuisten kohtausten hoitoon yli 18-vuotiailla vaikeahoitoista epilepsiaa sairastavilla epilepsiapotilailla tapauksissa, joissa muut yhdistelmät muiden lääkevalmisteiden kanssa ovat osoittautuneet riittämättömiksi tai potilas ei ole sietänyt niitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Trobalt-annos on titrattava potilaan yksilöllisen vasteen mukaan jotta tehon ja siedettävyyden välinen suhde olisi optimaalinen.

Suurin aloitusannos on 300 mg vuorokaudessa (100 mg kolmesti vuorokaudessa). Tämän jälkeen vuorokautista annosta nostetaan enintään 150 mg:lla viikossa, potilaan yksilöllisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Tehokkaan ylläpitoannoksen odotetaan olevan 600 – 1200 mg/vrk.

Korkein ylläpitoannos on 1200 mg/vrk. Tätä suurempien annosten turvallisuutta ja tehoa ei ole selvitetty.

Jos potilailta jää yksi tai useampia annoksia väliin, suositellaan, että he ottavat yhden annoksen heti, kun muistavat.

Unohdetun annoksen ottamisen jälkeen on kuluttava vähintään kolme tuntia ennen seuraavan annoksen ottamista. Tämän jälkeen noudatetaan tavallista annostusta.

Kun Trobalt-hoito lopetetaan, annosta on pienennettävä vähitellen vähintään kolmen viikon kuluessa (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Retigabiinin tehosta ja turvallisuudesta yli 65-vuotiailla potilailla on vain vähän tietoa. Suositellaan, että Trobaltin sekä aloitus- että ylläpitoannoksia pienennetään iäkkäille potilaille. Aloitusvaiheessa

kokonaisvuorokausiannos on 150 mg vuorokaudessa. Titrausvaiheessa kokonaisvuorokausiannosta nostetaan enintään 150 mg viikossa potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan. Yli 900 mg/vrk annoksia ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Retigabiini ja sen metaboliitit eliminoituvat pääosin erittymällä munuaisten kautta.

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min; ks. kohta 5.2).

Trobaltin sekä aloitus- että ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla suositellaan potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min; ks. kohta 5.2). Vuorokautinen aloitusannos on 150 mg ja suositellaan, että annoksen nostamisaikana vuorokautista annosta nostetaan 50 mg viikossa enintään kokonaisannokseen 600 mg/vrk.

Hemodialyysihoitoa saavien potilaiden, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, tulee ottaa dialyysipäivinä kolme lääkettä tavalliseen tapaan. Lisäksi suositellaan yksittäistä lisäännosta välittömästi hemodialyysin jälkeen. Vielä yhtä lisäännosta voi harkita otettavaksi seuraavan dialyysikerran alussa, jos dialyysin loppuvaiheessa ilmenee epileptisiä kohtauksia.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-asteikolla 5–6; ks. kohta 5.2).

Trobaltin sekä aloitus- että ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla suositellaan potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-asteikolla ≥ 7 ; ks. kohta 5.2). Vuorokautinen aloitusannos on 150 mg ja suositellaan, että annoksen nostamisaikana vuorokautista annosta nostetaan 50 mg viikossa enintään kokonaisannokseen 600 mg/vrk.

Pediatriset potilaat

Retigabiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu (ks. kohta 5.2). Tällä hetkellä saatavilla oleva farmakokineettinen tieto on esitetty kohdassa 5.2, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Trobalt otetaan suun kautta. Tabletit otetaan kolmena annoksena vuorokaudessa. Tabletit tulee niellä kokonaisina, niitä ei saa purra, murskata tai jakaa.

Trobalt voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmäoireet

Retigabiinilla tehdyissä pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu silmän kudoksien, mukaan lukien verkkokalvon, pigmenttimuutoksia (värimuutoksia) joskus, mutta ei aina, yhdessä ihon, huulten tai kynsien pigmenttimuutosten kanssa (ks. alla oleva kappale ja kohta 4.8). Verkkokalvon pigmentaation palautumista on raportoitu joillakin tutkittavilla retigabiinin käytön

lopettamisen jälkeen. Näiden löydösten pitkäaikaista ennustetta ei toistaiseksi tunneta, mutta joihinkin raportteihin on liittynyt näön heikkenemistä.

Lisäksi on todettu makulaarisen poikkeavuuden tiettyä muotoa vitelliformisen makulopatian piirtein (ks. kohta 4.8), useimmiten valokerroskuvauksella (OCT) diagnosoituna. Vitelliformisen makulopatian etenemisnopeus ja vaikutus verkkokalvon ja makulan toimintaan sekä näkökykyyn on epäselvä. Näkökyvyn poikkeavuuksia (näkökentän kaventuminen, verkkokalvon keskiosan herkkyyden menetys ja näöntarkkuuden heikkeneminen) on raportoitu.

Kaikille potilaille on tehtävä hoitoa aloitettaessa ja vähintään kuuden kuukauden välein perusteelliset oftalmologiset tutkimukset mukaan lukien näöntarkkuuden tutkimus, rakovalolamppututkimus, silmänpohjan valokuvaus laajennetun mustuaisaukon kautta ja makulaarinen valokerroskuvaus. Jos todetaan verkkokalvon pigmenttimuutoksia, vitelliformista makulopatiaa tai näkökyvyn muutoksia, Trobalt-hoitoa voidaan jatkaa vain hyöty-riskisuhteen tarkan uudelleenarvioinnin jälkeen. Jos hoitoa jatketaan, potilasta tulisi seurata tarkasti.

Iho-oireet

Retigabiinilla tehdyissä pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu ihon, huulten tai kynsien pigmenttimuutoksia (värimuutoksia) joskus, mutta ei aina, yhdessä silmän kudosten pigmenttimuutosten kanssa (ks. ylläoleva kappale ja kohta 4.8). Trobalt-hoitoa tulee jatkaa vain hyöty-riskisuhteen tarkan uudelleenarvioinnin jälkeen potilailla, joille kehittyy näitä muutoksia.

Virtsaumpi

Virtsaumpea, vaikeutunutta virtsaamista ja virtsaamisen hidastumista on raportoitu kontrolloiduissa kliinisissä retigabiinitutkimuksissa, yleensä ensimmäisten kahdeksan hoitoviikon aikana (ks. kohta 4.8). Trobaltia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaara saada virtsaumpi ja suositellaan, että potilaille kerrotaan näiden vaikutusten mahdollisuudesta.

QT-ajan pidentyminen

Terveillä henkilöillä tehty sydämen johtotajärjestelmää koskeva tutkimus osoitti, että retigabiini titrattuna tasolle 1200 mg/vrk sai aikaan QT-ajan pidentymisen. Yksilöllinen korjattu QT-aika (QTcI) pidentyi keskimäärin enintään 6,7 ms (yksisuuntaisen 95 % luottamusvälin yläraja 12,6 ms) kolmen tunnin sisällä annostelusta. On noudatettava varovaisuutta, kun Trobaltia määrätään sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa ja potilaille, joilla tiedetään olevan pitkä QT-aika, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kammiohypertrofia, hypokalemia tai hypomagnesemia sekä aloitettaessa hoito vähintään 65-vuotiailla potilailla.

Suosittellaan, että niille potilaille tehdään EKG-tutkimus ennen Trobalt-hoidon aloittamista ja että niille potilaille, joiden korjattu QT-aika on > 440 ms alkumittauksessa, tehdään EKG-tutkimus, kun ylläpitoannos on saavutettu.

Psyykkiset häiriöt

Sekavuutta, psykoottisia häiriöitä ja hallusinaatioita raportoitiin kontrolloiduissa kliinisissä retigabiinitutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Näitä vaikutuksia oli yleensä ensimmäisten kahdeksan hoitoviikon aikana ja ne johtivat usein hoidon lopettamiseen näillä potilailla. Suositellaan, että potilaille kerrotaan näiden vaikutusten mahdollisuudesta.

Itsemurhavaara

Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu potilailla, jotka saavat epilepsialääkkeitä eri käyttöaiheisiin. Epilepsialääkkeillä tehtyjä satunnaistettuja, plasebokontrolloituja tutkimuksia koskeva meta-analyysi osoitti myös itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen vaaran lisääntyneen jonkin verran.

Tämän riskin mekanismia ei tunneta ja olemassa oleva tieto ei sulje pois mahdollisuutta, että retigabiiniin liittyy tällainen lisääntynyt riski.

Sen vuoksi potilaita on seurattava itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen suhteen ja asianmukaista lääkitystä on harkittava. Potilaita (ja heidän hoitajiansa) on neuvottava hakemaan lääketieteellistä apua, jos ilmaantuu itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä.

Läkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Läkkäillä potilailla voi olla muista suurempi vaara saada keskushermosto-oireita, virtsaumpi ja eteisvärinää. Trobaltia on käytettävä varoen tälle potilasryhmälle ja suositellaan, että käytetään pienempiä aloitus- ja ylläpitoannoksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Vieroituskohtaukset

Trobalt on lopetettava vähitellen ”rebound”-kohtausten vaaran vähentämiseksi. Suositellaan, että Trobalt-annos pienennetään vähintään kolmen viikon aikana, ellei hoitoa ole lopetettava välittömästi turvallisuuskäyttökohtien vuoksi (ks. kohta 4.2).

Laboratoriokokeet

Retigabiinin on osoitettu vaikuttavan sekä seerumin että virtsan bilirubiinin määrittelyyn laboratoriokokein. Tämä voi johtaa virheellisiin kohonneisiin arvoihin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Muut epilepsialääkkeet

In vitro -tiedot osoittivat, että yhteisvaikutusten mahdollisuus muiden epilepsialääkkeiden kanssa on pieni (ks. kohta 5.2). Lääkkeen yhteisvaikutuspotentiaalia arvioitiin analysoimalla kaikista kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa. Vaikka tätä ei voida pitää yhtä merkittävänä kuin erilliset kliiniset interaktiotutkimukset, tulokset tukevat *in vitro* -tutkimuksista saatua tietoa.

Näiden tietojen mukaan retigabiini ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi seuraavien epilepsialääkkeiden annosten jälkeisiin alimpiin plasmapitoisuuksiin:

- karbamatsepiini, klobatsaami, klonatsepaami, gabapentiini, lamotrigiini, levetirasetaami, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, pregabaliini, topiramaatti, valproaatti, tsonisamidi.

Lisäksi näiden tietojen mukaan seuraavat epilepsialääkkeet eivät vaikuttaneet kliinisesti merkitsevästi retigabiinin farmakokinetiikkaan:

- lamotrigiini, levetirasetaami, okskarbatsepiini, topiramaatti, valproaatti.

Analyysi ei myöskään osoittanut indusoivilla lääkkeillä (fenytoiini, karbamatsepiini ja fenobarbitaali) olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta retigabiinin puhdistumaan.

Pienemmistä faasi II tutkimuksista, joihin osallistui pieni joukko potilaita, saatu vakaata tilaa koskeva tieto osoitti kuitenkin että:

- fenytoiini voi pienentää retigabiinin systeemistä altistusta 35 %
- karbamatsepiini voi pienentää retigabiinin systeemistä altistusta 33 %.

Yhteisvaikutus digoksiinin kanssa

In vitro -tutkimuksen tiedot osoittivat, että retigabiinin N-asetyylimetaboliitti (NAMR) esti P-glykoproteiinin välittämää digoksiinin kuljetusta pitoisuusriippuvaisesti.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyn tutkimuksen perusteella retigabiinin terapeuttiset annokset (600-1200 mg vuorokaudessa) johtivat digoksiinin AUC:n vähäiseen (8-18 %) suurenemiseen suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen. Suureneminen ei näyttänyt olevan riippuvainen retigabiinin annoksesta eikä sitä pidetä kliinisesti merkittävänä. Merkittävää muutosta digoksiinin C_{max} :ssa ei ollut. Digoksiinin annostusta ei tarvitse muuttaa.

Yhteisvaikutus anestesia-aineiden kanssa

Trobalt voi pidentää joidenkin anestesia-aineiden vaikutuksen kestoja (esim. tiopentaalinatrium; ks. kohta 5.1).

Yhteisvaikutus alkoholin kanssa

Etanolin (1,0 g/kg) antaminen retigabiinin (200 mg) kanssa lisäsi näön hämärtymistä terveillä vapaaehtoisilla. Suositellaan, että potilaille kerrotaan Trobaltin ja alkoholin samanaikaisen käytön mahdollisista vaikutuksista näkökykyyn.

Ehkäisytabletit

Korkeintaan 750 mg/vrk retigabiiniannoksilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta ehkäisytablettien estrogeeni- (etinyyliestradioli) tai progestageeni- (noretindroni) komponenttien farmakokinetiikkaan. Lisäksi pieniannoksilla yhdistelmäehkäisytableteilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta retigabiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvät riskit

Asiantuntijoiden tulee antaa ohjeita hedelmällisessä iässä oleville naisille. Kun nainen suunnittelee raskautta, hänen epilepsialääketarpeensa tulee arvioida. Äkillistä epilepsialääkityksen lopettamista on vältettävä, koska se voisi johtaa epileptisiin kohtauksiin, joilla voi olla vakavia seuraamuksia naiselle ja syntymättömälle lapselle.

Sellaisten äitien lapsilla, jotka saavat epilepsialääkkeitä, on 2–3 kertaa suurempi riski saada synnynnäisiä epämuodostumia kuin lapsilla yleensä (epämuodostumien esiintyvyys yleensä on n. 3 %). Useimmin raportoituja epämuodostumia ovat huulihalkiot, sydämen epämuodostumat ja hermostoputken epämuodostumat. Usean eri epilepsialääkkeen yhdistelmään liittyy suurempi epämuodostumien vaara kuin monoterapiaan ja sen vuoksi on käytettävä monoterapiaa aina kun mahdollista.

Trobaltiin liittyvät riskit

Retigabiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet eivät ole riittäviä lisääntymistoksisten vaikutusten arvioimiseen koska näissä tutkimuksissa pitoisuudet plasmassa olivat pienempiä kuin ihmisillä käytettäessä suositeltuja annoksia (ks. kohta 5.3). Kehitystä seuraavassa tutkimuksessa rotilla, joiden emot saivat retigabiinia raskauden aikana, jälkeläisillä havaittiin viive kuuloon liittyvässä säpsähdysvasteessa (ks. kohta 5.3). Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Trobaltin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä raskauden ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä erittykö retigabiini äidinmaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet retigabiinin ja/tai sen metaboliittien erittyvät rintamaitoon. Päätös siitä jatkaako vai lopettaako imettämisen vai jatkaako vai lopettaako Trobalt-hoidon on tehtävä ottaen huomioon imettämisestä koituva hyöty lapsella ja Trobalt-hoidosta koituva hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei havaittu retigabiinihoitoon liittyviä vaikutuksia hedelmällisyyteen. Näissä tutkimuksissa pitoisuudet plasmassa olivat kuitenkin pienempiä kuin ihmisillä käytettäessä suositeltuja annoksia (ks. kohta 5.3).

Retigabiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole selvitetty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin haittavaikutuksia kuten huimausta, uneliaisuutta, kahtenanäkemistä ja näön hämärtymistä, erityisesti annoksen nostojakson aikana (ks. kohta 4.8). Suositellaan, että potilaille kerrotaan tällaisten haittavaikutusten mahdollisuudesta hoitoa aloitettaessa ja annoksia nostettaessa sekä että heitä kehoitetaan olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä koneita, kunnes heille on selvinnyt, miten Trobalt vaikuttaa heihin.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kolmesta satunnaistetusta, kaksoisokkoutetusta, plasebokontrolloidusta monikeskustutkimuksesta yhdistetyt turvallisuustiedot osoittivat, että haittavaikutukset olivat yleensä voimakkuudeltaan lieviä - kohtalaisia ja että niitä raportoitiin yleisimmin ensimmäisten kahdeksan hoitoviikona aikana. Seuraavat haittavaikutukset olivat selvästi annosriippuvaisia: heitehuimaus, väsymys, sekavuus, afasia, koordinaatiokyvyn poikkeavuus, vapina, tasapaino-ongelmat, muistihäiriöt, käynnin epävakaisuus, näön hämärtyminen ja ummetus.

Seuraavien haittavaikutusten raportoitiin johtaneen hoidon lopettamiseen yleisimmin: heitehuimaus, uneliaisuus, uupumus ja sekavuus.

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

hyvin yleinen: $\geq 1/10$
yleinen: $\geq 1/100, < 1/10$
melko harvinainen: $\geq 1/1000, < 1/100$
harvinainen: $\geq 1/10000, < 1/1000$
hyvin harvinainen: $< 1/10000$

Yleisyysryhmissä haittavaikutukset esitetään alenevan vakavuuden mukaan.

Kohde-elin	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		painonnousu lisääntynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		sekavuus psykoottiset häiriöt hallusinaatiot desorientaatio ahdistuneisuus	

Hermosto	heitehuimaus uneliaisuus	amnesia afasia koordinaatio- ongelmat vertigo parestesia tremor tasapaino-ongelmat muistihäiriöt dysfasia dysartria tarkkaavaisuushäiriö käynnin epävakaisuus myoklonia	hypokinesia
Silmät	Silmän kudoksissa, verkkokalvo mukaan lukien, on huomattu pigmenttimuutoksia (värimuutoksia) usean vuoden hoidon jälkeen. Joihinkin raportteihin on liittynyt näön heikkemistä.	kahtena näkeminen näön hämärtyminen hankinnainen vitelliforminen makulopatia	
Ruoansulatuselimistö		pahoinvointi ummetus happovaivat suun kuivuminen	nielemishäiriöt
Maksa ja sappi		maksa-arvojen nousu	
Iho ja ihonalainen kudos	Kynsien, huulten ja/tai ihon siniharmaita värimuutoksia on myös havaittu yleensä korkeammilla annoksilla ja usean vuoden hoidon jälkeen.		ihottuma liikahikoilu
Munuaiset ja virtsatiet		virtsaamisongelmat virtsaamisen hitaus hematuria kromaturia	virtsaumpi munuaiskivet
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	väsymys	voimattomuus huonovointisuus perifeerinen turvotus	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Eri tutkimuksista yhdistetyissä turvallisuustiedoissa virtsaamiseen liittyviä häiriöitä, mukaan lukien virtsaumpi, raportoitiin 5 %:lla retigabiinihoitoa saaneista potilaista. Suurin osa tapauksista sattui kahdeksan ensimmäisen hoitoviikon aikana. Selvää annosriippuvaisuutta ei havaittu.

Yhdistetyissä turvallisuustiedoissa retigabiinia saaneilla potilailla raportoitiin sekavuutta 9 %:lla potilaista, hallusinaatioita 2 %:lla ja psykoottisia häiriöitä 1 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4). Suurin osa tapauksista sattui kahdeksan ensimmäisen hoitoviikon aikana. Annosriippuvaisuutta nähtiin vain sekavuuden kohdalla.

Kliinisten tutkimusten haittavaikutustiedot osoittivat tutkittavien kynsien, huulien, ihon ja/tai limakalvojen värimuutosten tapahtuma-asteen olevan 3,6 % per potilasvuosi. Tapahtuman kumulatiivinen ilmaantuvuus yhden vuoden altistumisen jälkeen on noin 1%. Vastaava ilmaantuvuus kahden vuoden jälkeen on 1,8 %, kolmen vuoden jälkeen 4,4 %, neljän vuoden jälkeen 10,2 % ja viiden vuoden jälkeen 16,7 %.

Noin 30-40 %:lla kliinisten tutkimusten tutkittavista, joita hoidettiin retigabiinilla ja joille tehtiin ihoseulonta ja/tai oftalmologinen tutkimus, oli löydöksiä kynsien, huulien, ihon ja/tai limakalvojen värimuutoksista, tai ei-retinaalisia silmän pigmenttimuutoksia. Noin 15-30 %:lla kliinisten tutkimusten tutkittavista, joita hoidettiin retigabiinilla ja joille tehtiin oftalmologinen tutkimus, oli verkkokalvon pigmenttimuutoksia. Lisäksi sekä kliinisissä tutkimuksissa että spontaaneissa ilmoituksissa on havaittu hankinnaisen vitelliformisen makulopatian tapauksia.

Iäkkäitä potilaita koskevat tiedot osoittavat, että he voivat olla alttiimpia tietyille keskushermostovaikutuksille, mukaan lukien uneliaisuus, amnesia, koordinaatio-ongelmat, vertigo, tremor, tasapaino-ongelmat, muistihäiriöt ja käynnin epävakaisuus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Retigabiinin yliannostuksesta on vain vähän kokemusta.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin yli 2500 mg/vrk yliannostuksia. Niiden haittavaikutusten lisäksi, joita on terapeuttisilla annoksilla, yliannostuksen oireita ovat agitaatio, aggressiivinen käyttäytyminen ja ärtyneisyys. Yliannostuksesta ei raportoitu jälkiseurauksia.

Vapaaehtoistutkimuksessa kahdella hengellä raportoitiin sydämen rytmihäiriöitä (sydämen pysähtyminen tai kammiotakykardia) kolmen tunnin sisällä yksittäisen 900 mg retigabiiniannoksen jälkeen. Rytmihäiriöt menivät ohi itsestään ja molemmat vapaaehtoiset toipuivat ilman jälkiseurauksia.

Hoito

Yliannostustapauksissa suositellaan, että potilaalle annetaan asianmukaista tukihoitoa kliinisen tilan mukaan, mukaan lukien EKG-seuranta. Muun hoidon tulee olla kansallisen myrkytyskeskuksen ohjeiden mukaista (siellä, missä sellainen on).

Hemodialyysin on osoitettu pienentävän retigabiinin ja NAMR:n pitoisuuksia plasmassa noin 50 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX21

Vaikutusmekanismi

Kaliumkanavat ovat yksi hermosolujen jänniteriippuvaisista ionikanavista ja ne ovat tärkeitä hermoston toiminnan aktiivisuuden kannalta. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että retigabiini toimii pääosin avaamalla hermosolujen kaliumkanavia (KCNQ2 [Kv7,2] ja KCNQ3 [Kv7,3]). Tämä tasaa hermosolun lepopotentiaalia ja kontrolloi neuronien sähköistä ärsyntyvyyttä estäen näin epilepsiatyyppisten aktiopotentiaalien purkautumista. KCNQ-kanavien mutaatioiden takana on useita ihmisen perinnöllisiä häiriöitä, mukaan lukien epilepsia (KCNQ2 ja 3). Mekanismi, jolla retigabiini vaikuttaa kaliumkanaviin, on hyvin dokumentoitu, mutta retigabiinin muita mahdollisia antiepileptisiä vaikutuksia on selvittettävä vielä perusteellisemmin.

Monissa kohtausmalleissa retigabiini nosti kouristuskynnystä, kun kohtaus provosoitiin maksimaalisella sähköshokilla, pentyyleenitetratsolilla, pikrotoksiinilla ja N-metyyli-D-aspartaattilla (NMDA). Retigabiinilla oli estävä vaikutus myös monissa kindling-malleissa eri vaiheissa. Lisäksi retigabiini esti tehokkaasti status epilepticus -kohtauksia jyräilyillä, joille oli aiheutettu epileptogeenisiä leesioita koboltilla sekä esti toonisia ojentajalääkkeitä kouristuksia geneettisesti alttiilla hiirillä. Näiden mallien merkitystä ihmisen epilepsian kannalta ei kuitenkaan tiedetä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Rotilla retigabiini pidentti tiopentaalinatriumilla aikaansaattua nukkumisaikaa noin 4 minuutista 53 minuuttiin, ja propofolilla aikaansaattua nukkumisaikaa noin 8 minuutista 12 minuuttiin. Sillä ei ollut vaikutusta halotaanilla tai metohexitaalinatriumilla aikaansaattuun nukkumisaikaan. Retigabiini voi pidentää joidenkin anestesia-aineiden anestesia-aikaa (esim. tiopentaalinatriumin).

Retigabiinilisälääkityksen kliininen teho paikallisalkuisissa epilepsiakohtauksissa

Retigabiinin tehoa lisälääkityksenä paikallisalkuisissa kohtauksissa (jotka joko yleistyivät tai eivät) tutkittiin kolmessa satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1239 aikuispotilasta. Kaikilla tutkimukseen otetuilla tuli olla ollut kohtauksia, joita ei saatu riittävästi hallintaan 1–3:lla samanaikaisesti käytetyllä epilepsialäkkeellä. Yli 75 %:lla potilaista oli ≥ 2 samanaikaista epilepsialääkettä. Kaikkien tutkimusten potilailla oli ollut epilepsia keskimäärin 22 vuotta, alkutilanteen kohtaustiheys oli 8–12 28 vuorokaudessa. Potilaat satunnaistettiin joko plasebolle tai retigabiinille annoksella 600, 900 tai 1200 mg/vrk (ks. taulukko 1). Kahdeksan viikkoa kestäneen alkuseurantavaiheen aikana potilailla tuli olla ≥ 4 paikallisalkuista kohtaus 28 päivää kohti. Potilaat eivät voineet olla kohtauksettomia ≥ 21 vuorokautta. Ylläpitojakso oli 8 tai 12 viikkoa.

Ensisijaiset tehokkuutta mittaavat päätapahtumat olivat:

- 28 vuorokaudessa koettujen paikallisalkuisten kohtauksen määrän prosentuaalinen väheneminen lähtötilanteesta kaksoissokkoutettuun jaksoon mennessä (yhdistetty titraus- ja ylläpitojakso) kaikissa kolmessa tutkimuksessa
- niiden potilaiden osuus, jotka saivat vasteen (määritettynä niiden potilaiden prosenttiosuutena, jotka kokivat ≥ 50 % vähenemisen 28 vuorokauden aikana koettujen paikallisalkuisten kohtauksen kokonaismäärässä) lähtötilanteesta ylläpitovaiheeseen (vain tutkimukset 301 ja 302).

Retigabiini oli tehokas lisälääkkeenä kolmessa kliinisessä tutkimuksessa (Taulukko 1) aikuisilla, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Retigabiini oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plasebo

annoksella 600 mg/vrk (yhdessä tutkimuksessa), 900 mg/vrk (kahdessa tutkimuksessa) ja 1200 mg/vrk (kahdessa tutkimuksessa).

Näitä tutkimuksia ei ollut suunniteltu arvioimaan määrättyjä epilepsialääkeyhdistelmiä. Sen vuoksi retigabiinin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä sellaisten epilepsialääkkeiden kanssa, joita käytettiin kliinisissä tutkimuksissa harvemmin peruslääkkeinä, mm. levetirasetaami, ei ole osoitettu varmasti.

Taulukko 1. Yhteenveto paikallisalkuisten kohtausten vähenemisestä ja hoitovasteen saaneiden potilaiden osuuksista (%).

tutkimus (n = kaksoissokkoutetun vaiheen potilaiden määrä; n = ylläpitovaiheen potilaiden määrä)	plasebo	retigabiini		
		600 mg/vrk	900 mg/vrk	1200 mg/vrk
tutkimus 205 (n = 396; n = 303)				
paikallisalkuisten kohtausten (keskimääräinen) %-muutos	- 13 %	- 23 %	- 29 %*	- 35 %*
vastetta saaneiden osuus (toissijainen päätetapahtuma)	26 %	28 %	41 %	41 %*
tutkimus 301 (n = 305; n = 256)				
paikallisalkuisten kohtausten (keskimääräinen) %-muutos	- 18 %	~	~	- 44 %*
vastetta saaneiden osuus	23 %	~	~	56 %*
tutkimus 302 (n = 538; n = 471)				
paikallisalkuisten kohtausten (keskimääräinen) %-muutos	- 16 %	- 28 %	- 40 %*	~
vastetta saaneiden osuus	19 %	39 %	47 %*	~

*tilastollisesti merkitsevä, $p \leq 0.05$

~ annosta ei ole tutkittu

Näiden kolmen plasebokontrolloidun tutkimuksen avoimissa jatkotutkimuksissa teho säilyi vähintään 12 kuukauden seuranta-ajan (365 potilasta).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Trobalt-valmisteen käytöstä 0–2 vuoden ikäisille Lennox–Gastaut’n oireyhtymää sairastaville lapsille (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pidiatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Trobalt-valmisteen käytöstä 2–18-vuotiaille Lennox–Gastaut’n oireyhtymää sairastaville potilaille sekä tutkimuksista 0–18-vuotiaille potilailla, joilla on paikallisalkuisia kohtauksia (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pidiatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Retigabiini imeytyy nopeasti sekä yksittäisistä että toistuvista suun kautta otetuista annoksista. Keskimääräinen t_{max} -aika on yleensä 0,5–2 tuntia. Oraalisen retigabiinin absoluuttinen oraalinen hyötöosuus on noin 60 % verrattuna laskimonsäisäisesti annosteltuun retigabiiniin.

Retigabiinin antaminen rasvaisen aterian kanssa ei yleisesti ottaen aiheuttanut muutosta retigabiinin imeytymiseen, mutta ruoka pienensi $C_{\max}$ -arvon henkilöiden välistä vaihtelevuutta (23 %) verrattuna paastoarvoihin (41 %) ja nosti $C_{\max}$ -arvoja (38 %). Ruuan vaikutuksella $C_{\max}$ -arvoihin tavallisissa kliinisissä olosuhteissa ei odoteta olevan kliinistä merkitystä. Täten Trobalt voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Retigabiini sitoutuu noin 80 %:sesti plasman proteiineihin pitoisuustasoilla 0,1–2 mikrog/ml. Retigabiinin vakaan tilan jakautumistilavuus laskimonsisäisen annostelun jälkeen on 2–3 l/kg.

Biotransformaatio

Retigabiini metaboloituu ihmisissä suurelta osin. Merkittävä osa retigabiiniannoksesta muuttuu inaktiiveiksi N-glukuronideiksi. Retigabiini metaboloituu myös N-asetyylimetaboliitiksi (NAMR), joka glukuronoituu edelleen. NAMR:llä on antiepileptistä vaikutusta, mutta eläinten kohtausmalleissa se ei ole yhtä tehokas kuin retigabiini.

Ei ole todisteita siitä, että sytokromi P450-entsyymi metaboloisi retigabiinia tai NAMR:ää hapettamalla maksassa. Sen vuoksi sytokromi P450-entsyymien estäjien tai indusoidijien samanaikainen käyttö ei todennäköisesti vaikuta retigabiinin tai NAMR:n farmakokinetiikkaan.

In vitro -tutkimukset käyttäen ihmisen maksan mikrosomeja osoittivat, että retigabiinilla oli vain vähän tai ei lainkaan potentiaalia estää tärkeimpiä P450-isoentsyymejä (mm. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4/5). Lisäksi retigabiini ja NAMR eivät indusoineet CYP1A2:ta tai CYP3A4/5:tä ihmisen maksasoluissa. Sen vuoksi on epätodennäköistä, että retigabiini vaikuttaisi sytokromi P450-isoentsyymien substraattien farmakokinetiikkaan estämällä tai indusoimalla niitä.

Eliminaatio

Retigabiini eliminoiduu maksametabolian ja munuaiserityksen yhdistelmällä. Virtsaista löytyy yhteensä noin 84 % annoksesta, josta osa on N-asetyylimetaboliittina (18 %) ja osa vaikuttavan aineen ja N-asetyylimetaboliitin N-glukuronideina (24 %) sekä osa vaikuttavana aineena sellaisenaan (36 %). Vain 14 % retigabiinista erittyy ulosteeseen. Retigabiinin puoliintumisaika on noin 6–10 tuntia. Retigabiinin täydellinen puhdistuma plasmasta laskimonsisäisen annostuksen jälkeen on yleensä 0,4–0,6 l/h/kg.

Lineaarisuus

Retigabiinin farmakokinetiikka on terveillä vapaaehtoisilla pääosin lineaarista yksittäisannosvälillä 25–600 mg ja epilepsiapotilailla 1200 mg vuorokausiannokseen saakka. Toistuvat annokset eivät aiheuta odottamatonta kumulaatiota.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Kerta-annostutkimuksessa retigabiinin AUC kasvoi noin 30 % vapaaehtoisilla, joilla oli lievä munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja noin 100 % vapaaehtoisilla, joilla oli kohtalaisesta vakavaan munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) verrattuna terveisiin vapaaehtoisiiin. Trobalt-annosta suositellaan muutettavaksi potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava munuaisten vajaatoiminta, mutta Trobalt-annosta ei suositella muutettavaksi potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Kerta-annostutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaisten toimintahäiriö, retigabiinin AUC kasvoi noin 100 % loppuvaiheen munuaisten toimintahäiriöpotilailla terveisiin vapaaehtoiisiin verrattuna.

Toisessa kerta-annostutkimuksessa potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta ja jotka saivat kroonisesti hemodialyysihoitoa (n=8), dialyysin aloittaminen noin 4 tuntia retigabiinikerta-annoksen (100 mg) ottamisen jälkeen aiheutti 52 % mediaanipienenemisen plasman retigabiinipitoisuudessa dialyysin aloittamisesta sen loppuun. Pitoisuus plasmassa pieneni prosentuaalisesti 34 - 64 %, paitsi yhdellä potilaalla, jolla pitoisuus pieneni 17 %.

Maksan vajaatoiminta

Vapaaehtoisilla tehdyssä kerta-annostutkimuksessa lievä maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-asteikko 5–6) ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi retigabiinin AUC-arvoihin. Retigabiinin AUC kasvoi noin 50 % vapaaehtoisilla, joilla oli kohtalainen maksan toimintahäiriö (Child–Pugh 7–9) ja noin 100 % vapaaehtoisilla, joilla oli vakava maksan toimintahäiriö (Child–Pugh > 9) verrattuna terveiden vapaaehtoisten arvoihin. Trobalt-annosta suositellaan muutettavaksi potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.2).

Paino

Retigabiinia saaneita koskevassa farmakokineettisessä analyysissä havaittiin, että retigabiinin puhdistuma oli nopeampaa henkilöillä, joilla oli suurempi kehon pinta-ala. Tätä ei katsota kuitenkaan olevan kliinistä merkitystä ja koska retigabiiniannos titrataan potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan, annoksia ei ole tarpeen muuttaa painon mukaan.

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Kerta-annostutkimuksessa retigabiini eliminoitui hitaammin iäkkäistä terveistä vapaaehtoisista (66–82-vuotiaista) kuin nuoremmista terveistä vapaaehtoisista. Heillä AUC oli suurempi (noin 40–50 %) ja puoliintumisaika oli pitempi (30 %) (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Kerta-annostutkimuksen tulokset osoittivat, että nuorilla aikuisilla vapaaehtoisilla retigabiinin C_{max} oli naisilla noin 65 % korkeampi kuin miehillä. Iäkkäillä vapaaehtoisilla (66–82-vuotiailla) retigabiinin C_{max} oli noin 75 % korkeampi naisilla kuin miehillä. Kun C_{max} -arvot normalisoitiin painon suhteen, ne olivat noin 30 % korkeampia nuorilla naisilla kuin miehillä ja 40 % korkeampia iäkkäillä naisilla kuin miehillä. Painon vaikutuksesta normalisoiduissa puhdistuma-arvoissa ei kuitenkaan ollut sukupuolten välisiä eroja ja koska retigabiiniannos titrataan potilaan yksilöllisen vasteen ja siedettävyyden mukaan, annoksia ei ole tarpeen muuttaa sukupuolen mukaan.

Etninen tausta

Useiden terveillä vapaaehtoisilla tehtyjen tutkimusten *post hoc* -analyysi osoitti, että retigabiinin puhdistuma oli terveillä mustilla vapaaehtoisilla 20 % hitaampaa kuin terveillä vapaaehtoisilla valkoihoisilla. Tätä ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkitseväenä eikä Trobalt-annosta ole sen vuoksi tarpeen muuttaa.

Pediatriset potilaat

Retigabiinin farmakokinetiikkaa alle 12-vuotiailla lapsilla ei ole tutkittu.

Avoin, monen annoksen farmakokineettinen turvallisuus- ja siedettävyydestutkimus viidellä tutkittavalla, jotka olivat 12–17-vuotiaita ja joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia, osoitti, että retigabiinin farmakokinetiikka nuorilla on yhdenmukaista aikuisten retigabiinin farmakokinetiikan kanssa. Retigabiinin tehoa ja turvallisuutta ei kuitenkaan ole osoitettu nuorilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien altistusten toksisuustutkimuksissa retigabiinin korostuneet farmakologiset vaikutukset (mukaan lukien ataksia, hypokinesia ja vapina) rajoittivat maksimiannosten käyttöä. Millään tutkitulla vaikutustasolla eläinten altistus ei ollut alempi kuin ihmisten altistukset kliinisillä annoksilla.

Sappirakon laajentumista havaittiin koirilla tehdyissä tutkimuksissa, mutta kolestaasista tai muista sappirakon toimimattomuudesta kertovia merkkejä ei havaittu. Sappinesteen ejektiomäärät eivät muuttuneet. Sappirakon laajentuminen koirilla puristi maksaa paikallisesti. Sappirakon toimintahäiriöistä ei nähty kliinisiä merkkejä.

Ei-kliiniset tiedot genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuus

Retigabiinilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen tai yleiseen lisääntymiskykyyn.

Rotilla retigabiini ja/tai sen metaboliitit läpäisivät istukan ja saivat sikiöillä aikaan kudospitoisuuksia, jotka olivat samanlaisia kuin emillä.

Kantaville eläimille organogeneesin aikana annetun retigabiinin ei ole osoitettu olevan teratogeenista. Rottien peri- ja post-nataalivaiheen kehitystä seuranneessa tutkimuksessa raskauden aikana annettuun retigabiiniin liittyi lisääntynyttä perinataalikuolleisuutta. Lisäksi kuulosäpsähtösvasteen kehittyminen viivästyi. Nämä löydökset olivat selviä altistustasoilla, jotka olivat alempia kuin kliinisesti suositelluilla annoksilla saavutetut altistukset ja niihin liittyi toksisuutta emillä (mm. ataksiaa, hypokinesiaa, vapinaa ja painon nousun vähenemistä). Emätoksisuus esti suurempien annosten käytön ja johtopäätösten tekemisen ihmisten turvallisuusmarginaalien suhteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

kroskarmellosoinatrium
hypromelloosi
magnesiumstearaatti
mikrokiteinen selluloosa

Kalvopäällyys

400 mg tabletit:
polyvinyylialkoholi
titaanidioksidi (E171)
talkki (E553b)
indigokarmiinialumiini (E132)
karmiini (E120)
lesitiini (soija)
ksantaanikumi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

400 mg tabletit:

Läpinäkymätön PVC-PVDC-alumiiniläpipainolevy. Pakkauksessa on 84 kalvopäällysteistä tablettia. Kerrannaispakkaus 168 (2 x 84) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoGroup Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.03.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.03.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.01.2016

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaisten turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 10/c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivulla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisesti sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen valmisteen tuomista markkinoille jäsenmaissa ja kun koulutusmateriaalin olennaisia osia muutetaan myyntiluvan haltija sopii lopullisesta koulutusmateriaalista kansallisen viranomaisen kanssa.

Myyntiluvan haltijan tulee varmistua siitä, että kun valmisteet tuodaan markkinoille ja markkinoille tuonnin jälkeen, neurologit, silmälääkärit ja muut terveydenhuollon ammattilaiset (kansallisten vaatimusten mukaisesti) saavat lääkäreille tarkoitettun tietopaketin, jossa on seuraavat tiedot:

- valmisteyhteenvedo
- ohje lääkäreille lääkkeen määrämisestä. Tarvittaessa koulutusmateriaaliin sisällytetään saatekirje, jossa on korostettu tärkeimmät muutokset. Lääkäreille tarkoitettussa ohjeessa on seuraavat avainkohdat:

- Potilaille on kerrottava, että Trobalt voi aiheuttaa tai voimistaa virtsaummen tai virtsaamisen aloittamisen vaikeuden oireita.
- Potilaille on kerrottava QT-ajan pidentymiseen liittyvistä haittavaikutuksista.
- On noudatettava varovaisuutta, kun määrätään Trobaltia potilaille, joilla on sydänsairaus ja potilaille, jotka saavat samanaikaisesti sellaisia lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa.
- Potilaille on kerrottava, että Trobalt voi aiheuttaa sekavuutta, aistiharhoja ja psykoottisia häiriöitä ja potilaita on kehoitettava noudattamaan annoksen nostamisesta annettuja ohjeita, jotta näiden häiriöiden mahdollisuus minimoituisi.
- Potilaille on kerrottava, että Trobalt voi aiheuttaa pigmenttimuutoksia silmän kudoksissa, mukaan lukien verkkokalvo, sekä ihossa, huulissa ja/tai kynsissä, sekä makulaarisen poikkeavuuden tiettyä muotoa vitelliformisen makulopatian piirtein.
- Perusteelliset oftalmologiset tutkimukset mukaan lukien näöntarkkuuden tutkimus, rakoalolamppututkimus, silmänpohjan valokuvaus laajennetun mustuaisaukon kautta ja makulaarinen valokerroskuvaus (OCT), on tehtävä hoitoa aloitettaessa ja sen jälkeen hoidon jatkuessa vähintään kuuden kuukauden välein. Jos todetaan verkkokalvon pigmenttimuutoksia, vitelliformista makulopatiaa tai näkökyvyn muutoksia Trobalt-hoitoa voidaan jatkaa vain hyöty-riskisuhteen tarkan uudelleenarvioinnin jälkeen. Jos hoitoa jatketaan, potilasta tulisi seurata tarkasti.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trobalt 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
retigabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg retigabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

21 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

trobalt 50 mg

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trobalt 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
retigabiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Glaxo Group Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trobalt 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
retigabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg retigabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

21 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/681/004

EU/1/11/681/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

trobalt 100 mg

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trobalt 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
retigabiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Glaxo Group Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trobalt 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
retigabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 200 mg retigabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

84 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/681/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

trobalt 200 mg

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trobalt 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
retigabiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Glaxo Group Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trobalt 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
retigabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg retigabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

84 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/681/009

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

trobalt 300 mg

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trobalt 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
retigabiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Glaxo Group Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trobalt 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
retigabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 400 mg retigabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

84 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/681/011

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

trobalt 400 mg

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trobalt 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
retigabiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Glaxo Group Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSEN MERKINTÄ BLUE BOXILLA - VAIN MONIPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trobalt 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
retigabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 200 mg retigabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 168 (2 x 84) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Glaxo Group Limited

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/681/008

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSEN MERKINTÄ BLUE BOXILLA - VAIN MONIPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trobalt 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
retigabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg retigabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 168 (2 x 84) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/681/010

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSEN MERKINTÄ BLUE BOXILLA - VAIN MONIPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trobalt 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
retigabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 400 mg retigabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 168 (2 x 84) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Glaxo Group Limited

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/681/012

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO (ILMAN BLUE BOXIA - VAIN MONIPAKKAUS)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trobalt 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
retigabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 200 mg retigabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

84 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/681/008

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

trobalt 200 mg

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO (ILMAN BLUE BOXIA - VAIN MONIPAKKAUS)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trobalt 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
retigabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg retigabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

84 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/681/010

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

trobalt 300 mg

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO (ILMAN BLUE BOXIA - VAIN MONIPAKKAUS)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trobalt 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
retigabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 400 mg retigabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

84 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/681/012

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

trobalt 400 mg

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Trobalt 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Trobalt 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Trobalt 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
Trobalt 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
Trobalt 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

retigabiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Trobalt on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Trobaltia
3. Miten Trobaltia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Trobaltin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Trobalt on ja mihin sitä käytetään

Trobaltin sisältämä vaikuttava aine on retigabiini. Trobalt on epilepsialääke. Se vaikuttaa estämällä aivoissa liikatoimintaa, joka aiheuttaa epileptisiä kohtauksia.

Trobalt-valmistetta käytetään aivojen tietyllä alueella ilmenevien kohtausten (paikallisalkuisten kohtausten) hoitoon. Nämä kohtaukset saattavat levitä laajoille alueille molempiin aivopuoliskoihin (toissijaisesti yleistyvät kohtaukset). Valmistetta käytetään yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa aikuispotilaille, joilla on edelleen kohtauksia ja joilla muut epilepsialääkkeiden yhdistelmät eivät ole toimineet riittävän hyvin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Trobaltia

Älä ota Trobaltia

- jos olet allerginen retigabiinille tai Trobaltin jollekin muulle aineelle (nämä on lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Trobaltia.

- jos olet vähintään 65-vuotias
- jos sinulla on munuais- tai maksaongelmia

Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua. Lääkäri voi päättää antaa sinulle tavallista pienemmän annoksen.

Huomioi vakavien oireiden mahdollisuus

Trobalt voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien kyvyttömyys virtsata (virtsaumpi) ja mielenterveysongelmat. Ongelmien vaaran vähentämiseksi seuraa tilaasi tiettyjen oireiden suhteen, kun otat Trobaltia. Ks. kohta ”Huomioi vakavien oireiden mahdollisuus” kohdassa 4.

Ihon, kynsien, huulten ja silmien värimuutokset ja verkkokalvon keskiosan muutoksista johtuvat silmäoireet (makulopatia)

Silmän osien värimuutoksia, mukaan lukien verkkokalvon (sijaitsee silmän sisällä takaosassa), on raportoitu Trobaltia useita vuosia ottaneilla henkilöillä (ks. kohta 4).

Verkkokalvon keskiosan muutoksista johtuvia silmäoireita (makulopatia) on raportoitu Trobaltia käyttäneillä henkilöillä (ks. kohta 4).

Lääkäri suosittelee, että sinulle tehdään silmätutkimuksia ennen hoidon aloittamista. Silmätutkimus on tehtävä puolen vuoden välein Trobalt-hoidon aikana. Hoito lopetetaan, jos ongelmia havaitaan, paitsi jos muuta sopivaa hoitoa ei ole saatavilla. Lääkäri seuraa tilaasi tarkasti, jos Trobalt-hoitoa jatketaan.

Kerro lääkärille, jos havaitset näössiä muutoksia Trobalt-hoidon aikana.

Siniharmaita värimuutoksia ihossa, huulissa ja kynsissä on myös raportoitu Trobaltia useita vuosia ottaneilla henkilöillä (ks. kohta 4). Värimuutoksia esiintyy joskus yhdessä silmän osien värimuutosten kanssa. Jos huomaat tällaisia muutoksia Trobalt-hoidon aikana, kerro niistä lääkärille. Lääkäri keskustele kanssasi Trobalt-hoidon jatkamisesta.

Sydänongelmat

Trobalt voi vaikuttaa sydämen rytmiin. Tämä on todennäköisempää:

- jos otat muita lääkkeitä
- jos sinulla on jo sydänongelmia
- jos veresi kalium- tai magnesiumtaso on alhainen (*hypokalemia* ja *hypomagnesia*)
- jos olet vähintään 65-vuotias

Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua tai jos huomaat poikkeavia muutoksia sydämesi rytmisissä (kuten sydämen lyönnin nopeutuminen tai hidastuminen). Tilasi voi olla syytä tarkistaa Trobalt-hoidon aikana tavallista useammin (mm. EKG-tutkimuksella, jolla tutkitaan sydämesi sähkötoimintaa).

Itsetuhoiset tai itsemurha-ajatukset

Pieni osa epilepsialääkkeitä (kuten Trobalt) saaneista potilaista on saanut itsetuhoisia tai itsemurha-ajatuksia. Jos saat tällaisia ajatuksia, ota heti yhteys lääkäriin.

Jos sinusta otetaan veri- tai virtsakokeita

Trobalt voi vaikuttaa joidenkin laboratoriokokeiden tuloksiin. Jos sinusta otetaan veri- tai virtsakoe: Kerro kokeen määräävälle henkilölle, että saat Trobaltia.

Lapset ja nuoret

Trobaltia ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille. Trobaltin turvallisuutta ja tehoa tässä ikäryhmässä ei ole vielä selvitetty.

Muut lääkevalmisteet ja Trobalt

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Trobalt voi vaikuttaa joihinkin nukutusaineisiin (esim tiopentaalinatriumiin). Jos olet menossa leikkaukseen, jossa sinut nukutetaan. Kerro lääkärille hyvissä ajoin, että käytät Trobaltia.

Trobalt alkoholin kanssa

Alkoholin nauttiminen yhdessä Trobaltin kanssa voi sumentaa näköäsi. Ole erityisen varovainen, kunnes tiedät miten Trobalt ja alkoholi vaikuttavat sinuun.

Raskaus ja imetys

Trobaltin käytön turvallisuudesta raskaana olevilla ei ole tietoa. Tämän vuoksi Trobaltin käyttöä ei suositella raskauden aikana. Sinun on käytettävä luotettavaa raskaudenehkäisyä niin, että et tule raskaaksi Trobalt-hoidon aikana.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Älä keskeytä hoitoa keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. Lääkäri vertaa raskauden aikana otetusta Trobaltista sinulle koituvia hyötyjä ja lapsellesi mahdollisesti koituvaa vaaraa.

Ei tiedetä, erittyykö Trobaltin vaikuttava aine rintamaitoon.

Keskustele lääkärin kanssa imettämisestä Trobalt-hoidon aikana. Lääkäri vertaa imetyksen aikana otetusta Trobaltista sinulle koituvia hyötyjä ja lapsellesi mahdollisesti koituvaa vaaraa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Trobalt voi aiheuttaa huimausta tai väsymystä ja aiheuttaa kahtena näkemistä tai näön sumenemista. Älä aja äläkä käytä koneita, kunnes tiedät, miten Trobalt vaikuttaa sinuun.

Keskustele lääkärin kanssa epilepsian vaikutuksesta auton ajoon ja koneiden käyttöön.

3. Miten Trobaltia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Trobaltia tulee ottaa

Trobaltin suurin aloitusannos on 100 mg kolme kertaa vuorokaudessa (yhteensä 300 mg vuorokaudessa). Lääkäri voi nostaa annostasi vähitellen muutaman viikon kuluessa niin, että kohtauksesi ovat paremmin hallinnassa ja haittavaikutukset pysyvät mahdollisimman pieninä. Suurin annos on 400 mg kolme kertaa vuorokaudessa (yhteensä 1200 mg vuorokaudessa). Jos olet yli 65-vuotias, lääkäri määrää sinulle pienemmän aloitusannoksen ja ylläpitoannoksesi voidaan rajata 900 mg:aan vuorokaudessa.

Jos sinulla on munuais- tai maksaongelmia, lääkäri voi määrätä sinulle pienemmän annoksen Trobaltia.

Älä ota enempää Trobaltia kuin mitä lääkäri on määrännyt. Voi viedä muutamia viikkoja ennen kuin tiedetään, mikä on sinulle paras annos.

Miten Trobaltia otetaan

Trobalt otetaan suun kautta. Niele tabletit kokonaisina. Älä pureskele, murskaa tai jaa tablettia. Voit ottaa Trobaltin joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Jos otat enemmän Trobaltia kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta tablettia Trobaltia, todennäköisyys, että saat haittavaikutuksia, tai jotain seuraavista vaikutuksista, on suurempi:

- levoton, riidanhaluinen tai ärtynyt olo
- vaikutus sydämen rytmiin

Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos joskus otat enemmän Trobaltia kuin sinulle on määrätty. Jos mahdollista, näytä lääkepakkauksesi.

Jos unohdat ottaa Trobaltia

Jos unohdat ottaa Trobalt-annoksia, ota yksi annos heti, kun muistat. Ota seuraava annos aikaisintaan kolmen tunnin kuluttua.

Ota vain yksi annos kerrallaan korvataksesi unohtamiasi kerta-annoksia. Jos et ole varma siitä, mitä sinun tulee tehdä, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Älä lopeta Trobaltin ottamista ilman määräystä

Ota Trobaltia niin kauan kuin lääkäri suosittelee. Älä lopeta, ellei lääkäri neuvo sinua lopettamaan.

Jos lopetat Trobaltin oton

Jos lopetat Trobaltin ottamisen yhtäkkiä, kohtauksesi voivat alkaa uudestaan tai pahentua. Älä pienennä annostasi, ellei lääkäri käske sinun tehdä niin. Kun Trobalt-hoito lopetetaan, on tärkeää, että annosta pienennetään vähitellen, vähintään kolmen viikon kuluessa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, Trobaltkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä.

Tarkkaile vakavia oireita

Silmän osien värimuutokset, mukaan lukien verkkokalvon sijaitsee silmän sisällä takaosassa): Nämä voivat olla hyvin yleisiä Trobaltia useita vuosia käyttäneillä henkilöillä.

Verkkokalvon keskiosan muutoksista johtuvat silmäoireet (makulopatia): Nämä voivat olla yleisiä henkilöillä, jotka käyttävät Trobaltia. Voit havaita keskeisen näön hämärtyvän huomaamalla ongelmia lukemisessa ja kasvojen tunnistamisessa. Aluksi nämä muutokset eivät ehkä vaikuta näköösi, mutta ajan mittaan näkö saattaa huonontua.

Joissakin tapauksissa silmien pigmentaation muutokset voivat palautua Trobaltin käytön lopettamisen jälkeen.

Lääkäri suosittelee, että sinulle tehdään silmätutkimuksia ennen hoidon aloittamista. Silmätutkimus on tehtävä puolen vuoden välein Trobalt-hoidon aikana. Hoito lopetetaan, jos ongelmia havaitaan, paitsi jos muuta sopivaa hoitoa ei ole saatavilla. Lääkäri seuraa tilaasi tarkasti, jos Trobalt-hoitoa jatketaan.

Siniharmaat värimuutokset ihossa, huulissa ja kynsissä: nämä ovat hyvin yleisiä Trobaltia käyttävillä henkilöillä, jotka ovat käyttäneet Trobaltia usean vuoden ajan. Värimuutoksia esiintyy joskus yhdessä silmän osien värimuutosten kanssa. Lääkäri keskustele kanssasi Trobalt-hoidon jatkamisesta.

Virtsaamisongelmat

Nämä ovat yleisiä Trobaltia saavilla ja voivat johtaa siihen, että potilas ei voi virtsata lainkaan. Tämä on todennäköisintä muutaman ensimmäisen Trobalt-hoitokuukauden aikana. Oireita ovat:

- kipu virtsatessa
- vaikeus aloittaa virtsaaminen
- kyvyttömyys virtsata (virtsaumpi)

Kerro heti lääkärille, jos saat jonkin näistä oireista.

Mielenterveysongelmat

Nämä ovat yleisiä Trobaltia saavilla ja ovat todennäköisimpiä muutaman ensimmäisen Trobalt-hoitokuukauden aikana. Oireita ovat:

- sekavuus
- psykoottiset tilat (vakavat mielenterveysongelmat)
- hallusinaatiot (olemattoman näkeminen tai kuuleminen)

Kerro lääkärille mahdollisimman pian näistä oireista. Lääkäri voi päättää, että Trobalt ei sovi sinulle.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi olla useammalla kuin yhdellä kymmenestä:

- heitehuimaus
- väsymys
- voimattomuus

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi olla enintään yhdellä kymmenestä:

- verta virtsassa; poikkeavan värinen virtsa
- orientaatiohäiriö, ahdistuneisuus
- muistihäiriöt
- vaikeus lukea, kirjoittaa tai sanoa, mitä tarkoittaa tai vaikeus ymmärtää sanoja
- keskittymisongelmat
- koordinaation puute; pyörryttävä tunne (vertigo); tasapainohäiriöt, kävelyvaikeudet
- vapina; äkillinen nykiminen lihaksissa (myoklonia)
- käsien tai jalkojen pistely tai puutuneisuus
- kahtena näkeminen tai näön hämärtäminen
- ummetus; pahoinvointi; ruuansulatusvaivat; suun kuivuminen
- painon nousu; lisääntynyt ruokahalu
- säärien ja jalkojen turvotus
- heikkouden tai yleisen sairauden tunne
- muutokset maksan toiminnassa, mikä näkyy verikokeissa.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi olla enintään yhdellä sadasta:

- lihasten liikkeiden hitaus tai väheneminen
- nielemisvaikeudet
- ihottuma
- voimakas hikoilu
- munuaiskivet.

Iäkkäät

Jos olet vähintään 65-vuotias, voit saada seuraavia oireita todennäköisemmin kuin nuoret:

- väsymys
- muistiongelmat
- tasapaino-ongelmat, koordinaatio-ongelmat, pyörryttävä tunne (*vertigo*), kävelyongelmat
- vapina.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Trobaltin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Trobalt sisältää

Vaikuttava aine on retigabiini. Yksi tabletti sisältää 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg tai 400 mg retigabiinia.

Muut aineet ovat: kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi, magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa, polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), lesitiini (soija) ja ksantaanikumi.

50 mg ja 400 mg tabletit sisältävät myös indigokarmiinalumiinia (E132) ja karmiinia (E120).

100 mg ja 300 mg tabletit sisältävät myös indigokarmiinalumiinia (E132) ja keltaista rautaoksidia (E172).

200 mg tabletit sisältävät myös keltaista rautaoksidia (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

50 mg kalvopäällysteiset tabletit: liila, pyöreä tabletti, jossa on merkintä "RTG50" toisella puolella. Läpipainopakkauksessa on 21 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia.

100 mg kalvopäällysteiset tabletit: vihreä, pyöreä tabletti, jossa on merkintä "RTG100" toisella puolella. Läpipainopakkauksessa on 21 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia.

200 mg kalvopäällysteiset tabletit: keltainen, pitkänomainen tabletti, jossa on merkintä "RTG200" toisella puolella. Läpipainopakkauksessa on 84 tai 2 x 84 kalvopäällysteistä tablettia.

300 mg kalvopäällysteiset tabletit: vihreä, pitkänomainen tabletti, jossa on merkintä "RTG300" toisella puolella. Läpipainopakkauksessa on 84 tai 2 x 84 kalvopäällysteistä tablettia.

400 mg kalvopäällysteiset tabletit: liila, pitkänomainen tabletti, jossa on merkintä "RTG400" toisella puolella. Läpipainopakkauksessa on 84 tai 2 x 84 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

GlaxoGroup Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Iso-Britannia.

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

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 970750
at.info@gsk.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 39 70 00

gskcyprus@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel: + 370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ANNEX IV

PERUSTEET YHDELLE YLIMÄÄRÄISELLE UUDISTAMISELLE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PERUSTEET YHDELLE YLIMÄÄRÄISELLE UUDISTAMISELLE

Alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatujen tietojen perusteella CHMP katsoo, että Trobalt-valmisteen hyöty-riski suhde on edelleen positiivinen, mutta valmisteen turvallisuusprofiilia on seurattava tarkasti seuraavista syistä:

Trobaltin käytön yhteydessä on havaittu silmäoireita, mukaan lukien verkkokalvon pigmenttimuutoksia. On epävarmaa, miten tämä riski vaikuttaa potilaisiin, koska retinopatiaan liittyvät toiminnalliset poikkeavuudet, kuten mahdollisesti vaikea näön heikkeneminen, ovat mahdollisia.

Trobaltin turvallisuusprofiilista johtuen CHMP päätti, että myyntiluvan haltijan on toimitettava yksi ylimääräinen uudistamishakemus 5 vuoden kuluttua.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa