

ANNEXE I

RESUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trobalt 50 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de retigabine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de 5,6 mm, violets, ronds, marqués "RTG 50" sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Trobalt est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielle résistantes avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus, lorsque les autres associations médicamenteuses appropriées se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose de Trobalt doit être augmentée progressivement en fonction de la réponse de chaque patient afin d'optimiser la balance bénéfice/risque.

La dose maximale totale journalière en début de traitement est de 300 mg/jour (100 mg trois fois par jour). Puis, la dose journalière totale peut être augmentée de 150 mg maximum chaque semaine, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient. Une dose entre 600 mg/jour et 1200 mg/jour est attendue comme dose d'entretien efficace.

La dose maximale d'entretien est de 1200 mg/jour. La tolérance et l'efficacité des doses supérieures à 1200 mg/jour n'ont pas été étudiées.

Si un patient oublie de prendre une ou plusieurs prises, il est recommandé qu'il prenne une prise unique dès qu'il y pense.

Un intervalle d'au moins 3 heures devra être respecté entre cette prise et la prochaine puis l'horaire normal des prises devra être repris.

Lors de l'arrêt du traitement avec Trobalt, la dose doit être diminuée progressivement sur une période d'au moins 3 semaines (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées (65 ans et plus)

Les données sur l'efficacité et la tolérance de la retigabine chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Une réduction de la dose d'instauration de traitement et d'entretien est recommandée chez les

patients âgés. La dose totale d'instauration de traitement est de 150 mg/jour et pendant toute la phase d'augmentation progressive, la dose journalière totale pourra être augmentée de 150 mg maximum chaque semaine, selon la réponse et la tolérance individuelles du patient. Des doses supérieures à 900 mg/jour ne sont pas recommandées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

La retigabine et ses métabolites sont principalement éliminés par excrétion rénale.

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine allant de 50 à 80 ml/minute ; voir rubrique 5.2).

Une diminution de 50% des doses d'instauration de traitement et d'entretien de Trobalt est recommandée chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/minute; voir rubrique 5.2).

La dose totale d'instauration de traitement est de 150 mg/jour, et il est recommandé pendant la période d'augmentation de posologie, que la dose totale journalière soit augmentée de 50 mg chaque semaine, jusqu'à une dose maximale totale de 600 mg/jour.

Pour les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal hémodialysés, les trois doses quotidiennes doivent être prises comme d'habitude le jour de la dialyse. De plus, une dose unique supplémentaire est recommandée immédiatement après l'hémodialyse. Si des crises se produisent vers la fin de la dialyse alors une dose supplémentaire peut être envisagée au début des séances de dialyse ultérieures.

Insuffisance hépatique

Aucune diminution des posologies n'est requise chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5 à 6 ; voir rubrique 5.2).

Une diminution de 50% des doses d'instauration de traitement et d'entretien de Trobalt est recommandée pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère (score Child-Pugh ≥ 7 ; voir rubrique 5.2). La dose totale d'instauration de traitement est de 150 mg/jour, et il est recommandé pendant la période d'augmentation de posologie, que la dose totale journalière soit augmentée de 50 mg chaque semaine, jusqu'à une dose maximale totale de 600 mg/jour.

Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance de la retigabine chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.2). Les données pharmacocinétiques actuellement disponibles sont décrites en rubrique 5.2, mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Trobalt se prend par voie orale. Les comprimés doivent être pris en 3 prises quotidiennes. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être croqués, écrasés ou coupés.

Trobalt peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Affections oculaires

Des modifications de la pigmentation (modification de la couleur) des tissus oculaires, incluant la rétine ont été rapportées dans les études cliniques à long terme avec la retigabine, parfois mais pas toujours associées à des changements pigmentaires de la peau, des lèvres ou des ongles (voir ci-dessous et la rubrique 4.8). Chez certains sujets des cas de régression de la pigmentation rétinienne ont été rapportés après l'arrêt de la retigabine. Le pronostic à long terme de ces effets est actuellement inconnu, mais certains cas ont été associés à un trouble visuel.

De plus, une forme distincte d'anomalie maculaire avec des caractéristiques de maculopathie vitelliforme a aussi été identifiée (voir rubrique 4.8), le plus souvent par tomographie en cohérence optique (OCT). La progression de la maculopathie vitelliforme et son impact sur la fonction maculaire et rétinienne ainsi que sur la vision ne sont pas établis. Les anomalies de la vision (constriction du champ visuel, perte de sensibilité centrale et acuité visuelle diminuée) ont été rapportées.

Tous les patients doivent avoir des examens ophtalmologiques complets avant l'instauration du traitement et au moins tous les six mois qui doivent inclure l'acuité visuelle, l'examen à la lampe à fente, des photographies du fond d'œil et un examen maculaire par OCT. Si des changements de pigmentation rétinienne, une maculopathie vitelliforme ou des modifications de la vision sont détectés, le traitement par Trobalt doit être poursuivi uniquement après une réévaluation minutieuse du rapport bénéfices-risques. Si le traitement est poursuivi, le patient doit être plus étroitement surveillé.

Affections de la peau

Des modifications de la pigmentation (modification de la couleur) de la peau, des lèvres ou des ongles ont été rapportées dans les études cliniques à long terme avec la retigabine, parfois mais pas toujours associées à des changements pigmentaires des tissus oculaires (voir le paragraphe ci-dessus et la rubrique 4.8). Chez les patients qui développent ces modifications, le traitement par Trobalt doit être continué uniquement après une réévaluation minutieuse du rapport bénéfices-risques.

Rétention urinaire

Une rétention urinaire, une dysurie et une hésitation urinaire ont été rapportées dans les essais cliniques contrôlés avec la retigabine, généralement dans les 8 premières semaines de traitement (voir rubrique 4.8). Trobalt doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque de rétention urinaire, et il est recommandé d'informer les patients du risque de ces possibles effets.

Intervalle QT

Une étude sur la conduction cardiaque chez les volontaires sains a montré que la retigabine à la dose de 1200mg/jour a entraîné un prolongement de l'intervalle QT. Une augmentation moyenne de l'intervalle QT corrigé (QTcI) d'un maximum de 6,7 ms (limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de 12,6 ms) a été observée dans les 3 heures suivant l'administration. Trobalt doit être prescrit avec prudence lorsqu'il est associé à des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et chez les patients présentant un allongement connu de l'intervalle QT, une insuffisance cardiaque congestive, une hypertrophie ventriculaire, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie et chez les patients de 65 ans et plus en début de traitement.

Chez ces patients il est recommandé de faire un électrocardiogramme (ECG) avant de commencer le traitement avec Trobalt et pour ceux dont l'intervalle QT de base est supérieur à 440 ms, un ECG devra être réalisé dès atteinte de la dose d'entretien.

Troubles psychiatriques

Un état confusionnel, des troubles psychotiques et des hallucinations ont été rapportés dans les essais cliniques contrôlés avec la retigabine (voir rubrique 4.8). Ces effets surviennent généralement dans les 8 premières semaines de traitement, et ont fréquemment conduit à l'arrêt du traitement chez les patients affectés. Il est recommandé d'informer les patients du risque de ces possibles effets.

Risque suicidaire

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés contre placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la retigabine.

Par conséquent, les patients doivent être surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé.

Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées ou de comportements suicidaires.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Les patients âgés peuvent présenter un risque accru de survenue d'effets secondaires sur le système nerveux central, de rétention urinaire et de fibrillation auriculaire. Trobalt doit être utilisé avec prudence dans cette population et une réduction de la dose d'initiation de traitement et d'entretien est recommandée (voir rubrique 4.2 et 5.2).

Crises à l'arrêt du traitement

Trobalt doit être arrêté progressivement afin de réduire le risque potentiel d'effet rebond sur les crises. Il est recommandé que la dose de Trobalt soit réduite sur une période d'au moins 3 semaines, à moins que des problèmes de tolérance n'exigent un arrêt immédiat (voir rubrique 4.2).

Tests de laboratoire

De fausses augmentations de la bilirubine plasmatique et urinaire réalisées en laboratoires d'analyse peuvent être observées en cas de prise de la retigabine.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Autres médicaments antiépileptiques

Les données *in vitro* montrent un faible potentiel d'interactions avec les autres antiépileptiques (voir rubrique 5.2). Le potentiel d'interaction médicamenteuse du produit a donc été évalué sur la base d'une analyse compilée d'études cliniques et même si cette analyse n'est pas considérée comme étant aussi robuste que celles des études d'interactions classiques, les résultats confirment les données observées *in vitro*.

Basé sur ces données compilées, la retigabine n'entraîne pas d'effets cliniquement significatifs sur les concentrations plasmatiques des médicaments antiépileptiques suivants :

- Carbamazépine, clobazam, clonazépan, gabapentine, lamotrigine, lévétiracétam, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, prégabaline, topiramate, valproate, zonisamide.

Sur la base de ces données, aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la retigabine n'a été observé avec les médicaments antiépileptiques suivants:

- lamotrigine, lévétiracetam, oxcarbazépine, topiramate, valproate.

Cette analyse n'a montré aucun effet cliniquement significatif des inducteurs (phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) sur la clairance de la retigabine.

Toutefois, les données à l'état d'équilibre obtenues à partir d'un nombre limité de patients dans des études de phase II ont montré que:

- La phénytoïne peut réduire l'exposition systémique en retigabine de 35%
- La carbamazépine peut réduire l'exposition systémique en retigabine de 33%

Interaction avec la digoxine

Les données d'une étude *in vitro* montrent que le métabolite N-acétylé de la retigabine (NAMR) inhibe le transport de la digoxine médié par la glycoprotéine P de façon concentration dépendante.

Sur la base d'une étude réalisée chez des volontaires sains, l'administration de la retigabine aux doses thérapeutiques (600 – 1200 mg/jour) a provoqué une augmentation mineure de l'ASC de la digoxine (8 -18%) après administration d'une dose unique de digoxine par voie orale. Cette augmentation ne semble pas être dépendante de la dose de la retigabine et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Il n'y a pas eu de changement significatif de la C_{max} de la digoxine. Aucun ajustement de la posologie de la digoxine n'est nécessaire.

Interaction avec les anesthésiques

Trobalt pourrait augmenter la durée de l'anesthésie induite par certains anesthésiques (par exemple le thiopental sodique ; voir rubrique 5.1).

Interaction avec l'alcool

La co-administration d'éthanol (1,0 g/kg) avec de la retigabine (200 mg) a conduit à une augmentation des troubles visuels chez des volontaires sains. Il est recommandé d'informer les patients des effets possibles sur la vision lors de la prise de Trobalt avec de l'alcool.

Contraceptifs oraux

Pour des doses de retigabine allant jusqu'à 750 mg par jour, la retigabine n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des composés oestrogéniques (éthynylestradiol) et progestatifs (norethistérone) des pilules contraceptives orales. De plus, il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif des pilules contraceptives faiblement dosées sur la pharmacocinétique de la retigabine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risques liés aux médicaments antiépileptiques en général

Un avis médical doit être donné aux femmes en âge de procréer. La nécessité d'un traitement par les médicaments antiépileptiques doit être réévaluée lorsqu'une femme envisage une grossesse. Chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut conduire à l'augmentation des crises qui pourraient avoir des conséquences graves pour la femme et son fœtus.

Le risque de malformations congénitales est augmenté par un facteur de 2 à 3 chez les enfants nés de mères traités par des médicaments antiépileptiques comparé à l'incidence attendue dans la population

générale qui est d'environ 3%. Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les fentes labiales, les malformations cardiovasculaires et les anomalies du tube neural. Un traitement associant plusieurs antiépileptiques est associé à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie aussi la monothérapie doit être utilisée chaque fois que possible.

Risques liés à Trobalt

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de la retigabine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal sur la toxicité de la reproduction sont insuffisantes car les taux plasmatiques obtenus dans ces études étaient plus faibles que ceux atteints chez l'homme aux doses thérapeutiques (voir rubrique 5.3). Dans une étude de développement chez les rats dont les mères ont été traitées par la retigabine pendant la gestation, un retard dans le développement de la réponse de sursaut à une stimulation sonore a été observé chez les ratons (voir rubrique 5.3). La significativité clinique de cette observation n'est pas connue.

Trobalt n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyens contraceptifs.

Allaitement

On ne sait pas si la retigabine est excrétée dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont montré une excrétion de la retigabine et/ou de ses métabolites dans le lait maternel. Toute décision sur le maintien/l'arrêt de l'allaitement ou le maintien/l'arrêt du traitement par Trobalt doit être prise au regard du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Trobalt pour la femme.

Fertilité

Dans les études chez les animaux il n'y a eu aucun effet lié au traitement par la retigabine sur la fertilité. Cependant, les taux plasmatiques atteints dans ces études ont été inférieurs à ceux atteints à des doses thérapeutiques chez l'Homme (voir rubrique 5.3).

L'effet de la retigabine sur la fertilité humaine n'a pas été établi.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets secondaires comme des sensations vertigineuses, une somnolence, une diplopie et une vision trouble ont été rapportées dans les essais cliniques contrôlés, particulièrement pendant la phase de titration (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'informer les patients du risque de survenue de tels effets indésirables à l'instauration du traitement et à chaque étape d'augmentation de la posologie, et d'informer les patients de ne pas conduire ou de ne pas utiliser de machines tant qu'il n'a pas été établi que leurs capacités pour de telles activités ne sont pas affectées par Trobalt.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'analyse des données de tolérance des trois études contrôlées multicentriques, randomisées, en double aveugle contre placebo a montré que les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérées et étaient plus généralement rapportés au cours des 8 premières semaines de traitement. Il existe une relation dose dépendante évidente concernant les sensations vertigineuses, la somnolence, l'état confusionnel, l'aphasie, les troubles de la coordination, les tremblements, les troubles de l'équilibre, les troubles de la mémoire, les troubles de la marche, la vision floue et la constipation.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ayant conduit à un arrêt du traitement ont été les sensations vertigineuses, la somnolence, la fatigue et l'état confusionnel.

Liste des effets indésirables

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables :

Très fréquent:	$\geq 1/10$
Fréquent:	$\geq 1/100$ jusqu'à $< 1/10$
Peu fréquent:	$\geq 1/1000$ jusqu'à $< 1/100$
Rare:	$\geq 1/10000$ jusqu'à $< 1/1000$
Très rare:	$< 1/10000$

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Prise de poids Augmentation de l'appétit	
Affections psychiatriques		Etat confusionnel Troubles psychotiques Hallucinations Désorientation Anxiété	
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses Somnolence	Amnésie Aphasie Coordination anormale Vertiges Paresthésie Tremblements Trouble de l'équilibre Trouble de mémoire Dysphasie Dysarthrie Troubles de l'attention Troubles de la marche Myoclonie	Hypokinésie
Affections oculaires	Des modifications de la pigmentation (modification de la couleur) des tissus oculaires, incluant la rétine, ont été observées après plusieurs années de traitement. Certains de ces cas ont été associés à un trouble visuel	Diplopie Vision trouble Maculopathie vitelliforme acquise	
Affections gastro-intestinales		Nausées Constipation Dyspepsie Sécheresse buccale	Dysphagie
Affections hépatobiliaires		Augmentation des enzymes hépatiques	
Affections de la peau	Des modifications de la		Rash cutané

et du tissu sous-cutané	couleur bleu-gris des ongles, des lèvres et/ou de la peau ont été observées, généralement à des doses élevées et après plusieurs années de traitement		Hyperhidrose
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie Hésitation urinaire Hématurie Chromaturie	Rétention urinaire Néphrolithiase
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Asthénie Malaise Œdème périphérique	

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables liés aux troubles de la miction, y compris la rétention urinaire, ont été signalés chez 5% des patients traités par retigabine d'après les données compilées de tolérance dans les essais (voir rubrique 4.4). La plupart des événements sont survenus dans les 8 premières semaines de traitement, sans relation apparente dose- effet.

En se basant sur les données compilées, un état confusionnel a été rapporté chez 9% des patients traités par retigabine, des hallucinations chez 2% des patients et des troubles psychotiques chez 1% des patients (voir rubrique 4.4). La majorité des effets indésirables sont survenus dans les 8 premières semaines de traitement et une relation dose-effet a été retrouvée uniquement pour l'état confusionnel.

Les données sur les effets indésirables des sujets ayant participé aux essais cliniques ont montré un taux d'évènement de décoloration des ongles, des lèvres, de la peau et/ou des muqueuses par patient et par année d'exposition de 3,6%. Les incidences cumulatives d'un événement à 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 5 ans d'exposition sont d'environ 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% et 16,7% respectivement.

Environ 30-40% des sujets ayant participé aux essais cliniques, traités avec la retigabine, et ayant subi un examen de la peau et/ou ophtalmologique présentaient une décoloration des ongles, des lèvres, de la peau et/ou des muqueuses ou une pigmentation oculaire non rétinienne et environ 15-30 % des sujets ayant participé aux essais cliniques, traités avec la retigabine et ayant subi un examen ophtalmologique avaient une pigmentation de la rétine. De plus, des cas de maculopathies acquises de type vitelliforme ont été identifiés à la fois dans les études cliniques et les rapports spontanés.

Les données chez les personnes âgées indiquent qu'elles peuvent être plus susceptibles de présenter certains effets indésirables du système nerveux central, incluant somnolence, amnésie, coordination anormale, vertiges, tremblements, troubles de l'équilibre, trouble de la mémoire et troubles de la marche.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Les données concernant le surdosage avec la retigabine sont limitées.

Des cas de surdosages à plus de 2500 mg / jour de retigabine ont été rapportés pendant les études cliniques. En plus des effets indésirables observés à des doses thérapeutiques, les symptômes du surdosage par la retigabine incluaient une agitation, un comportement agressif et une irritabilité. Aucune séquelle n'a été rapportée.

Dans une étude chez des volontaires sains, une arythmie cardiaque (arrêt cardiaque / asystolie ou tachycardie ventriculaire) est survenue chez deux sujets dans les 3 heures suivant la prise unique de 900 mg de retigabine. Les arythmies cardiaques se sont résolues spontanément et les 2 volontaires ont guéri sans séquelle.

Conduite à tenir

En cas de surdosage, il est recommandé de donner au patient le traitement symptomatique approprié selon l'indication clinique, incluant une surveillance par électrocardiogramme (ECG). Une prise en charge complémentaire telle que recommandée par le centre national anti-poison devra être réalisée, quand cela est possible.

L'hémodialyse a montré une réduction des concentrations plasmatiques de retigabine et du NAMR d'environ 50%.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptiques, autres antiépileptiques, code ATC : N03AX21.

Mécanisme d'action

Les canaux potassiques font partie des canaux ioniques voltage-dépendant que l'on trouve dans les cellules neuronales et sont des éléments déterminants de l'activité neuronale. Des études *in vitro* indiquent que la retigabine agit essentiellement par l'ouverture des canaux potassiques neuronaux (KCNQ2 [Kv7.2] et KCNQ3 [Kv7.3]). Ceci stabilise le potentiel de repos de la membrane et contrôle l'excitabilité électrique infraliminaire dans les neurones, prévenant ainsi le déclenchement d'éventuels potentiels d'action épileptiformes. Des mutations dans les canaux KCNQ sont à la base de plusieurs troubles héréditaires chez l'homme y compris l'épilepsie (KCNQ2 et 3). Le mécanisme d'action de la retigabine sur les canaux potassiques a été bien documentée, mais d'autres mécanismes par lesquels la retigabine pourrait avoir un effet antiépileptique ne sont pas encore complètement élucidés.

Dans un ensemble de modèles de crise épileptique, la retigabine a augmenté le seuil des crises induites par un électrochoc maximal, le pentylènetétrazol, la picratoline et le N-méthyl-D-aspartate. La retigabine a également présenté des effets inhibiteurs dans plusieurs modèles d'embrasement (kindling), que ça soit pendant les crises et, dans certains cas, au cours de la phase de développement. De plus, la retigabine a été efficace dans la prévention des états de mal épileptique chez des rongeurs ayant des lésions épileptogènes induites par le cobalt, et dans l'inhibition des crises toniques de l'extenseur chez les souris génétiquement susceptibles. La pertinence de ces modèles pour l'épilepsie humaine n'est cependant pas connue.

Effets pharmacodynamiques

Chez le rat, la retigabine a augmenté le temps de sommeil induit par le thiopental sodique de 4 min à

53 min, environ et le temps de sommeil induit par le propofol 8 min à 12 min environ. Il n'y avait aucun effet sur le temps de sommeil induit par l'halothane ou le méthohexital sodique. La retigabine peut augmenter la durée de l'anesthésie induite par certains anesthésiques (par exemple le thiopental sodique).

Efficacité clinique du traitement par retigabine en association dans les crises partielles

Trois essais multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo avec un total de 1239 patients adultes ont été réalisés pour évaluer l'efficacité de la retigabine en association dans le traitement des crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire. Tous les patients inclus devaient présenter des crises non contrôlées de manière satisfaisant par l'administration concomitante de 1 à 3 médicaments antiépileptiques, et plus de 75% des patients recevaient 2 médicaments antiépileptiques ou plus. Dans toutes les études, les patients souffraient d'épilepsie depuis 22 ans en moyenne et la fréquence médiane des crises à l'état de base était de 8 à 12 crises sur 28 jours. Les patients ont été randomisés pour recevoir le placebo ou la retigabine à 600, 900 ou 1200 mg/jour (voir tableau 1). Durant une période de base de 8 semaines, les patients devaient présenter un nombre de crises partielles ≥ 4 sur 28 jours. La période maximale sans crise ne devait pas être ≥ 21 jours. La durée de la phase d'entretien a été de 8 à 12 semaines.

Les critères principaux d'efficacité étaient :

- le pourcentage de changement de la fréquence totale des crises partielles sur 28 jours au cours de la période de double aveugle (phases d'augmentation posologique et d'entretien) par rapport à la période de référence dans les trois essais,
- taux de répondeurs (défini comme le pourcentage de patients ayant une diminution $\geq 50\%$ de la fréquence totale des crises partielles sur 28 jours) au cours de la phase d'entretien (études 301 et 302 seulement) par rapport à la période de référence.

La retigabine en association a été efficace dans le traitement des crises partielles de l'adulte dans les trois essais cliniques (Tableau 1). La retigabine a été statistiquement significativement supérieure au placebo à 600 mg/jour (un essai), 900 mg/jour (deux essais) et 1200 mg/jour (deux essais).

Les études n'ont pas été conçues pour évaluer des associations spécifiques de médicaments antiépileptiques. Par conséquent, l'efficacité et la tolérance de la retigabine n'ont pas été démontrées lorsque le produit est administré de façon concomitante avec des médicaments antiépileptiques qui ont été moins souvent utilisés comme traitement de fond dans les études cliniques, y compris le lévétiracétam.

Tableau 1 : résumé du pourcentage de changement de la fréquence des crises partielles et du taux de répondeurs après 28 jours

Essai (n=population en phase double aveugle; n=population en phase d'entretien)	Placebo	Retigabine		
		600 mg/jour	900 mg/jour	1200 mg/jour
Essai 205 (n=396 ; n=303)				
% de changement de la fréquence totale des crises partielles (médiane)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Taux de répondeurs (critère secondaire)	26%	28%	41%*	41%*
Essai 301 (n=305; n=256)				
% de changement de la fréquence totale des crises partielles (médiane)	-18%	~	~	-44%*
Taux de répondeurs	23%	~	~	56%*
Essai 302 (n=538; n=471)				
% de changement de la fréquence totale des crises partielles (médiane)	-16%	-28%*	40%*	~
Taux de répondeurs	19%	39%*	47%*	~

* Statistiquement significatif, $p \leq 0,05$

~ Dose non étudiée

Dans des extensions en ouvert des 3 essais contrôlés par placebo, la persistance de l'efficacité du traitement a été maintenue pendant une période d'évaluation d'au moins 12 mois (365 patients).

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Trobalt dans la population pédiatrique âgée de 0 à moins de 2 ans avec le syndrome de Lennox-Gastaut (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation pédiatrique).

L'Agence Européenne du Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Trobalt dans la population pédiatrique âgée de 2 à moins de 18 ans présentant le syndrome de Lennox-Gastaut et dans la population pédiatrique âgée de 0 à moins de 18 ans présentant des crises partielles (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration des doses orales uniques et répétées, la retigabine est rapidement absorbée avec des valeurs médianes de t_{max} généralement situées entre 0,5 et 2 heures. La biodisponibilité orale absolue de la retigabine est d'environ 60% par rapport à l'administration intraveineuse.

L'administration de la retigabine avec un repas riche en graisses ne modifie pas la valeur globale de l'absorption de la retigabine mais la nourriture réduit la variabilité inter-individuelle de la C_{max} (23%) par rapport à l'administration à jeun (41%) et conduit à une augmentation de la C_{max} (38%). L'effet de la nourriture sur la C_{max} dans des conditions cliniques usuelles ne devrait pas être cliniquement pertinent. Par conséquent Trobalt peut être pris avec ou sans nourriture.

Distribution

La retigabine se lie environ à 80% aux protéines plasmatiques sur un intervalle de concentration allant de 0,1 à 2 µg/ml. Le volume de distribution de la retigabine à l'état d'équilibre est de 2 à 3 l/kg après administration intraveineuse.

Biotransformation

La retigabine est fortement métabolisée chez l'homme. Une fraction substantielle de la dose de retigabine est convertie en dérivés N-glucuroconjugués inactifs. La retigabine est également métabolisée en métabolite N-acétylé (NAMR) qui est également ensuite glucuroconjugué. NAMR a une activité antiepileptique, mais il est beaucoup moins puissant que la retigabine dans les modèles de crises animales.

Il n'a pas été mis en évidence de métabolisme oxydatif de la retigabine ou du NAMR par les isozymes du cytochrome P450. Par conséquent, il est peu probable que la pharmacocinétique de la retigabine et du métabolite N-acétylé soit affectée par la co-administration d'inhibiteurs ou d'inducteurs du cytochrome P450.

Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont montré peu ou pas d'effet inhibiteur de la retigabine sur les principales iso-enzymes du cytochrome P450 (y compris CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4 / 5). De plus, la retigabine et le métabolite N-acétylé n'ont pas induit le CYP1A2 ou le CYP3A4 / 5 dans des hépatocytes primaires humains. Par conséquent, il est peu probable que la retigabine affecte la pharmacocinétique de la plupart des substrats des isoenzymes du cytochrome P450 par des mécanismes d'inhibition ou d'induction.

Elimination

L'élimination de la retigabine se fait par combinaison du métabolisme hépatique et de l'excrétion rénale. Approximativement 84% de la dose administrée est retrouvée dans les urines, incluant le métabolite N-acétylé (18%), le N-glucuroconjugué de la substance active mère et du métabolite N-acétylé (24%), ou la substance active mère (36%). Seulement 14% de la retigabine sont retrouvés dans les fèces. La retigabine a une demi-vie plasmatique d'environ 6 à 10 heures. La clairance totale de la retigabine plasmatique suite à une administration intraveineuse est habituellement de 0,4 à 0,6 l/h/kg.

Linéarité

La pharmacocinétique de la retigabine est essentiellement linéaire sur un intervalle de dose unique allant de 25 à 600 mg chez des volontaires sains et jusqu'à 1200 mg par jour chez des patients épileptiques, sans accumulation inattendue après administrations répétées.

Populations particulières de patients

Insuffisant rénal

Dans un essai à dose unique, l'ASC de la retigabine a été augmentée d'environ 30% chez des volontaires ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/minute) et d'environ 100% chez des volontaires ayant une insuffisance modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/minute), par comparaison à des volontaires sains. L'ajustement de la dose de Trobalt est recommandé chez les patients ayant une insuffisance modérée à sévère. Aucun ajustement n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (voir rubrique 4.2).

Dans un deuxième essai à dose unique chez des volontaires sains et des sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal, l'ASC de la retigabine a été augmentée d'environ 100% chez les sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal par rapport à des volontaires sains.

Dans une seconde étude à dose unique chez des sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal hémodialysés (n=8), le démarrage de la dialyse environ 4 heures après une dose unique de retigabine (100 mg) a entraîné une réduction médiane des concentrations plasmatiques de retigabine de 52% entre le début et la fin de la dialyse. Le pourcentage de diminution de la concentration plasmatique pendant la dialyse variait de 34% à 60% sauf pour un sujet qui a eu une réduction de 17%.

Insuffisant hépatique

Dans un essai à dose unique, l'ASC de la retigabine n'a pas été affectée de façon cliniquement significative par une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6). L'ASC de la retigabine a été augmentée d'environ 50% chez des volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) et d'environ 100% chez des volontaires ayant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9), comparativement aux volontaires sains. L'ajustement de la dose de Trobalt est recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.2).

Poids corporel

Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance de la retigabine a augmenté avec l'augmentation de la surface corporelle. Toutefois, cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative, et comme la dose de la retigabine est adaptée en fonction de la réponse du patient et de la tolérance, des ajustements posologiques ne sont pas nécessaires sur la base du poids corporel.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Dans un essai à dose unique, la retigabine a été éliminée plus lentement chez des sujets âgés volontaires sains (âgés de 66 à 82 ans) par rapport à des jeunes adultes volontaires sains conduisant à une ASC supérieure (d'environ 40 à 50%) et une demie-vie terminale plus longue (30%) (voir rubrique 4.2).

Genre

Les résultats d'un essai à dose unique a montré que chez des jeunes volontaires sains, la C_{max} de la retigabine a été environ 65% plus élevée chez les femmes que chez les hommes, et chez les volontaires sains âgés (66 à 82 ans), la C_{max} de la retigabine a été environ 75% plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Quand la C_{max} est rapportée au poids, les valeurs étaient supérieures d'approximativement 30% chez les femmes jeunes comparée aux hommes jeunes et d'approximativement 40% chez les femmes âgées comparée aux hommes âgés. Cependant, il n'y a eu aucune différence entre les genres après normalisation de la clairance par le poids, et comme la retigabine est ajustée en fonction de la réponse et de la tolérance individuelles du patient aucun ajustement de la dose de Trobalt en fonction du genre n'est nécessaire.

Race

Une analyse post-hoc des multiples études réalisées chez les volontaires sains a montré une diminution de 20% de la clairance de la retigabine chez des volontaires sains de race noire par rapport à des volontaires sains de type caucasien. Cependant, cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif, et par conséquent aucun ajustement de la dose de Trobalt n'est recommandé.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la retigabine chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été étudiée. Une étude en ouvert de pharmacocinétique à doses multiples, de sécurité et de tolérance chez cinq sujets âgés de 12 ans à moins de 18 ans présentant des crises partielles a démontré que la pharmacocinétique de la retigabine chez les adolescents était comparable avec celle chez les adultes. Cependant, l'efficacité et la sécurité de la retigabine n'ont pas été déterminées chez les adolescents.

5.3 Données de sécurité préclinique

La dose maximale atteinte dans des essais à dose répétée a été limitée par l'augmentation des effets pharmacologiques de la retigabine (dont l'ataxie, l'hypokinésie et les tremblements). Quand aucun

effet n'était observé, l'exposition animale dans ces études était généralement inférieure à celle atteinte chez l'homme aux doses thérapeutiques recommandées.

Une distension de la vésicule biliaire a été observée dans les études chez les chiens, mais il n'y avait aucune preuve de cholestase ou d'autres signes de dysfonctionnement de la vésicule biliaire, et le volume excrété de la bile est resté inchangé. La distension de la vésicule biliaire chez le chien a entraîné une compression focale du foie. Aucun signe d'un dysfonctionnement de la vésicule biliaire n'a été observé cliniquement.

Les données non cliniques issues des études du potentiel génotoxique et cancérigène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicologie de la reproduction

La retigabine n'a eu aucun effet sur la fertilité ou les fonctions générales de reproduction.

Chez les rats, la retigabine et/ou ses métabolites ont traversé le placenta conduisant à des concentrations dans les tissus qui ont été similaires entre les femelles et les fœtus.

Il n'y a eu aucune preuve de tératogenèse suite à l'administration de retigabine à des animaux gravides pendant la période d'organogénèse. Dans un essai sur les effets potentiels de la retigabine sur le développement gestationnel tardif et post-natal chez les rats, la retigabine a été associée à une mortalité périnatale accrue chez des rats suite à une administration durant la gestation. De plus, il y a eu un retard dans le développement de la réponse de sursaut à une stimulation sonore. Ces résultats ont été observés à des niveaux d'exposition plus faibles que les doses cliniques recommandées et étaient accompagnés par des toxicités chez la femelle (incluant ataxie, hypokinésie, tremblement et diminution de la prise de poids). Les toxicités maternelles intervenaient à hautes doses chez les femelles et par conséquent des marges de sécurité doivent être déduites pour être transposées en thérapie humaine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Croscarmellose sodique
Hypromellose
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline.

Pelliculage

Comprimés de 50 mg:
Polyalcool vinylique
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Laque aluminique carmin d'indigo (E132)
Carmin (E120)
Lécithine de soja
Gomme xanthane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés de 50 mg :

Plaquettes opaques d'un complexe PVC-PVDC-aluminium. Etui contenant 21 ou 84 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/681/001, EU/1/14/681/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 mars 2011

Date de dernier renouvellement : 14 janvier 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trobalt 100 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de retigabine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de 7,1 mm, verts, ronds, marqués "RTG 100" sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Trobalt est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielle résistantes avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus, lorsque les autres associations médicamenteuses appropriées se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose de Trobalt doit être augmentée progressivement en fonction de la réponse de chaque patient afin d'optimiser la balance bénéfice/risque.

La dose maximale totale journalière en début de traitement est de 300 mg/jour (100 mg trois fois par jour). Puis, la dose journalière totale peut être augmentée de 150 mg maximum chaque semaine, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient. Une dose entre 600 mg/jour et 1200 mg/jour est attendue comme dose d'entretien efficace.

La dose maximale d'entretien est de 1200 mg/jour. La tolérance et l'efficacité des doses supérieures à 1200 mg/jour n'ont pas été étudiées.

Si un patient oublie de prendre une ou plusieurs prises, il est recommandé qu'il prenne une prise unique dès qu'il y pense.

Un intervalle d'au moins 3 heures devra être respecté entre cette prise et la prochaine puis l'horaire normal des prises devra être repris.

Lors de l'arrêt du traitement avec Trobalt, la dose doit être diminuée progressivement sur une période d'au moins 3 semaines (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées (65 ans et plus)

Les données sur l'efficacité et la tolérance de la retigabine chez les patients âgés de 65 ans et plus. Une réduction de la dose d'instauration de traitement et d'entretien est recommandée chez les patients âgés.

La dose totale d'instauration de traitement est de 150 mg/jour et pendant toute la phase d'augmentation progressive, la dose journalière totale pourra être augmentée de 150 mg maximum chaque semaine, selon la réponse et la tolérance individuelles du patient. Des doses supérieures à 900 mg/jour ne sont pas recommandées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

La retigabine et ses métabolites sont principalement éliminés par excrétion rénale.

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine allant de 50 à 80 ml/minute ; voir rubrique 5.2).

Une diminution de 50% des doses d'instauration de traitement et d'entretien de Trobalt est recommandée chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/minute; voir rubrique 5.2).

La dose totale d'instauration de traitement est de 150 mg/jour, et il est recommandé pendant la période d'augmentation de posologie, que la dose totale journalière soit augmentée de 50 mg chaque semaine, jusqu'à une dose maximale totale de 600 mg/jour.

Pour les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal hémodialysés, les trois doses quotidiennes doivent être prises comme d'habitude le jour de la dialyse. De plus, une dose unique supplémentaire est recommandée immédiatement après l'hémodialyse. Si des crises se produisent vers la fin de la dialyse alors une dose supplémentaire peut être envisagée au début des séances de dialyse ultérieures.

Insuffisance hépatique

Aucune diminution des posologies n'est requise chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5 à 6 ; voir rubrique 5.2).

Une diminution de 50% des doses d'instauration de traitement et d'entretien de Trobalt est recommandée pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère (score Child-Pugh ≥ 7 ; voir rubrique 5.2). La dose totale d'instauration de traitement est de 150 mg/jour, et il est recommandé pendant la période d'augmentation de posologie, que la dose totale journalière soit augmentée de 50 mg chaque semaine, jusqu'à une dose maximale totale de 600 mg/jour.

Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance de la retigabine chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.2). Les données pharmacocinétiques actuellement disponibles sont décrites en section 5.2, mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Trobalt se prend par voie orale. Les comprimés doivent être pris en 3 prises quotidiennes. Il peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être croqués, écrasés ou coupés.

Trobalt peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Affections oculaires

Des modifications de la pigmentation (modification de la couleur) des tissus oculaires, incluant la rétine ont été rapportées dans les études cliniques à long terme avec la retigabine, parfois mais pas toujours associées à des changements pigmentaires de la peau, des lèvres ou des ongles (voir ci-dessous et la rubrique 4.8). Chez certains sujets des cas de régression de la pigmentation rétinienne ont été rapportés après l'arrêt de la retigabine. Le pronostic à long terme de ces effets est actuellement inconnu, mais certains cas ont été associés à un trouble visuel.

De plus, une forme distincte d'anomalie maculaire avec des caractéristiques de maculopathie vitelliforme a aussi été identifiée (voir rubrique 4.8), le plus souvent par tomographie en cohérence optique (OCT). La progression de la maculopathie vitelliforme et son impact sur la fonction maculaire et rétinienne ainsi que sur la vision ne sont pas établis. Les anomalies de la vision (constriction du champ visuel, perte de sensibilité centrale et acuité visuelle diminuée) ont été rapportées.

Tous les patients doivent suivre des examens ophtalmologiques complets avant l'instauration du traitement et au moins tous les six mois qui doivent inclure l'acuité visuelle, l'examen à la lampe à fente, des photographies du fond d'œil et un examen maculaire par OCT. Si des changements de pigmentation rétinienne, une maculopathie vitelliforme ou des modifications de la vision sont détectés, le traitement par Trobalt doit être poursuivi uniquement après une réévaluation minutieuse du rapport bénéfices-risques. Si le traitement est poursuivi, le patient doit être plus étroitement surveillé.

Affections de la peau

Des modifications de la pigmentation (modification de la couleur) de la peau, des lèvres ou des ongles ont été rapportées dans les études cliniques à long terme avec la retigabine, parfois mais pas toujours associées à des changements pigmentaires des tissus oculaires (voir le paragraphe ci-dessus et la rubrique 4.8). Chez les patients qui développent ces modifications, le traitement par Trobalt doit être continué uniquement après une réévaluation minutieuse du rapport bénéfices-risques.

Rétention urinaire

Une rétention urinaire, une dysurie et une hésitation urinaire ont été rapportées dans les essais cliniques contrôlés avec la retigabine, généralement dans les 8 premières semaines de traitement (voir rubrique 4.8). Trobalt doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque de rétention urinaire, et il est recommandé d'informer les patients du risque de ces possibles effets.

Intervalle QT

Une étude sur la conduction cardiaque chez les volontaires sains a montré que la retigabine à la dose de 1200 mg/jour a entraîné un prolongement de l'intervalle QT. Une augmentation moyenne de l'intervalle QT corrigé (QTcI) d'un maximum de 6,7 ms (limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de 12,6 ms) a été observée dans les 3 heures suivant l'administration. Trobalt doit être prescrit avec prudence lorsqu'il est associé à des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et chez les patients présentant un allongement connu de l'intervalle QT, une insuffisance cardiaque congestive, une hypertrophie ventriculaire, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie et chez les patients de 65 ans et plus en début de traitement.

Chez ces patients il est recommandé de faire un électrocardiogramme (ECG) avant de commencer le traitement avec Trobalt et pour ceux dont l'intervalle QT de base est supérieur à 440 ms, un ECG devra être réalisé dès atteinte de la dose d'entretien.

Troubles psychiatriques

Un état confusionnel, des troubles psychotiques et des hallucinations ont été rapportés dans les essais cliniques contrôlés avec la retigabine (voir rubrique 4.8). Ces effets surviennent généralement dans les

8 premières semaines de traitement, et ont fréquemment conduit à l'arrêt du traitement chez les patients affectés. Il est recommandé d'informer les patients du risque de ces possibles effets.

Risque suicidaire

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés contre placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la retigabine.

Par conséquent les patients doivent être surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé.

Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées ou de comportements suicidaires.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Les patients âgés peuvent présenter un risque accru de survenue d'effets secondaires sur le système nerveux central, de rétention urinaire et de fibrillation auriculaire. Trobalt doit être utilisé avec prudence dans cette population et une réduction de la dose d'instauration de traitement et d'entretien est recommandée (voir rubrique 4.2 et 5.2).

Crises à l'arrêt du traitement

Trobalt doit être arrêté progressivement afin de réduire le risque potentiel d'effet rebond sur les crises. Il est recommandé que la dose de Trobalt soit réduite sur une période d'au moins 3 semaines, à moins que des problèmes de tolérance n'exigent un arrêt immédiat (voir rubrique 4.2).

Tests de laboratoire

De fausses augmentations de la bilirubine plasmatique et urinaire réalisées en laboratoires d'analyse peuvent être observées en cas de prise de la retigabine.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Autres médicaments antiépileptiques

Les données *in vitro* montrent un faible potentiel d'interactions avec les autres antiépileptiques (voir rubrique 5.2). Le potentiel d'interaction médicamenteuse du produit a donc été évalué sur la base d'une analyse compilée d'études cliniques et même si cette analyse n'est pas considérée comme étant aussi robuste que celles des études d'interactions classiques, les résultats confirment les données observées *in vitro*.

Basé sur ces données compilées, la retigabine n'entraîne pas d'effets cliniquement significatifs sur les concentrations plasmatiques des médicaments antiépileptiques suivants :

- Carbamazépine, clobazam, clonazépan, gabapentine, lamotrigine, lévétiracétam, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, prégabaline, topiramate, valproate, zonisamide.

Sur la base de ces données, aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la retigabine n'a été observé avec les médicaments antiépileptiques suivants:

- lamotrigine, lévétiracétam, oxcarbazépine, topiramate, valproate.

Cette analyse n'a montré aucun effet cliniquement significatif des inducteurs (phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) sur la clairance de la retigabine.

Toutefois, les données à l'état d'équilibre obtenues à partir d'un nombre limité de patients dans des études de phase II ont montré que:

- La phénytoïne peut réduire l'exposition systémique en retigabine de 35%
- La carbamazépine peut réduire l'exposition systémique en retigabine de 33%

Interaction avec la digoxine

Les données d'une étude *in vitro* montrent que le métabolite N-acétylé de la retigabine (NAMR) inhibe le transport de la digoxine médié par la glycoprotéine P de façon concentration dépendante.

Sur la base d'une étude réalisée chez des volontaires sains, l'administration de la retigabine aux doses thérapeutiques (600 – 1200 mg/jour) a provoqué une augmentation mineure de l'ASC de la digoxine (8 -18%) après administration d'une dose unique de digoxine par voie orale. Cette augmentation ne semble pas être dépendante de la dose de la retigabine et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Il n'y a pas eu de changement significatif de la C_{max} de la digoxine. Aucun ajustement de la posologie de la digoxine n'est nécessaire.

Interaction avec les anesthésiques

Trobalt pourrait augmenter la durée de l'anesthésie induite par certains anesthésiques (par exemple le thiopental sodique ; voir rubrique 5.1).

Interaction avec l'alcool

La co-administration d'éthanol (1,0 g/kg) avec de la retigabine (200 mg) a conduit à une augmentation des troubles visuels chez des volontaires sains. Il est recommandé d'informer les patients des effets possibles sur la vision lors de la prise de Trobalt avec de l'alcool.

Contraceptifs oraux

Pour des doses de retigabine allant jusqu'à 750 mg par jour, la retigabine n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des composés oestrogéniques (éthinyloestradiol) et progestatifs (noréthistérone) des pilules contraceptives orales. De plus, il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif des pilules contraceptives faiblement dosées sur la pharmacocinétique de la retigabine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risques liés aux médicaments antiépileptiques en général

Un avis médical doit être donné aux femmes en âge de procréer. La nécessité d'un traitement par les médicaments antiépileptiques doit être réévaluée lorsqu'une femme envisage une grossesse. Chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut conduire à l'augmentation des crises qui pourraient avoir des conséquences graves pour la femme et son fœtus.

Le risque de malformations congénitales est augmenté par un facteur de 2 à 3 chez les enfants nés de mères traitées par des médicaments antiépileptiques comparé à l'incidence attendue dans la population générale qui est d'environ 3%. Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les fentes labiales, les malformations cardiovasculaires et les anomalies du tube neural. Un traitement associant plusieurs antiépileptiques est associé à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie aussi la monothérapie doit être utilisée chaque fois que possible.

Risques liés à Trobalt

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de la retigabine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal sur la toxicité de la reproduction sont insuffisantes car les taux plasmatiques obtenus dans ces études étaient plus faibles que ceux atteints chez l'homme aux doses thérapeutiques (voir rubrique 5.3). Dans une étude de développement chez les rats dont les mères ont été traitées par la retigabine pendant la gestation, un retard dans le développement de la réponse de sursaut à une

stimulation sonore a été observé chez les rats (voir rubrique 5.3). La significativité clinique de cette observation n'est pas connue.

Trobalt n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyens contraceptifs.

Allaitement

On ne sait pas si la retigabine est excrétée dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont montré une excrétion de la retigabine et/ou de ses métabolites dans le lait maternel. Toute décision sur le maintien/l'arrêt de l'allaitement ou le maintien/l'arrêt du traitement par Trobalt doit être prise au regard du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Trobalt pour la femme.

Fertilité

Dans les études chez les animaux il n'y a eu aucun effet lié au traitement par la retigabine sur la fertilité. Cependant, les taux plasmatiques atteints dans ces études ont été inférieurs à ceux atteints à des doses thérapeutiques chez l'Homme (voir rubrique 5.3).

L'effet de la retigabine sur la fertilité humaine n'a pas été établi.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets secondaires comme des sensations vertigineuses, une somnolence, une diplopie et une vision trouble ont été rapportées dans les essais cliniques contrôlés, particulièrement pendant la phase de titration (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'informer les patients du risque de survenue de tels effets indésirables à l'instauration du traitement et à chaque étape d'augmentation de la posologie, et d'informer les patients de ne pas conduire ou de ne pas utiliser de machines tant qu'il n'a pas été établi que leurs capacités pour de telles activités ne sont pas affectées par Trobalt.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'analyse des données de tolérance des trois études contrôlées multicentriques, randomisées, en double aveugle contre placebo a montré que les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérées et étaient plus généralement rapportés au cours des 8 premières semaines de traitement. Il existe une relation dose dépendante évidente concernant les sensations vertigineuses, la somnolence, l'état confusionnel, l'aphasie, les troubles de la coordination, les tremblements, les troubles de l'équilibre, les troubles de la mémoire, les troubles de la marche, la vision floue et la constipation.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ayant conduit à un arrêt du traitement ont été les sensations vertigineuses, la somnolence, la fatigue et l'état confusionnel.

Liste des effets indésirables

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables :

Très fréquent:	$\geq 1/10$
Fréquent:	$\geq 1/100$ jusqu'à $< 1/10$
Peu fréquent:	$\geq 1/1000$ jusqu'à $< 1/100$
Rare:	$\geq 1/10000$ jusqu'à $< 1/1000$
Très rare:	$< 1/10000$

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Prise de poids Augmentation de l'appétit	
Affections psychiatriques		Etat confusionnel Troubles psychotiques Hallucinations Désorientation Anxiété	
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses Somnolence	Amnésie Aphasie Coordination anormale Vertiges Paresthésie Tremblements Trouble de l'équilibre Trouble de mémoire Dysphasie Dysarthrie Troubles de l'attention Troubles de la marche Myoclonie	Hypokinésie
Affections oculaires	Des modifications de la pigmentation (modification de la couleur) des tissus oculaires, incluant la rétine, ont été observées après plusieurs années de traitement. Certains de ces cas ont été associés à un trouble visuel	Diplopie Vision trouble Maculopathie vitelliforme acquise	
Affections gastro-intestinales		Nausées Constipation Dyspepsie Sécheresse buccale	Dysphagie
Affections hépatobiliaires		Augmentation des enzymes hépatiques	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Des modifications de la couleur bleu-gris des ongles, des lèvres et/ou de la peau ont été observées, généralement à des doses élevées et après plusieurs années de traitement		Rash cutané Hyperhidrose

Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie Hésitation urinaire Hématurie Chromaturie	Rétention urinaire Néphrolithiase
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Asthénie Malaise Œdème périphérique	

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables liés aux troubles de la miction, y compris la rétention urinaire, ont été signalés chez 5% des patients traités par retigabine d'après les données compilées de tolérance dans les essais (voir rubrique 4.4). La plupart des événements sont survenus dans les 8 premières semaines de traitement, sans relation apparente dose- effet.

En se basant sur les données compilées, un état confusionnel a été rapporté chez 9% des patients traités par retigabine, des hallucinations chez 2% des patients et des troubles psychotiques chez 1% des patients (voir rubrique 4.4). La majorité des effets indésirables sont survenus dans les 8 premières semaines de traitement et une relation dose-effet a été retrouvée uniquement pour l'état confusionnel.

Les données sur les effets indésirables des sujets ayant participé aux essais cliniques ont montré un taux d'événement de décoloration des ongles, des lèvres, de la peau et/ou des muqueuses par patient et par année d'exposition de 3,6%. Les incidences cumulatives d'un événement à 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 5 ans d'exposition sont d'environ 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% et 16,7% respectivement.

Environ 30-40% des sujets ayant participé aux essais cliniques, traités avec la retigabine, et ayant subi un examen de la peau et/ou ophtalmologique présentaient une décoloration des ongles, des lèvres, de la peau et/ou des muqueuses ou une pigmentation oculaire non rétinienne et environ 15-30 % des sujets ayant participé aux essais cliniques, traités avec la retigabine et ayant subi un examen ophtalmologique avaient une pigmentation de la rétine. De plus, des cas de maculopathies acquises de type vitelliforme ont été identifiés à la fois dans les études cliniques et les rapports spontanés.

Les données chez les personnes âgées indiquent qu'elles peuvent être plus susceptibles de présenter certains effets indésirables du système nerveux central, incluant somnolence, amnésie, coordination anormale, vertiges, tremblements, troubles de l'équilibre, trouble de la mémoire et troubles de la marche.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Les données concernant le surdosage avec la retigabine sont limitées.

Des cas de surdosages à plus de 2500 mg / jour de retigabine ont été rapportés pendant les études cliniques. En plus des effets indésirables observés à des doses thérapeutiques, les symptômes du surdosage par la retigabine incluaient une agitation, un comportement agressif et une irritabilité.

Aucune séquelle n'a été rapportée.

Dans une étude chez des volontaires sains, une arythmie cardiaque (arrêt cardiaque / asystolie ou tachycardie ventriculaire) est survenue chez deux sujets dans les 3 heures suivant la prise unique de 900 mg de retigabine. Les arythmies cardiaques se sont résolues spontanément et les 2 volontaires ont guéri sans séquelle.

Conduite à tenir

En cas de surdosage, il est recommandé de donner au patient le traitement symptomatique approprié selon l'indication clinique, incluant une surveillance par électrocardiogramme (ECG). Une prise en charge complémentaire telle que recommandée par le centre national anti-poison devra être réalisée, quand cela est possible.

L'hémodialyse a montré une réduction des concentrations plasmatiques de retigabine et du NAMR d'environ 50%.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptiques, autres antiépileptiques, code ATC : N03AX21.

Mécanisme d'action

Les canaux potassiques font partie des canaux ioniques voltage-dépendant que l'on trouve dans les cellules neuronales et sont des éléments déterminants de l'activité neuronale. Des études *in vitro* indiquent que la retigabine agit essentiellement par l'ouverture des canaux potassiques neuronaux (KCNQ2 [Kv7.2] et KCNQ3 [Kv7.3]). Ceci stabilise le potentiel de repos de la membrane et contrôle l'excitabilité électrique infraliminaire dans les neurones, prévenant ainsi le déclenchement d'éventuels potentiels d'action épileptiformes. Des mutations dans les canaux KCNQ sont à la base de plusieurs troubles héréditaires chez l'homme y compris l'épilepsie (KCNQ2 et 3). Le mécanisme d'action de la retigabine sur les canaux potassiques a été bien documenté, mais d'autres mécanismes par lesquels la retigabine pourrait avoir un effet antiépileptique ne sont pas encore complètement élucidés.

Dans un ensemble de modèles de crise épileptique, la retigabine a augmenté le seuil des crises induites par un électrochoc maximal, le pentylènetétrazol, la picratoline et le N-méthyl-D-aspartate. La retigabine a également présenté des effets inhibiteurs dans plusieurs modèles d'embrasement (kindling), que ça soit pendant les crises et dans certains cas, au cours de la phase de développement. De plus, la retigabine a été efficace dans la prévention des états de mal épileptique chez des rongeurs ayant des lésions épileptogènes induites par le cobalt, et dans l'inhibition des crises toniques de l'extenseur chez les souris génétiquement susceptibles. La pertinence de ces modèles pour l'épilepsie humaine n'est cependant pas connue.

Effets pharmacodynamiques

Chez le rat, la retigabine a augmenté le temps de sommeil induit par le thiopental sodique de 4 min à 53 min, environ et le temps de sommeil induit par le propofol 8 min à 12 min environ. Il n'y avait aucun effet sur le temps de sommeil induit par l'halothane ou le méthohexital sodique. La retigabine peut augmenter la durée de l'anesthésie induite par certains anesthésiques (par exemple le thiopental sodique).

Efficacité clinique du traitement par retigabine en association dans les crises partielles

Trois essais multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo avec un total de 1239 patients adultes ont été réalisés pour évaluer l'efficacité de la retigabine en association dans le traitement des crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire. Tous les patients inclus devaient présenter des crises non contrôlées de manière satisfaisant par l'administration concomitante de 1 à 3 médicaments antiépileptiques, et plus de 75% des patients recevaient 2 médicaments antiépileptiques ou plus. Dans toutes les études, les patients souffraient d'épilepsie depuis 22 ans en moyenne et la fréquence médiane des crises à l'état de base était de 8 à 12 crises sur 28 jours. Les patients ont été randomisés pour recevoir le placebo ou la retigabine à 600, 900 ou 1200 mg/jour (voir tableau 1). Durant une période de base de 8 semaines, les patients devaient présenter un nombre de crises partielles ≥ 4 sur 28 jours. La période maximale sans crise ne devait pas être ≥ 21 jours. La durée de la phase d'entretien a été de 8 à 12 semaines.

Les critères principaux d'efficacité étaient :

- le pourcentage de changement de la fréquence totale des crises partielles sur 28 jours au cours de la période de double aveugle (phases d'augmentation posologique et d'entretien) par rapport à la période de référence dans les trois essais,
- taux de répondeurs (défini comme le pourcentage de patients ayant une diminution $\geq 50\%$ de la fréquence totale des crises partielles sur 28 jours) au cours de la phase d'entretien (études 301 et 302 seulement) par rapport à la période de référence.

La retigabine en association a été efficace dans le traitement des crises partielles de l'adulte dans les trois essais cliniques (Tableau 1). La retigabine a été statistiquement significativement supérieure au placebo à 600 mg/jour (un essai), 900 mg/jour (deux essais) et 1200 mg/jour (deux essais).

Les études n'ont pas été conçues pour évaluer des associations spécifiques de médicaments antiépileptiques. Par conséquent, l'efficacité et la tolérance de la retigabine n'ont pas été démontrées lorsque le produit est administré de façon concomitante avec des médicaments antiépileptiques qui ont été moins souvent utilisés comme traitement de fond dans les études cliniques, y compris le lévétiracétam.

Tableau 1 : résumé du pourcentage de changement de la fréquence des crises partielles et du taux de répondeurs après 28 jours

Essai (n=population en phase double aveugle; n=population en phase d'entretien)	Placebo	Retigabine		
		600 mg/jour	900 mg/jour	1200 mg/jour
Essai 205 (n=396; n=303)				
% de changement de la fréquence totale des crises partielles (médiane)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Taux de répondeurs (critère secondaire)	26%	28%	41%*	41%*
Essai 301 (n=305; n=256)				
% de changement de la fréquence totale des crises partielles (médiane)	-18%	~	~	-44%*
Taux de répondeurs	23%	~	~	56%*
Essai 302 (n=538; n=471)				
% de changement de la fréquence totale des crises partielles (médiane)	-16%	-28%*	-40%*	~
Taux de répondeurs	19%	39%*	47%*	~

* Statistiquement significatif, $p \leq 0,05$

~ Dose non étudiée

Dans des extensions en ouvert des 3 essais contrôlés par placebo, la persistance de l'efficacité du traitement a été maintenue pendant une période d'évaluation d'au moins 12 mois (365 patients).

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Trobalt dans la population pédiatrique âgée de 0 à moins de 2 ans avec le syndrome de Lennox-Gastaut (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation pédiatrique).

L'Agence Européenne du Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Trobalt dans la population pédiatrique âgée de 2 à moins de 18 ans présentant le syndrome de Lennox- Gastaut, et dans la population pédiatrique âgée de 0 à moins de 18 ans présentant des crises partielles (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration des doses orales uniques et répétées, la retigabine est rapidement absorbée avec des valeurs médianes de t_{max} généralement situées entre 0,5 et 2 heures. La biodisponibilité orale absolue de la retigabine est d'environ 60% par rapport à l'administration intraveineuse.

L'administration de la retigabine avec un repas riche en graisses ne modifie pas la valeur globale de l'absorption de la retigabine mais la nourriture réduit la variabilité inter-individuelle de la C_{max} (23%) par rapport à l'administration à jeun (41%) et conduit à une augmentation de la C_{max} (38%). L'effet de la nourriture sur la C_{max} dans des conditions cliniques usuelles ne devrait pas être cliniquement pertinent. Par conséquent Trobalt peut être pris avec ou sans nourriture.

Distribution

La retigabine se lie environ à 80% aux protéines plasmatiques sur un intervalle de concentration allant de 0,1 à 2 $\mu\text{g/ml}$. Le volume de distribution de la retigabine à l'état d'équilibre est de 2 à 3 l/kg après administration intraveineuse.

Biotransformation

La retigabine est fortement métabolisée chez l'homme. Une fraction substantielle de la dose de retigabine est convertie en dérivés N-glucuroconjugués inactifs. La retigabine est également métabolisée en métabolite N-acétylé (NAMR) qui est également ensuite glucuronoconjugué. NAMR a une activité antiépileptique, mais il est beaucoup moins puissant que la retigabine dans les modèles de crises animales.

Il n'a pas été mis en évidence de métabolisme oxydatif de la retigabine ou du NAMR par les isozymes du cytochrome P450. Par conséquent, il est peu probable que la pharmacocinétique de la retigabine et du métabolite N-acétylé soit affectée par la co-administration d'inhibiteurs ou d'inducteurs du cytochrome P450.

Des études in vitro sur des microsomes hépatiques humains ont montré peu ou pas d'effet inhibiteur de la retigabine sur les principales iso-enzymes du cytochrome P450 (y compris CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4 / 5). De plus, la retigabine et le métabolite N-acétylé n'ont pas induit le CYP1A2 ou le CYP3A4 / 5 dans des hépatocytes primaires humains. Par conséquent il est peu probable que la retigabine affecte la pharmacocinétique de la plupart des substrats des isoenzymes du cytochrome P450 par des mécanismes d'inhibition ou d'induction.

Élimination

L'élimination de la retigabine se fait par combinaison du métabolisme hépatique et de l'excrétion rénale. Approximativement 84% de la dose administrée est retrouvée dans les urines, incluant le métabolite N-acétylé (18%), le N-glucuroconjugué de la substance active mère et du métabolite N-acétylé (24%), ou la substance active mère (36%). Seulement 14% de la retigabine sont retrouvés dans les fèces. La retigabine a une demi-vie plasmatique d'environ 6 à 10 heures. La clairance totale de la retigabine plasmatique suite à une administration intraveineuse est habituellement de 0,4 à 0,6 l/h/kg.

Linéarité

La pharmacocinétique de la retigabine est essentiellement linéaire sur un intervalle de dose unique allant de 25 à 600 mg chez des volontaires sains et jusqu'à 1200 mg par jour chez des patients épileptiques, sans accumulation inattendue après administrations répétées.

Populations particulières de patients

Insuffisant rénal

Dans un essai à dose unique, l'ASC de la retigabine a été augmentée d'environ 30% chez des volontaires ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/minute) et d'environ 100% chez des volontaires ayant une insuffisance modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/minute), par comparaison à des volontaires sains. L'ajustement de la dose de Trobalt est recommandé chez les patients ayant une insuffisance modérée à sévère. Aucun ajustement n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (voir rubrique 4.2).

Dans un deuxième essai à dose unique chez des volontaires sains et des sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal, l'ASC de la retigabine a été augmentée d'environ 100% chez les sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal par rapport à des volontaires sains.

Dans une seconde étude à dose unique chez des sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal hémodialysés (n=8), le démarrage de la dialyse environ 4 heures après une dose unique de retigabine (100 mg) a entraîné une réduction médiane des concentrations plasmatiques de retigabine de 52% entre le début et la fin de la dialyse. Le pourcentage de diminution de la concentration plasmatique pendant la dialyse variait de 34% à 60% sauf pour un sujet qui a eu une réduction de 17%.

Insuffisant hépatique

Dans un essai à dose unique, l'ASC de la retigabine n'a pas été affectée de façon cliniquement significative par une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6). L'ASC de la retigabine a été augmentée d'environ 50% chez des volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) et d'environ 100% chez des volontaires ayant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9), comparativement aux volontaires sains. L'ajustement de la dose de Trobalt est recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.2).

Poids corporel

Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance de la retigabine a augmenté avec l'augmentation de la surface corporelle. Toutefois, cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative, et comme la dose de la retigabine est adaptée en fonction de la réponse du patient et de la tolérance, des ajustements posologiques ne sont pas nécessaires sur la base du poids corporel.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Dans un essai à dose unique, la retigabine a été éliminée plus lentement chez des sujets âgés volontaires sains (âgés de 66 à 82 ans) par rapport à des jeunes adultes volontaires sains conduisant à une ASC supérieure (d'environ 40 à 50%) et une demie-vie terminale plus longue (30%) (voir rubrique 4.2).

Genre

Les résultats d'un essai à dose unique a montré que chez des jeunes volontaires sains, la C_{max} de la retigabine a été environ 65% plus élevée chez les femmes que chez les hommes, et chez les volontaires sains âgés (66 à 82 ans), la C_{max} de la retigabine a été environ 75% plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Quand la C_{max} est rapportée au poids, les valeurs étaient supérieures d'approximativement 30% chez les femmes jeunes comparée aux hommes jeunes et d'approximativement 40% chez les femmes âgées comparée aux hommes âgés. Cependant, il n'y a eu aucune différence entre les genres après normalisation de la clairance par le poids, et comme la retigabine est ajustée en fonction de la réponse et de la tolérance individuelles du patient aucun ajustement de la dose de Trobalt en fonction du genre n'est nécessaire.

Race

Une analyse post-hoc des multiples études réalisées chez les volontaires sains a montré une diminution de 20% de la clairance de la retigabine chez des volontaires sains de race noire par rapport à des volontaires sains de type caucasien. Cependant, cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif, et par conséquent aucun ajustement de la dose de Trobalt n'est recommandé.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la retigabine chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été étudiée.

Une étude en ouvert de pharmacocinétique à doses multiples, de sécurité et de tolérance chez cinq sujets âgés de 12 ans à moins de 18 ans présentant des crises partielles a démontré que la pharmacocinétique de la retigabine chez les adolescents était comparable avec celle chez les adultes. Cependant, l'efficacité et la sécurité de la retigabine n'ont pas été déterminées chez les adolescents.

5.3 Données de sécurité préclinique

La dose maximale atteinte dans des essais à dose répétée a été limitée par l'augmentation des effets pharmacologiques de la retigabine (dont l'ataxie, l'hypokinésie et les tremblements). Quand aucun effet n'était observé, l'exposition animale dans ces études était généralement inférieure à celle atteinte chez l'homme aux doses thérapeutiques recommandées.

Une distension de la vésicule biliaire a été observée dans les études chez les chiens, mais il n'y avait aucune preuve de cholestase ou d'autres signes de dysfonctionnement de la vésicule biliaire, et le volume excrété de la bile est resté inchangé. La distension de la vésicule biliaire chez le chien a entraîné une compression focale du foie. Aucun signe d'un dysfonctionnement de la vésicule biliaire n'a été observé cliniquement.

Les données non cliniques issues des études du potentiel génotoxique et cancérigène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicologie de la reproduction

La retigabine n'a eu aucun effet sur la fertilité ou les fonctions générales de reproduction.

Chez les rats, la retigabine et/ou ses métabolites ont traversé le placenta conduisant à des concentrations dans les tissus qui ont été similaires entre les femelles et les fœtus.

Il n'y a eu aucune preuve de tératogenécité suite à l'administration de retigabine à des animaux gravides pendant la période d'organogénèse. Dans un essai sur les effets potentiels de la retigabine sur

le développement gestationnel tardif et post-natal chez les rats, la retigabine a été associée à une mortalité périnatale accrue chez des rats suite à une administration durant la gestation. De plus, il y a eu un retard dans le développement de la réponse de sursaut à une stimulation sonore. Ces résultats ont été observés à des niveaux d'exposition plus faibles que les doses cliniques recommandées et étaient accompagnés par des toxicités chez la femelle (incluant ataxie, hypokinésie, tremblement et diminution de la prise de poids). Les toxicités maternelles intervenaient à hautes doses chez les femelles et par conséquent des marges de sécurité doivent être déduites pour être transposées en thérapie humaine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Croscarmellose sodique
Hypromellose
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline.

Pelliculage

Comprimés de 100 mg:
Polyalcool vinylique
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Laque aluminique carmin d'indigo (E132)
Oxyde de fer jaune (E172)
Lécithine de soja
Gomme xanthane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés de 100 mg.
Plaquettes opaques d'un complexe PVC-PVDC-aluminium. Etui contenant 21 ou 84 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHEÉ

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Royaume-Uni

8. NUMÉÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHEÉ

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

9. DATE DE PREMIÈÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 mars 2011
Date de dernier renouvellement : 14 janvier 2016

10. DATE DE MISE ÁA JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Trobalt 200 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de retigabine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de 7,1 mm x 14 mm, jaunes, oblongs, marqués "RTG 200" sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Trobalt est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielle résistantes avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus, lorsque les autres associations médicamenteuses appropriées se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose de Trobalt doit être augmentée progressivement en fonction de la réponse de chaque patient afin d'optimiser la balance bénéfice/risque.

La dose maximale totale journalière en début de traitement est de 300 mg/jour (100 mg trois fois par jour). Puis, la dose journalière totale peut être augmentée de 150 mg maximum chaque semaine, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient. Une dose entre 600 mg/jour et 1200 mg/jour est attendue comme dose d'entretien efficace.

La dose maximale d'entretien est de 1200 mg/jour. La tolérance et l'efficacité des doses supérieures à 1200 mg/jour n'ont pas été étudiées.

Si un patient oublie de prendre une ou plusieurs prises, il est recommandé qu'il prenne une prise unique dès qu'il y pense.

Un intervalle d'au moins 3 heures devra être respecté entre cette prise et la prochaine puis l'horaire normal des prises devra être repris.

Lors de l'arrêt du traitement avec Trobalt, la dose doit être diminuée progressivement sur une période d'au moins 3 semaines (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées (65 ans et plus)

Les données sur l'efficacité et la tolérance de la retigabine chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Une réduction de la dose d'instauration de traitement et d'entretien est recommandée chez les patients âgés. La dose totale d'instauration de traitement est de 150 mg/jour et pendant toute la phase

d'augmentation progressive, la dose journalière totale pourra être augmentée de 150 mg maximum chaque semaine, selon la réponse et la tolérance individuelles du patient. Des doses supérieures à 900 mg/jour ne sont pas recommandées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

La retigabine et ses métabolites sont principalement éliminés par excrétion rénale.

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine allant de 50 à 80 ml/minute ; voir rubrique 5.2).

Une diminution de 50% des doses d'instauration de traitement et d'entretien de Trobalt est recommandée chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/minute; voir rubrique 5.2).

La dose totale d'instauration de traitement est de 150 mg/jour, et il est recommandé pendant la période d'augmentation de posologie, que la dose totale journalière soit augmentée de 50 mg chaque semaine, jusqu'à une dose maximale totale de 600 mg/jour.

Pour les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal hémodialysés, les trois doses quotidiennes doivent être prises comme d'habitude le jour de la dialyse. De plus, une dose unique supplémentaire est recommandée immédiatement après l'hémodialyse. Si des crises se produisent vers la fin de la dialyse alors une dose supplémentaire peut être envisagée au début des séances de dialyse ultérieures.

Insuffisance hépatique

Aucune diminution des posologies n'est requise chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5 à 6 ; voir rubrique 5.2).

Une diminution de 50% des doses d'instauration de traitement et d'entretien de Trobalt est recommandée pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère (score Child-Pugh ≥ 7 ; voir rubrique 5.2). La dose totale d'instauration de traitement est de 150 mg/jour, et il est recommandé pendant la période d'augmentation de posologie, que la dose totale journalière soit augmentée de 50 mg chaque semaine jusqu'à une dose maximale totale de 600 mg/jour.

Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance de la retigabine chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.2). Les données pharmacocinétiques actuellement disponibles sont décrites en rubrique 5.2, mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Trobalt se prend par voie orale. Les comprimés doivent être pris en 3 prises quotidiennes. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être croqués, écrasés ou coupés.

Trobalt peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Affections oculaires

Des modifications de la pigmentation (modification de la couleur) des tissus oculaires, incluant la rétine ont été rapportées dans les études cliniques à long terme avec la retigabine, parfois mais pas toujours associées à des changements pigmentaires de la peau, des lèvres ou des ongles (voir ci-dessous et la rubrique 4.8). Chez certains sujets des cas de régression de la pigmentation rétinienne ont été rapportés après l'arrêt de la retigabine. Le pronostic à long terme de ces effets est actuellement inconnu, mais certains cas ont été associés à un trouble visuel.

De plus, une forme distincte d'anomalie maculaire avec des caractéristiques de maculopathie vitelliforme a aussi été identifiée (voir rubrique 4.8), le plus souvent par tomographie en cohérence optique (OCT). La progression de la maculopathie vitelliforme et son impact sur la fonction maculaire et rétinienne ainsi que sur la vision ne sont pas établis. Les anomalies de la vision (constriction du champ visuel, perte de sensibilité centrale et acuité visuelle diminuée) ont été rapportées.

Tous les patients doivent avoir des examens ophtalmologiques complets avant l'instauration du traitement et au moins tous les six mois qui doivent inclure l'acuité visuelle, l'examen à la lampe à fente, des photographies du fond d'œil et un examen maculaire par OCT. Si des changements de pigmentation rétinienne, une maculopathie vitelliforme ou des modifications de la vision sont détectés, le traitement par Trobalt doit être poursuivi uniquement après une réévaluation minutieuse du rapport bénéfices-risques. Si le traitement est poursuivi, le patient doit être plus étroitement surveillé.

Affections de la peau

Des modifications de la pigmentation (modification de la couleur) de la peau, des lèvres ou des ongles ont été rapportées dans les études cliniques à long terme avec la retigabine, parfois mais pas toujours associées à des changements pigmentaires des tissus oculaires (voir le paragraphe ci-dessus et la rubrique 4.8). Chez les patients qui développent ces modifications, le traitement par Trobalt doit être continué uniquement après une réévaluation minutieuse du rapport bénéfices-risques.

Rétention urinaire

Une rétention urinaire, une dysurie et une hésitation urinaire ont été rapportées dans les essais cliniques contrôlés avec la retigabine, généralement dans les 8 premières semaines de traitement (voir rubrique 4.8). Trobalt doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque de rétention urinaire, et il est recommandé d'informer les patients du risque de ces possibles effets.

Intervalle QT

Une étude sur la conduction cardiaque chez les volontaires sains a montré que la retigabine à la dose de 1200mg/jour a entraîné un prolongement de l'intervalle QT. Une augmentation moyenne de l'intervalle QT corrigé (QTcI) d'un maximum de 6,7 ms (limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de 12,6 ms) a été observée dans les 3 heures suivant l'administration. Trobalt doit être prescrit avec prudence lorsqu'il est associé à des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et chez les patients présentant un allongement connu de l'intervalle QT, une insuffisance cardiaque congestive, une hypertrophie ventriculaire, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie et chez les patients de 65 ans et plus en début de traitement.

Chez ces patients il est recommandé de faire un électrocardiogramme (ECG) avant de commencer le traitement avec Trobalt et pour ceux dont l'intervalle QT de base est supérieur à 440 ms, un ECG devra être réalisé dès atteinte de la dose d'entretien.

Troubles psychiatriques

Un état confusionnel, des troubles psychotiques et des hallucinations ont été rapportés dans les essais cliniques contrôlés avec la retigabine (voir rubrique 4.8). Ces effets surviennent généralement dans les 8 premières semaines de traitement, et ont fréquemment conduit à l'arrêt du traitement chez les patients affectés. Il est recommandé d'informer les patients du risque de ces possibles effets.

Risque suicidaire

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés contre placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la retigabine.

Par conséquent les patients doivent être surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé.

Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées ou de comportements suicidaires.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Les patients âgés peuvent présenter un risque accru de survenue d'effets secondaires sur le système nerveux central, de rétention urinaire et de fibrillation auriculaire. Trobalt doit être utilisé avec prudence dans cette population et une réduction de la dose d'initiation de traitement et d'entretien est recommandée (voir rubrique 4.2 et 5.2).

Crises à l'arrêt du traitement

Trobalt doit être arrêté progressivement afin de réduire le risque potentiel d'effet rebond sur les crises. Il est recommandé que la dose de Trobalt soit réduite sur une période d'au moins 3 semaines, à moins que des problèmes de tolérance n'exigent un arrêt immédiat (voir rubrique 4.2).

Tests de laboratoire

De fausses augmentations de la bilirubine plasmatique et urinaire réalisées en laboratoires d'analyse peuvent être observées en cas de prise de la retigabine

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Autres médicaments antiépileptiques

Les données *in vitro* montrent un faible potentiel d'interactions avec les autres antiépileptiques (voir rubrique 5.1). Le potentiel d'interaction médicamenteuse du produit a donc été évalué sur la base d'une analyse compilée d'études cliniques et même si cette analyse n'est pas considérée comme étant aussi robuste que celles des études d'interactions classiques, les résultats confirment les données observées *in vitro*.

Basé sur ces données compilées, la retigabine n'entraîne pas d'effets cliniquement significatifs sur les concentrations plasmatiques des médicaments antiépileptiques suivants :

- Carbamazépine, clobazam, clonazépan, gabapentine, lamotrigine, lévétiracétam, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, prégabaline, topiramate, valproate, zonisamide.

Sur la base de ces données, aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la retigabine n'a été observé avec les médicaments antiépileptiques suivants:

- lamotrigine, lévétiracétam, oxcarbazépine, topiramate, valproate.

Cette analyse n'a montré aucun effet cliniquement significatif des inducteurs (phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) sur la clairance de la retigabine.

Toutefois, les données à l'état d'équilibre obtenues à partir d'un nombre limité de patients dans des études de phase II ont montré que:

- La phénytoïne peut réduire l'exposition systémique en retigabine de 35%
- La carbamazépine peut réduire l'exposition systémique en retigabine de 33%

Interaction avec la digoxine

Les données d'une étude *in vitro* montrent que le métabolite N-acétylé de la retigabine (NAMR) inhibe le transport de la digoxine médié par la glycoprotéine P de façon concentration dépendante. Sur la base d'une étude réalisée chez des volontaires sains, l'administration de la retigabine aux doses thérapeutiques (600 – 1200 mg/jour) a provoqué une augmentation mineure de l'ASC de la digoxine (8 -18%) après administration d'une dose unique de digoxine par voie orale. Cette augmentation ne semble pas être dépendante de la dose de la retigabine et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Il n'y a pas eu de changement significatif de la C_{max} de la digoxine. Aucun ajustement de la posologie de la digoxine n'est nécessaire.

Interaction avec les anesthésiques

Trobalt pourrait augmenter la durée de l'anesthésie induite par certains anesthésiques (par exemple le thiopental sodique ; voir rubrique 5.1).

Interaction avec l'alcool

La co-administration d'éthanol (1,0 g/kg) avec de la retigabine (200 mg) a conduit à une augmentation des troubles visuels chez des volontaires sains. Il est recommandé d'informer les patients des effets possibles sur la vision lors de la prise de Trobalt avec de l'alcool.

Contraceptifs oraux

Pour des doses de retigabine allant jusqu'à 750 mg par jour, la retigabine n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des composés oestrogéniques (éthinyloestradiol) et progestatifs (noréthistérone) des pilules contraceptives orales. De plus, il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif des pilules contraceptives faiblement dosées sur la pharmacocinétique de la retigabine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risques liés aux médicaments antiépileptiques en général

Un avis médical doit être donné aux femmes en âge de procréer. La nécessité d'un traitement par les médicaments antiépileptiques doit être réévaluée lorsqu'une femme envisage une grossesse. Chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut conduire à l'augmentation des crises qui pourraient avoir des conséquences graves pour la femme et son fœtus.

Le risque de malformations congénitales est augmenté par un facteur de 2 à 3 chez les enfants nés de mères traitées par des médicaments antiépileptiques comparé à l'incidence attendue dans la population générale qui est d'environ 3%. Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les fentes labiales, les malformations cardiovasculaires et les anomalies du tube neural. Un traitement associant plusieurs antiépileptiques est associé à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie aussi la monothérapie doit être utilisée chaque fois que possible.

Risques liés à Trobalt

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de la retigabine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal sur la toxicité de la reproduction sont insuffisantes car les taux plasmatiques obtenus dans ces études étaient plus faibles que ceux atteints chez l'homme aux doses thérapeutiques (voir rubrique 5.3). Dans une étude de développement chez les rats dont les mères ont été traitées par la retigabine pendant la gestation, un retard dans le développement de la réponse de sursaut à une stimulation sonore a été observé chez les ratons (voir rubrique 5.3). La significativité clinique de cette observation n'est pas connue.

Trobalt n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyens contraceptifs.

Allaitement

On ne sait pas si la retigabine est excrétée dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont montré une excrétion de la retigabine et/ou de ses métabolites dans le lait maternel. Toute décision sur le maintien/l'arrêt de l'allaitement ou le maintien/l'arrêt du traitement par Trobalt doit être prise au regard du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Trobalt pour la femme.

Fertilité

Dans les études chez les animaux il n'y a eu aucun effet lié au traitement par la retigabine sur la fertilité. Cependant, les taux plasmatiques atteints dans ces études ont été inférieurs à ceux atteints à des doses thérapeutiques chez l'Homme (voir rubrique 5.3).

L'effet de la retigabine sur la fertilité humaine n'a pas été établi.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets secondaires comme des sensations vertigineuses, une somnolence, une diplopie et une vision trouble ont été rapportées dans les essais cliniques contrôlés, particulièrement pendant la phase de titration (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'informer les patients du risque de survenue de tels effets indésirables à l'instauration du traitement et à chaque étape d'augmentation de la posologie, et d'informer les patients de ne pas conduire ou de ne pas utiliser de machines tant qu'il n'a pas été établi que leurs capacités pour de telles activités ne sont pas affectées par Trobalt.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'analyse des données de tolérance des trois études contrôlées multicentriques, randomisées, en double aveugle contre placebo a montré que les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérées et étaient plus généralement rapportés au cours des 8 premières semaines de traitement. Il existe une relation dose dépendante évidente concernant les sensations vertigineuses, la somnolence, l'état confusionnel, l'aphasie, les troubles de la coordination, les tremblements, les troubles de l'équilibre, les troubles de la mémoire, les troubles de la marche, la vision floue et la constipation.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ayant conduit à un arrêt du traitement ont été les sensations vertigineuses, la somnolence, la fatigue et l'état confusionnel.

Liste des effets indésirables

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables :

Très fréquent: $\geq 1/10$
Fréquent: $\geq 1/100$ jusqu'à $< 1/10$
Peu fréquent: $\geq 1/1000$ jusqu'à $< 1/100$
Rare: $\geq 1/10000$ jusqu'à $< 1/1000$
Très rare: $< 1/10000$

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Prise de poids Augmentation de l'appétit	
Affections psychiatriques		Etat confusionnel Troubles psychotiques Hallucinations Désorientation Anxiété	
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses Somnolence	Amnésie Aphasie Coordination anormale Vertiges Paresthésie Tremblements Trouble de l'équilibre Trouble de mémoire Dysphasie Dysarthrie Troubles de l'attention Troubles de la marche Myoclonie	Hypokinésie
Affections oculaires	Des modifications de la pigmentation (modification de la couleur) des tissus oculaires, incluant la rétine, ont été observées après plusieurs années de traitement. Certains de ces cas ont été associés à un trouble visuel	Diplopie Vision trouble Maculopathie vitelliforme acquise	
Affections gastro-intestinales		Nausées Constipation Dyspepsie Sécheresse buccale	Dysphagie
Affections hépatobiliaires		Augmentation des enzymes hépatiques	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Des modifications de la couleur bleu-gris des ongles, des lèvres et/ou de la peau ont été observées, généralement à des doses élevées et		Rash cutané Hyperhidrose

	après plusieurs années de traitement		
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie Hésitation urinaire Hématurie Chromaturie	Rétention urinaire Néphrolithiase
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Asthénie Malaise Œdème périphérique	

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables liés aux troubles de la miction, y compris la rétention urinaire, ont été signalés chez 5% des patients traités par retigabine d'après les données compilées de tolérance dans les essais (voir rubrique 4.4). La plupart des événements sont survenus dans les 8 premières semaines de traitement, sans relation apparente dose- effet.

En se basant sur les données compilées, un état confusionnel a été rapporté chez 2% des patients traités par retigabine, des hallucinations chez 2% des patients et des troubles psychotiques chez 1% des patients (voir rubrique 4.4). La majorité des effets indésirables sont survenus dans les 8 premières semaines de traitement et une relation dose-effet a été retrouvée uniquement pour l'état confusionnel.

Les données sur les effets indésirables des sujets ayant participé aux essais cliniques ont montré un taux d'évènement de décoloration des ongles, des lèvres, de la peau et/ou des muqueuses par patient et par année d'exposition de 3,6%. Les incidences cumulatives d'un événement à 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 5 ans d'exposition sont d'environ 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% et 16,7% respectivement.

Environ 30-40% des sujets ayant participé aux essais cliniques, traités avec la retigabine, et ayant subi un examen de la peau et/ou ophtalmologique présentaient une décoloration des ongles, des lèvres, de la peau et/ou des muqueuses ou une pigmentation oculaire non rétinienne et environ 15-30 % des sujets ayant participé aux essais cliniques, traités avec la retigabine et ayant subi un examen ophtalmologique avaient une pigmentation de la rétine. De plus, des cas de maculopathies acquises de type vitelliforme ont été identifiés à la fois dans les études cliniques et les rapports spontanés.

Les données chez les personnes âgées indiquent qu'elles peuvent être plus susceptibles de présenter certains effets indésirables du système nerveux central, incluant somnolence, amnésie, coordination anormale, vertiges, tremblements, troubles de l'équilibre, trouble de la mémoire et troubles de la marche.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Les données concernant le surdosage avec la retigabine sont limitées.

Des cas de surdosages à plus de 2500 mg / jour de retigabine ont été rapportés pendant les études cliniques. En plus des effets indésirables observés à des doses thérapeutiques, les symptômes du surdosage par la retigabine incluaient une agitation, un comportement agressif et une irritabilité. Aucune séquelle n'a été rapportée.

Dans une étude chez des volontaires sains, une arythmie cardiaque (arrêt cardiaque / asystolie ou tachycardie ventriculaire) est survenue chez deux sujets dans les 3 heures suivant la prise unique de

900 mg de retigabine. Les arythmies cardiaques se sont résolues spontanément et les 2 volontaires ont guéri sans séquelle.

Conduite à tenir

En cas de surdosage, il est recommandé de donner au patient le traitement symptomatique approprié selon l'indication clinique, incluant une surveillance par électrocardiogramme (ECG). Une prise en charge complémentaire telle que recommandée par le centre national anti-poison devra être réalisée, quand cela est possible.

L'hémodialyse a montré une réduction des concentrations plasmatiques de retigabine et du NAMR d'environ 50%.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptiques, autres antiépileptiques, code ATC : N03AX21.

Mécanisme d'action

Les canaux potassiques font partie des canaux ioniques voltage-dépendant que l'on trouve dans les cellules neuronales et sont des éléments déterminants de l'activité neuronale. Des études *in vitro* indiquent que la retigabine agit essentiellement par l'ouverture des canaux potassiques neuronaux (KCNQ2 [Kv7.2] et KCNQ3 [Kv7.3]). Ceci stabilise le potentiel de repos de la membrane et contrôle l'excitabilité électrique infraliminaire dans les neurones, prévenant ainsi le déclenchement d'éventuels potentiels d'action épileptiformes. Des mutations dans les canaux KCNQ sont à la base de plusieurs troubles héréditaires chez l'homme y compris l'épilepsie (KCNQ2 et 3). Le mécanisme d'action de la retigabine sur les canaux potassiques a été bien documentée, mais d'autres mécanismes par lesquels la retigabine pourrait avoir un effet antiépileptique ne sont pas encore complètement élucidés.

Dans un ensemble de modèles de crise épileptique, la retigabine a augmenté le seuil des crises induites par un électrochoc maximal, le pentylnetetrazol, la picratoxine et le N-méthyl-D-aspartate. La retigabine a également présenté des effets inhibiteurs dans plusieurs modèles d'embrasement (kindling), que ça soit pendant les crises et, dans certains cas, au cours de la phase de développement. De plus, la retigabine a été efficace dans la prévention des états de mal épileptique chez des rongeurs ayant des lésions épileptogènes induites par le cobalt, et dans l'inhibition des crises toniques de l'extenseur chez les souris génétiquement susceptibles. La pertinence de ces modèles pour l'épilepsie humaine n'est cependant pas connue.

Effets pharmacodynamiques

Chez le rat, la retigabine a augmenté le temps de sommeil induit par le thiopental sodique de 4 min à 53 min environ et le temps de sommeil induit par le propofol 8 min à 12 min environ. Il n'y avait aucun effet sur le temps de sommeil induit par l'halothane ou le méthohexital sodique. La retigabine peut augmenter la durée de l'anesthésie induite par certains anesthésiques (par exemple le thiopental sodique).

Efficacité clinique du traitement par retigabine en association dans les crises partielles

Trois essais multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo avec un total de 1239 patients adultes ont été réalisés pour évaluer l'efficacité de la retigabine en association dans le traitement des crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire. Tous les patients inclus devaient présenter des crises non contrôlées de manière satisfaisant par l'administration concomitante de 1 à 3 médicaments antiépileptiques, et plus de 75% des patients recevaient 2 médicaments antiépileptiques ou plus. Dans toutes les études, les patients souffraient d'épilepsie depuis 22 ans en moyenne et la fréquence médiane des crises à l'état de base était de 8 à 12 crises sur 28 jours. Les patients ont été randomisés pour recevoir le placebo ou la retigabine à 600, 900 ou 1200 mg/jour (voir

tableau 1). Durant une période de base de 8 semaines, les patients devaient présenter un nombre de crises partielles ≥ 4 sur 28 jours. La période maximale sans crise ne devait pas être ≥ 21 jours. La durée de la phase d'entretien a été de 8 à 12 semaines.

Les critères principaux d'efficacité étaient :

- le pourcentage de changement de la fréquence totale des crises partielles sur 28 jours au cours de la période de double aveugle (phases d'augmentation posologique et d'entretien) par rapport à la période de référence dans les trois essais,
- taux de répondeurs (défini comme le pourcentage de patients ayant une diminution $\geq 50\%$ de la fréquence totale des crises partielles sur 28 jours) au cours de la phase d'entretien (études 301 et 302 seulement) par rapport à la période de référence.

La retigabine en association a été efficace dans le traitement des crises partielles de l'adulte dans les trois essais cliniques (Tableau 1). La retigabine a été statistiquement significativement supérieure au placebo à 600 mg/jour (un essai), 900 mg/jour (deux essais) et 1200 mg/jour (deux essais).

Les études n'ont pas été conçues pour évaluer des associations spécifiques de médicaments antiépileptiques. Par conséquent, l'efficacité et la tolérance de la retigabine n'ont pas été démontrées lorsque le produit est administré de façon concomitante avec des médicaments antiépileptiques qui ont été moins souvent utilisés comme traitement de fond dans les études cliniques, y compris le lévétiracétam.

Tableau 1 : résumé du pourcentage de changement de la fréquence des crises partielles et du taux de répondeurs après 28 jours

Essai (n=population en phase double aveugle; n=population en phase d'entretien)	Placebo	Retigabine		
		600 mg/jour	900 mg/jour	1200 mg/jour
Essai 205 (n=396 ; n=303)				
% de changement de la fréquence totale des crises partielles (médiane)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Taux de répondeurs (critère secondaire)	26%	28%	41%*	41%*
Essai 301 (n=305; n=256)				
% de changement de la fréquence totale des crises partielles (médiane)	-18%	~	~	-44%*
Taux de répondeurs	23%	~	~	56%*
Essai 302 (n=538; n=471)				
% de changement de la fréquence totale des crises partielles (médiane)	-16%	-28%*	-40%*	~
Taux de répondeurs	19%	39%*	47%*	~

* Statistiquement significatif, $p \leq 0,05$

~ Dose non étudiée

Dans des extensions en ouvert des 3 essais contrôlés par placebo, la persistance de l'efficacité du traitement a été maintenue pendant une période d'évaluation d'au moins 12 mois (365 patients).

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Trobalt dans la population pédiatrique âgée de 0 à moins de 2 ans avec le syndrome de Lennox-Gastaut (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation pédiatrique).

L'Agence Européenne du Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Trobalt dans la population pédiatrique âgée de 2 à moins de 18 ans présentant le

syndrome de Lennox- Gastaut, et dans la population pédiatrique âgée de 0 à moins de 18 ans présentant des crises partielles (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration des doses orales uniques et répétées, la retigabine est rapidement absorbée avec des valeurs médianes de t_{max} généralement situées entre 0,5 et 2 heures. La biodisponibilité orale absolue de la retigabine est d'environ 60% par rapport à l'administration intraveineuse.

L'administration de la retigabine avec un repas riche en graisses ne modifie pas la valeur globale de l'absorption de la retigabine mais la nourriture réduit la variabilité inter-individuelle de la C_{max} (23%) par rapport à l'administration à jeun (41%) et conduit à une augmentation de la C_{max} (38%). L'effet de la nourriture sur la C_{max} dans des conditions cliniques usuelles ne devrait pas être cliniquement pertinent. Par conséquent Trobalt peut être pris avec ou sans nourriture.

Distribution

La retigabine se lie environ à 80% aux protéines plasmatiques sur un intervalle de concentration allant de 0,1 à 2 µg/ml. Le volume de distribution de la retigabine à l'état d'équilibre est de 2 à 3 l/kg après administration intraveineuse.

Biotransformation

La retigabine est fortement métabolisée chez l'homme. Une fraction substantielle de la dose de retigabine est convertie en dérivés N-glucuroconjugués inactifs. La retigabine est également métabolisée en métabolite N-acétylé (NAMR) qui est également ensuite glucuroconjugué. NAMR a une activité antiépileptique, mais il est beaucoup moins puissant que la retigabine dans les modèles de crises animales.

Il n'a pas été mis en évidence de métabolisme oxydatif de la retigabine ou du NAMR par les isozymes du cytochrome P450. Par conséquent, il est peu probable que la pharmacocinétique de la retigabine et du métabolite N-acétylé soit affectée par la co-administration d'inhibiteurs ou d'inducteurs du cytochrome P450.

Des études in vitro sur des microsomes hépatiques humains ont montré peu ou pas d'effet inhibiteur de la retigabine sur les principales iso-enzymes du cytochrome P450 (y compris CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4 / 5). De plus, la retigabine et le métabolite N-acétylé n'ont pas induit le CYP1A2 ou le CYP3A4 / 5 dans des hépatocytes primaires humains. Par conséquent il est peu probable que la retigabine affecte la pharmacocinétique de la plupart des substrats des isoenzymes du cytochrome P450 par des mécanismes d'inhibition ou d'induction.

Élimination

L'élimination de la retigabine se fait par combinaison du métabolisme hépatique et de l'excrétion rénale. Approximativement 84% de la dose administrée est retrouvée dans les urines, incluant le métabolite N-acétylé (18%), le N-glucuroconjugué de la substance active mère et du métabolite N-acétylé (24%), ou la substance active mère (36%). Seulement 14% de la retigabine sont retrouvés dans les fèces. La retigabine a une demi-vie plasmatique d'environ 6 à 10 heures. La clairance totale de la retigabine plasmatique suite à une administration intraveineuse est habituellement de 0,4 à 0,6 l/h/kg.

Linéarité

La pharmacocinétique de la retigabine est essentiellement linéaire sur un intervalle de dose unique allant de 25 à 600 mg chez des volontaires sains et jusqu'à 1200 mg par jour chez des patients épileptiques, sans accumulation inattendue après administrations répétées.

Populations particulières de patients

Insuffisant rénal

Dans un essai à dose unique, l'ASC de la retigabine a été augmentée d'environ 30% chez des volontaires ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/minute) et d'environ 100% chez des volontaires ayant une insuffisance modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/minute), par comparaison à des volontaires sains. L'ajustement de la dose de Trobalt est recommandé chez les patients ayant une insuffisance modérée à sévère. Aucun ajustement n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (voir rubrique 4.2).

Dans un deuxième essai à dose unique chez des volontaires sains et des sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal, l'ASC de la retigabine a été augmentée d'environ 100% chez les sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal par rapport à des volontaires sains.

Dans une seconde étude à dose unique chez des sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal hémodialysés (n=8), le démarrage de la dialyse environ 4 heures après une dose unique de retigabine (100 mg) a entraîné une réduction médiane des concentrations plasmatiques de retigabine de 52% entre le début et la fin de la dialyse. Le pourcentage de diminution de la concentration plasmatique pendant la dialyse variait de 34% à 60% sauf pour un sujet qui a eu une réduction de 17%.

Insuffisant hépatique

Dans un essai à dose unique, l'ASC de la retigabine n'a pas été affectée de façon cliniquement significative par une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6). L'ASC de la retigabine a été augmentée d'environ 50% chez des volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) et d'environ 100% chez des volontaires ayant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9), comparativement aux volontaires sains. L'ajustement de la dose de Trobalt est recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.2).

Poids corporel

Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance de la retigabine a augmenté avec l'augmentation de la surface corporelle. Toutefois, cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative, et comme la dose de la retigabine est adaptée en fonction de la réponse du patient et de la tolérance, des ajustements posologiques ne sont pas nécessaires sur la base du poids corporel.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Dans un essai à dose unique, la retigabine a été éliminée plus lentement chez des sujets âgés volontaires sains (âgés de 66 à 82 ans) par rapport à des jeunes adultes volontaires sains conduisant à une ASC supérieure (d'environ 40 à 50%) et une demi-vie terminale plus longue (30%) (voir rubrique 4.2).

Genre

Les résultats d'un essai à dose unique a montré que chez des jeunes volontaires sains, la C_{max} de la retigabine a été environ 65% plus élevée chez les femmes que chez les hommes, et chez les volontaires sains âgés (66 à 82 ans), la C_{max} de la retigabine a été environ 75% plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Quand la C_{max} est rapportée au poids, les valeurs étaient supérieures d'approximativement 30% chez les femmes jeunes comparée aux hommes jeunes et d'approximativement 40% chez les femmes âgées comparée aux hommes âgés. Cependant, il n'y a eu aucune différence entre les genres après normalisation de la clairance par le poids, et comme la

retigabine est ajustée en fonction de la réponse et de la tolérance individuelles du patient aucun ajustement de la dose de Trobalt en fonction du genre n'est nécessaire.

Race

Une analyse post-hoc des multiples études réalisées chez les volontaires sains a montré une diminution de 20% de la clairance de la retigabine chez des volontaires sains de race noire par rapport à des volontaires sains de type caucasien. Cependant, cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif, et par conséquent aucun ajustement de la dose de Trobalt n'est recommandé.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la retigabine chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été étudiée.

Une étude en ouvert de pharmacocinétique à doses multiples, de sécurité et de tolérance chez cinq sujets âgés de 12 ans à moins de 18 ans présentant des crises partielles a démontré que la pharmacocinétique de la retigabine chez les adolescents était comparable avec celle chez les adultes. Cependant, l'efficacité et la sécurité de la retigabine n'ont pas été déterminées chez les adolescents.

5.3 Données de sécurité préclinique

La dose maximale atteinte dans des essais à dose répétée a été limitée par l'augmentation des effets pharmacologiques de la retigabine (dont l'ataxie, l'hypokinésie et les tremblements). Quand aucun effet n'était observé, l'exposition animale dans ces études était généralement inférieure à celle atteinte chez l'homme aux doses thérapeutiques recommandées.

Une distension de la vésicule biliaire a été observée dans les études chez les chiens, mais il n'y avait aucune preuve de cholestase ou d'autres signes de dysfonctionnement de la vésicule biliaire, et le volume excrété de la bile est resté inchangé. La distension de la vésicule biliaire chez le chien a entraîné une compression focale du foie. Aucun signe d'un dysfonctionnement de la vésicule biliaire n'a été observé cliniquement.

Les données non cliniques issues des études du potentiel génotoxique et cancérogène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicologie de la reproduction

La retigabine n'a eu aucun effet sur la fertilité ou les fonctions générales de reproduction.

Chez les rats, la retigabine et/ou ses métabolites ont traversé le placenta conduisant à des concentrations dans les tissus qui ont été similaires entre les femelles et les fœtus.

Il n'y a eu aucune preuve de tératogenécité suite à l'administration de retigabine à des animaux gravides pendant la période d'organogénèse. Dans un essai sur les effets potentiels de la retigabine sur le développement gestationnel tardif et post-natal chez les rats, la retigabine a été associée à une mortalité périnatale accrue chez des rats suite à une administration durant la gestation. De plus, il y a eu un retard dans le développement de la réponse de sursaut à une stimulation sonore. Ces résultats ont été observés à des niveaux d'exposition plus faibles que les doses cliniques recommandées et étaient accompagnés par des toxicités chez la femelle (incluant ataxie, hypokinésie, tremblement et diminution de la prise de poids). Les toxicités maternelles intervenaient à hautes doses chez les femelles et par conséquent des marges de sécurité doivent être déduites pour être transposées en thérapie humaine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Croscarmellose sodique
Hypromellose
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline.

Pelliculage

Comprimés de 200 mg:
Polyalcool vinylique
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E172)
Lécithine de soja
Gomme xanthane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés de 200 mg
Plaquettes opaques d'un complexe PVC-PVDC-aluminium. Etui contenant 84 comprimés pelliculés, multi étui comprenant 168 (2 x 84) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 mars 2011

Date de dernier renouvellement : 14 janvier 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Trobalt 300 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de retigabine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de 7,1 mm x 16 mm, verts, oblongs, marqués "RTG 300" sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Trobalt est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielle résistantes avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus, lorsque les autres associations médicamenteuses appropriées se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose de Trobalt doit être augmentée progressivement en fonction de la réponse de chaque patient afin d'optimiser la balance bénéfice/risque.

La dose maximale totale journalière en début de traitement est de 300 mg/jour (100 mg trois fois par jour). Puis, la dose journalière totale peut être augmentée de 150 mg maximum chaque semaine, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient. Une dose entre 600 mg/jour et 1200 mg/jour est attendue comme dose d'entretien efficace.

La dose maximale d'entretien est de 1200 mg/jour. La tolérance et l'efficacité des doses supérieures à 1200 mg/jour n'ont pas été étudiées.

Si un patient oublie de prendre une ou plusieurs prises, il est recommandé qu'il prenne une prise unique dès qu'il y pense.

Un intervalle d'au moins 3 heures devra être respecté entre cette prise et la prochaine puis l'horaire normal des prises devra être repris.

Lors de l'arrêt du traitement avec Trobalt, la dose doit être diminuée progressivement sur une période d'au moins 3 semaines (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées (65 ans et plus)

Les données sur l'efficacité et la tolérance de la retigabine chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Une réduction de la dose d'instauration de traitement et d'entretien est recommandée chez les patients âgés. La dose totale d'instauration de traitement est de 150 mg/jour et pendant toute la phase

d'augmentation progressive, la dose journalière totale pourra être augmentée de 150 mg maximum chaque semaine, selon la réponse et la tolérance individuelles du patient. Des doses supérieures à 900 mg/jour ne sont pas recommandées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

La retigabine et ses métabolites sont principalement éliminés par excrétion rénale.

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine allant de 50 à 80 ml/minute ; voir rubrique 5.2).

Une diminution de 50% des doses d'instauration de traitement et d'entretien de Trobalt est recommandée chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/minute; voir rubrique 5.2).

La dose totale d'instauration de traitement est de 150 mg/jour, et il est recommandé pendant la période d'augmentation de posologie, que la dose totale journalière soit augmentée de 50 mg chaque semaine, jusqu'à une dose maximale totale de 600 mg/jour.

Pour les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal hémodialysés, les trois doses quotidiennes doivent être prises comme d'habitude le jour de la dialyse. De plus, une dose unique supplémentaire est recommandée immédiatement après l'hémodialyse. Si des crises se produisent vers la fin de la dialyse alors une dose supplémentaire peut être envisagée au début des séances de dialyse ultérieures.

Insuffisance hépatique

Aucune diminution des posologies n'est requise chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5 à 6 ; voir rubrique 5.2).

Une diminution de 50% des doses d'instauration de traitement et d'entretien de Trobalt est recommandée pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère (score Child-Pugh ≥ 7 ; voir rubrique 5.2). La dose totale d'instauration de traitement est de 150 mg/jour, et il est recommandé pendant la période d'augmentation de posologie, que la dose totale journalière soit augmentée de 50 mg chaque semaine, jusqu'à une dose maximale totale de 600 mg/jour.

Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance de la retigabine chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.2). Les données pharmacocinétiques actuellement disponibles sont décrites en rubrique 5.2, mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Trobalt se prend par voie orale. Les comprimés doivent être pris en 3 prises quotidiennes. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être croqués, écrasés ou coupés.

Trobalt peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Affections oculaires

Des modifications de la pigmentation (modification de la couleur) des tissus oculaires, incluant la rétine ont été rapportées dans les études cliniques à long terme avec la retigabine, parfois mais pas toujours associées à des changements pigmentaires de la peau, des lèvres ou des ongles (voir ci-dessous et la rubrique 4.8). Chez certains sujets de cas de régression de la pigmentation rétinienne ont été rapportés après l'arrêt de la retigabine. Le pronostic à long terme de ces effets est actuellement inconnu, mais certains cas ont été associés à un trouble visuel.

De plus, une forme distincte d'anomalie maculaire avec des caractéristiques de maculopathie vitelliforme a aussi été identifiée (voir rubrique 4.8), le plus souvent par tomographie en cohérence optique (OCT). La progression de la maculopathie vitelliforme et son impact sur la fonction maculaire et rétinienne ainsi que sur la vision ne sont pas établis. Les anomalies de la vision (constriction du champ visuel, perte de sensibilité centrale et acuité visuelle diminuée) ont été rapportées.

Tous les patients doivent avoir des examens ophtalmologiques complets avant l'instauration du traitement et au moins tous les six mois qui doivent inclure l'acuité visuelle, l'examen à la lampe à fente, des photographies du fond d'œil et un examen maculaire par OCT. Si des changements de pigmentation rétinienne, une maculopathie vitelliforme ou des modifications de la vision sont détectés, le traitement par Trobalt doit être poursuivi uniquement après une réévaluation minutieuse du rapport bénéfices-risques. Si le traitement est poursuivi, le patient doit être plus étroitement surveillé.

Affections de la peau

Des modifications de la pigmentation (modification de la couleur) de la peau, des lèvres ou des ongles ont été rapportées dans les études cliniques à long terme avec la retigabine, parfois mais pas toujours associées à des changements pigmentaires des tissus oculaires (voir le paragraphe ci-dessus et la rubrique 4.8). Chez les patients qui développent ces modifications, le traitement par Trobalt doit être continué uniquement après une réévaluation minutieuse du rapport bénéfices-risques.

Rétention urinaire

Une rétention urinaire, une dysurie et une hésitation urinaire ont été rapportées dans les essais cliniques contrôlés avec la retigabine, généralement dans les 8 premières semaines de traitement (voir rubrique 4.8). Trobalt doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque de rétention urinaire, et il est recommandé d'informer les patients du risque de ces possibles effets.

Intervalle QT

Une étude sur la conduction cardiaque chez les volontaires sains a montré que la retigabine à la dose de 1200mg/jour a entraîné un prolongement de l'intervalle QT. Une augmentation moyenne de l'intervalle QT corrigé (QTcI) d'un maximum de 6,7 ms (limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de 12,6 ms) a été observée dans les 3 heures suivant l'administration. Trobalt doit être prescrit avec prudence lorsqu'il est associé à des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et chez les patients présentant un allongement connu de l'intervalle QT, une insuffisance cardiaque congestive, une hypertrophie ventriculaire, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie et chez les patients de 65 ans et plus en début de traitement.

Chez ces patients il est recommandé de faire un électrocardiogramme (ECG) avant de commencer le traitement avec Trobalt et pour ceux dont l'intervalle QT de base est supérieur à 440 ms, un ECG devra être réalisé dès atteinte de la dose d'entretien.

Troubles psychiatriques

Un état confusionnel, des troubles psychotiques et des hallucinations ont été rapportés dans les essais cliniques contrôlés avec la retigabine (voir rubrique 4.8). Ces effets surviennent généralement dans les

8 premières semaines de traitement, et ont fréquemment conduit à l'arrêt du traitement chez les patients affectés. Il est recommandé d'informer les patients du risque de ces possibles effets.

Risque suicidaire

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés contre placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour Trobalt.

Par conséquent les patients doivent être surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé.

Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées ou de comportements suicidaires.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Les patients âgés peuvent présenter un risque accru de survenue d'effets secondaires sur le système nerveux central, de rétention urinaire et de fibrillation auriculaire. Trobalt doit être utilisé avec prudence dans cette population et une réduction de la dose d'instauration de traitement et d'entretien est recommandée (voir rubrique 4.2 et 5.2).

Crises à l'arrêt du traitement

Trobalt doit être arrêté progressivement afin de réduire le risque potentiel d'effet rebond sur les crises. Il est recommandé que la dose de Trobalt soit réduite sur une période d'au moins 3 semaines, à moins que des problèmes de tolérance n'exigent un arrêt immédiat (voir rubrique 4.2).

Tests de laboratoire

De fausses augmentations de la bilirubine plasmatique et urinaire réalisées en laboratoires d'analyse peuvent être observées en cas de prise de la retigabine.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Autres médicaments antiépileptiques

Les données *in vitro* montrent un faible potentiel d'interactions avec les autres antiépileptiques (voir rubrique 5.2). Le potentiel d'interaction médicamenteuse du produit a donc été évalué sur la base d'une analyse compilée d'études cliniques et même si cette analyse n'est pas considérée comme étant aussi robuste que celles des études d'interactions classiques, les résultats confirment les données observées *in vitro*.

Basé sur ces données compilées, la retigabine n'entraîne pas d'effets cliniquement significatifs sur les concentrations plasmatiques des médicaments antiépileptiques suivants :

- Carbamazépine, clobazam, clonazépan, gabapentine, lamotrigine, lévétiracétam, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, prégabaline, topiramate, valproate, zonisamide.

Sur la base de ces données, aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la retigabine n'a été observé avec les médicaments antiépileptiques suivants:

- lamotrigine, lévétiracetam, oxcarbazépine, topiramate, valproate.

Cette analyse n'a montré aucun effet cliniquement significatif des inducteurs (phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) sur la clairance de la retigabine.

Toutefois, les données à l'état d'équilibre obtenues à partir d'un nombre limité de patients dans des études de phase II ont montré que:

- La phénytoïne peut réduire l'exposition systémique en retigabine de 35%
- La carbamazépine peut réduire l'exposition systémique en retigabine de 33%

Interaction avec la digoxine

Les données d'une étude *in vitro* montrent que le métabolite N-acétylé de la retigabine (NAMR) inhibe le transport de la digoxine médié par la glycoprotéine P de façon concentration dépendante.

Sur la base d'une étude réalisée chez des volontaires sains, l'administration de la retigabine aux doses thérapeutiques (600 – 1200 mg/jour) a provoqué une augmentation mineure de l'ASC de la digoxine (8 -18%) après administration d'une dose unique de digoxine par voie orale. Cette augmentation ne semble pas être dépendante de la dose de la retigabine et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Il n'y a pas eu de changement significatif de la C_{max} de la digoxine. Aucun ajustement de la posologie de la digoxine n'est nécessaire.

Interaction avec les anesthésiques

Trobalt pourrait augmenter la durée de l'anesthésie induite par certains anesthésiques (par exemple le thiopental sodique ; voir rubrique 5.1).

Interaction avec l'alcool

La co-administration d'éthanol (1,0 g/kg) avec de la retigabine (200 mg) a conduit à une augmentation des troubles visuels chez des volontaires sains. Il est recommandé d'informer les patients des effets possibles sur la vision lors de la prise de Trobalt avec de l'alcool.

Contraceptifs oraux

Pour des doses de retigabine allant jusqu'à 750 mg par jour, la retigabine n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des composés oestrogéniques (éthynylestradiol) et progestatifs (noréthistérone) des pilules contraceptives orales. De plus, il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif des pilules contraceptives faiblement dosées sur la pharmacocinétique de la retigabine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risques liés aux médicaments antiépileptiques en général

Un avis médical doit être donné aux femmes en âge de procréer. La nécessité d'un traitement par les médicaments antiépileptiques doit être réévaluée lorsqu'une femme envisage une grossesse. Chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut conduire à l'augmentation des crises qui pourraient avoir des conséquences graves pour la femme et son fœtus.

Le risque de malformations congénitales est augmenté par un facteur de 2 à 3 chez les enfants nés de mères traitées par des médicaments antiépileptiques comparé à l'incidence attendue dans la population générale qui est d'environ 3%. Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les fentes labiales, les malformations cardiovasculaires et les anomalies du tube neural. Un traitement associant plusieurs antiépileptiques est associé à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie aussi la monothérapie doit être utilisée chaque fois que possible.

Risques liés à Trobalt

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de la retigabine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal sur la toxicité de la reproduction sont insuffisantes car les taux plasmatiques obtenus dans ces études étaient plus faibles que ceux atteints chez l'homme aux doses thérapeutiques (voir rubrique 5.3). Dans une étude de développement chez les rats dont les mères ont été traitées par la retigabine pendant la gestation, un retard dans le développement de la réponse de sursaut à une stimulation sonore a été observé chez les ratons (voir rubrique 5.3). La significativité clinique de cette observation n'est pas connue.

Trobalt n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyens contraceptifs.

Allaitement

On ne sait pas si la retigabine est excrétée dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont montré une excrétion de la retigabine et/ou de ses métabolites dans le lait maternel. Toute décision sur le maintien/l'arrêt de l'allaitement ou le maintien/l'arrêt du traitement par Trobalt doit être prise au regard du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Trobalt pour la femme.

Fertilité

Dans les études chez les animaux il n'y a eu aucun effet lié au traitement par la retigabine sur la fertilité. Cependant, les taux plasmatiques atteints dans ces études ont été inférieurs à ceux atteints à des doses thérapeutiques chez l'Homme (voir rubrique 5.3).

L'effet de la retigabine sur la fertilité humaine n'a pas été établi.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets secondaires comme des sensations vertigineuses, une somnolence, une diplopie et une vision trouble ont été rapportées dans les essais cliniques contrôlés, particulièrement pendant la phase de titration (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'informer les patients du risque de survenue de tels effets indésirables à l'instauration du traitement et à chaque étape d'augmentation de la posologie, et d'informer les patients de ne pas conduire ou de ne pas utiliser de machines tant qu'il n'a pas été établi que leurs capacités pour de telles activités ne sont pas affectées par Trobalt.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'analyse des données de tolérance des trois études contrôlées multicentriques, randomisées, en double aveugle contre placebo a montré que les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérées et étaient plus généralement rapportés au cours des 8 premières semaines de traitement. Il existe une relation dose dépendante évidente concernant les sensations vertigineuses, la somnolence, l'état confusionnel, l'aphasie, les troubles de la coordination, les tremblements, les troubles de l'équilibre, les troubles de la mémoire, les troubles de la marche, la vision floue et la constipation.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ayant conduit à un arrêt du traitement ont été les sensations vertigineuses, la somnolence, la fatigue et l'état confusionnel.

Liste des effets indésirables

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables :

Très fréquent: $\geq 1/10$
Fréquent: $\geq 1/100$ jusqu'à $< 1/10$
Peu fréquent: $\geq 1/1000$ jusqu'à $< 1/100$
Rare: $\geq 1/10000$ jusqu'à $< 1/1000$
Très rare: $< 1/10000$

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Prise de poids Augmentation de l'appétit	
Affections psychiatriques		Etat confusionnel Troubles psychotiques Hallucinations Désorientation Anxiété	
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses Somnolence	Amnésie Aphasie Coordination anormale Vertiges Paresthésie Tremblements Trouble de l'équilibre Trouble de mémoire Dysphasie Dysarthrie Troubles de l'attention Troubles de la marche Myoclonie	Hypokinésie
Affections oculaires	Des modifications de la pigmentation (modification de la couleur) des tissus oculaires, incluant la rétine, ont été observées après plusieurs années de traitement. Certains de ces cas ont été associés à un trouble visuel	Diplopie Vision trouble Maculopathie vitelliforme acquise	
Affections gastro-intestinales		Nausées Constipation Dyspepsie Sécheresse buccale	Dysphagie
Affections hépatobiliaires		Augmentation des enzymes hépatiques	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Des modifications de la couleur bleu-gris des ongles, des lèvres et/ou de la peau ont été observées,		Rash cutané Hyperhidrose

	généralement à des doses élevées et après plusieurs années de traitement		
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie Hésitation urinaire Hématurie Chromaturie	Rétention urinaire Néphrolithiase
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Asthénie Malaise Œdème périphérique	

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables liés aux troubles de la miction, y compris la rétention urinaire, ont été signalés chez 5% des patients traités par retigabine d'après les données compilées de tolérance dans les essais (voir rubrique 4.4). La plupart des événements sont survenus dans les 8 premières semaines de traitement, sans relation apparente dose- effet.

En se basant sur les données compilées, un état confusionnel a été rapporté chez 9% des patients traités par retigabine, des hallucinations chez 2% des patients et des troubles psychotiques chez 1% des patients (voir rubrique 4.4). La majorité des effets indésirables sont survenus dans les 8 premières semaines de traitement et une relation dose-effet a été retrouvée uniquement pour l'état confusionnel.

Les données sur les effets indésirables des sujets ayant participé aux essais cliniques ont montré un taux d'évènement de décoloration des ongles, des lèvres, de la peau et/ou des muqueuses par patient et par année d'exposition de 3,6%. Les incidences cumulatives d'un événement à 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 5 ans d'exposition sont d'environ 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% et 16,7% respectivement.

Environ 30-40% des sujets ayant participé aux essais cliniques, traités avec la retigabine, et ayant subi un examen de la peau et/ou ophtalmologique présentaient une décoloration des ongles, des lèvres, de la peau et/ou des muqueuses ou une pigmentation oculaire non rétinienne et environ 15-30 % des sujets ayant participé aux essais cliniques, traités avec la retigabine et ayant subi un examen ophtalmologique avaient une pigmentation de la rétine. De plus, des cas de maculopathies acquises de type vitelliforme ont été identifiés, à la fois dans les études cliniques et les rapports spontanés.

Les données chez les personnes âgées indiquent qu'elles peuvent être plus susceptibles de présenter certains effets indésirables du système nerveux central, incluant somnolence, amnésie, coordination anormale, vertiges, tremblements, troubles de l'équilibre, trouble de la mémoire et troubles de la marche.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Les données concernant le surdosage avec la retigabine sont limitées.

Des cas de surdosages à plus de 2500 mg / jour de retigabine ont été rapportés pendant les études cliniques. En plus des effets indésirables observés à des doses thérapeutiques, les symptômes du surdosage par la retigabine incluaient une agitation, un comportement agressif et une irritabilité. Aucune séquelle n'a été rapportée.

Dans une étude chez des volontaires sains, une arythmie cardiaque (arrêt cardiaque / asystolie ou tachycardie ventriculaire) est survenue chez deux sujets dans les 3 heures suivant la prise unique de 900 mg de retigabine. Les arythmies cardiaques se sont résolues spontanément et les 2 volontaires ont guéri sans séquelle.

Conduite à tenir

En cas de surdosage, il est recommandé de donner au patient le traitement symptomatique approprié selon l'indication clinique, incluant une surveillance par électrocardiogramme (ECG). Une prise en charge complémentaire telle que recommandée par le centre national anti-poison devra être réalisée, quand cela est possible.

L'hémodialyse a montré une réduction des concentrations plasmatiques de retigabine et du NAMR d'environ 50%.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptiques, autres antiépileptiques, code ATC : N03AX21.

Mécanisme d'action

Les canaux potassiques font partie des canaux ioniques voltage-dépendant que l'on trouve dans les cellules neuronales et sont des éléments déterminants de l'activité neuronale. Des études *in vitro* indiquent que la retigabine agit essentiellement par l'ouverture des canaux potassiques neuronaux (KCNQ2 [Kv7.2] et KCNQ3 [Kv7.3]). Ceci stabilise le potentiel de repos de la membrane et contrôle l'excitabilité électrique infraliminaire dans les neurones, prévenant ainsi le déclenchement d'éventuels potentiels d'action épileptiformes. Des mutations dans les canaux KCNQ sont à la base de plusieurs troubles héréditaires chez l'homme y compris l'épilepsie (KCNQ2 et 3). Le mécanisme d'action de la retigabine sur les canaux potassiques a été bien documentée, mais d'autres mécanismes par lesquels la retigabine pourrait avoir un effet antiépileptique ne sont pas encore complètement élucidés.

Dans un ensemble de modèles de crise épileptique, la retigabine a augmenté le seuil des crises induites par un électrochoc maximal, le pentylnetetrazol, la picrattoxine et le N-méthyl-D-aspartate. La retigabine a également présenté des effets inhibiteurs dans plusieurs modèles d'embrasement (kindling), que ça soit pendant les crises et, dans certains cas, au cours de la phase de développement. De plus, la retigabine a été efficace dans la prévention des états de mal épileptique chez des rongeurs ayant des lésions épileptogènes induites par le cobalt, et dans l'inhibition des crises toniques de l'extenseur chez les souris génétiquement susceptibles. La pertinence de ces modèles pour l'épilepsie humaine n'est cependant pas connue.

Effets pharmacodynamiques

Chez le rat, la retigabine a augmenté le temps de sommeil induit par le thiopental sodique de 4 min à 53 min, environ et le temps de sommeil induit par le propofol 8 min à 12 min environ. Il n'y avait aucun effet sur le temps de sommeil induit par l'halothane ou le méthohexital sodique. La retigabine peut augmenter la durée de l'anesthésie induite par certains anesthésiques (par exemple le thiopental sodique).

Efficacité clinique du traitement par retigabine en association dans les crises partielles

Trois essais multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo avec un total de 1239 patients adultes ont été réalisés pour évaluer l'efficacité de la retigabine en association dans le traitement des crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire. Tous les patients inclus devaient présenter des crises non contrôlées de manière satisfaisant par l'administration concomitante

de 1 à 3 médicaments antiépileptiques, et plus de 75% des patients recevaient 2 médicaments antiépileptiques ou plus. Dans toutes les études, les patients souffraient d'épilepsie depuis 22 ans en moyenne et la fréquence médiane des crises à l'état de base était de 8 à 12 crises sur 28 jours. Les patients ont été randomisés pour recevoir le placebo ou la retigabine à 600, 900 ou 1200 mg/jour (voir tableau 1). Durant une période de base de 8 semaines, les patients devaient présenter un nombre de crises partielles ≥ 4 sur 28 jours. La période maximale sans crise ne devait pas être ≥ 21 jours. La durée de la phase d'entretien a été de 8 à 12 semaines.

Les critères principaux d'efficacité étaient :

- le pourcentage de changement de la fréquence totale des crises partielles sur 28 jours au cours de la période de double aveugle (phases d'augmentation posologique et d'entretien) par rapport à la période de référence dans les trois essais,
- taux de répondeurs (défini comme le pourcentage de patients ayant une diminution $\geq 50\%$ de la fréquence totale des crises partielles sur 28 jours) au cours de la phase d'entretien (étude 301 et 302 seulement) par rapport à la période de référence.

La retigabine en association a été efficace dans le traitement des crises partielles de l'adulte dans les trois essais cliniques (Tableau 1). La retigabine a été statistiquement significativement supérieure au placebo à 600 mg/jour (un essai), 900 mg/jour (deux essais) et 1200 mg/jour (deux essais).

Les études n'ont pas été conçues pour évaluer des associations spécifiques de médicaments antiépileptiques. Par conséquent, l'efficacité et la tolérance de la retigabine n'ont pas été démontrées lorsque le produit est administré de façon concomitante avec des médicaments antiépileptiques qui ont été moins souvent utilisés comme traitement de fond dans les études cliniques, y compris le lévétiracétam.

Tableau 1 : résumé du pourcentage de changement de la fréquence des crises partielles et du taux de répondeurs après 28 jours

Essai (n=population en phase double aveugle; n=population en phase d'entretien)	Placebo	Retigabine		
		600 mg/jour	900 mg/jour	1200 mg/jour
Essai 205 (n=396 ; n=303)				
% de changement de la fréquence totale des crises partielles (médiane)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Taux de répondeurs (critère secondaire)	26%	28%	41%*	41%*
Essai 301 (n=305; n=256)				
% de changement de la fréquence totale des crises partielles (médiane)	-18%	~	~	-44%*
Taux de répondeurs	23%	~	~	56%*
Essai 302 (n=338; n=471)				
% de changement de la fréquence totale des crises partielles (médiane)	-16%	-28%*	-40%*	~
Taux de répondeurs	19%	39%*	47%*	~

* Statistiquement significatif, $p \leq 0,05$

~ Dose non étudiée

Dans des extensions en ouvert des 3 essais contrôlés par placebo, la persistance de l'efficacité du traitement a été maintenue pendant une période d'évaluation d'au moins 12 mois (365 patients).

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Trobalt dans la population pédiatrique âgée de 0 à moins de 2 ans avec le syndrome de Lennox-Gastaut (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation pédiatrique).

L'Agence Européenne du Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Trobalt dans la population pédiatrique âgée de 2 à moins de 18 ans présentant le syndrome de Lennox- Gastaut, et dans la population pédiatrique âgée de 0 à moins de 18 ans présentant des crises partielles (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration des doses orales uniques et répétées, la retigabine est rapidement absorbée avec des valeurs médianes de t_{max} généralement situées entre 0,5 et 2 heures. La biodisponibilité orale absolue de la retigabine est d'environ 60% par rapport à l'administration intraveineuse.

L'administration de la retigabine avec un repas riche en graisses ne modifie pas la valeur globale de l'absorption de la retigabine mais la nourriture réduit la variabilité inter-individuelle de la C_{max} (23%) par rapport à l'administration à jeun (41%) et conduit à une augmentation de la C_{max} (38%). L'effet de la nourriture sur la C_{max} dans des conditions cliniques usuelles ne devrait pas être cliniquement pertinent. Par conséquent Trobalt peut être pris avec ou sans nourriture.

Distribution

La retigabine se lie environ à 80% aux protéines plasmatiques sur un intervalle de concentration allant de 0,1 à 2 µg/ml. Le volume de distribution de la retigabine à l'état d'équilibre est de 2 à 3 l/kg après administration intraveineuse.

Biotransformation

La retigabine est fortement métabolisée chez l'homme. Une fraction substantielle de la dose de retigabine est convertie en dérivés N-glucuroconjugués inactifs. La retigabine est également métabolisée en métabolite N-acétylé (NAMR) qui est également ensuite glucuronoconjugué. NAMR a une activité antiépileptique, mais il est beaucoup moins puissant que la retigabine dans les modèles de crises animales.

Il n'a pas été mis en évidence de métabolisme oxydatif de la retigabine ou du NAMR par les isozymes du cytochrome P450. Par conséquent, il est peu probable que la pharmacocinétique de la retigabine et du métabolite N-acétylé soit affectée par la co-administration d'inhibiteurs ou d'inducteurs du cytochrome P450.

Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont montré peu ou pas d'effet inhibiteur de la retigabine sur les principales iso-enzymes du cytochrome P450 (y compris CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4 / 5). De plus, la retigabine et le métabolite N-acétylé n'ont pas induit le CYP1A2 ou le CYP3A4 / 5 dans des hépatocytes primaires humains. Par conséquent il est peu probable que la retigabine affecte la pharmacocinétique de la plupart des substrats des isoenzymes du cytochrome P450 par des mécanismes d'inhibition ou d'induction.

Élimination

L'élimination de la retigabine se fait par combinaison du métabolisme hépatique et de l'excrétion rénale. Approximativement 84% de la dose administrée est retrouvée dans les urines, incluant le métabolite N-acétylé (18%), le N-glucuroconjugué de la substance active mère et du métabolite N-acétylé (24%), ou la substance active mère (36%). Seulement 14% de la retigabine sont retrouvés dans les fèces. La retigabine a une demi-vie plasmatique d'environ 6 à 10 heures. La clairance totale de la retigabine plasmatique suite à une administration intraveineuse est habituellement de 0,4 à 0,6 l/h/kg.

Linéarité

La pharmacocinétique de la retigabine est essentiellement linéaire sur un intervalle de dose unique allant de 25 à 600 mg chez des volontaires sains et jusqu'à 1200 mg par jour chez des patients épileptiques, sans accumulation inattendue après administrations répétées.

Populations particulières de patients

Insuffisant rénal

Dans un essai à dose unique, l'ASC de la retigabine a été augmentée d'environ 30% chez des volontaires ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/minute) et d'environ 100% chez des volontaires ayant une insuffisance modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/minute), par comparaison à des volontaires sains. L'ajustement de la dose de Trobalt est recommandé chez les patients ayant une insuffisance modérée à sévère. Aucun ajustement n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (voir rubrique 4.2).

Dans un deuxième essai à dose unique chez des volontaires sains et des sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal, l'ASC de la retigabine a été augmentée d'environ 100% chez les sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal par rapport à des volontaires sains.

Dans une seconde étude à dose unique chez des sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal hémodialysés (n=8), le démarrage de la dialyse environ 4 heures après une dose unique de retigabine (100 mg) a entraîné une réduction médiane des concentrations plasmatiques de retigabine de 52% entre le début et la fin de la dialyse. Le pourcentage de diminution de la concentration plasmatique pendant la dialyse variait de 34% à 60% sauf pour un sujet qui a eu une réduction de 17%.

Insuffisant hépatique

Dans un essai à dose unique, l'ASC de la retigabine n'a pas été affectée de façon cliniquement significative par une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6). L'ASC de la retigabine a été augmentée d'environ 50% chez des volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) et d'environ 100% chez des volontaires ayant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9), comparativement aux volontaires sains. L'ajustement de la dose de Trobalt est recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.2).

Poids corporel

Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance de la retigabine a augmenté avec l'augmentation de la surface corporelle. Toutefois, cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative, et comme la dose de la retigabine est adaptée en fonction de la réponse du patient et de la tolérance, des ajustements posologiques ne sont pas nécessaires sur la base du poids corporel.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Dans un essai à dose unique, la retigabine a été éliminée plus lentement chez des sujets âgés volontaires sains (âgés de 66 à 82 ans) par rapport à des jeunes adultes volontaires sains conduisant à une ASC supérieure (d'environ 40 à 50%) et une demi-vie terminale plus longue (30%) (voir rubrique 4.2).

Genre

Les résultats d'un essai à dose unique a montré que chez des jeunes volontaires sains, la C_{max} de la retigabine a été environ 65% plus élevée chez les femmes que chez les hommes, et chez les volontaires sains âgés (66 à 82 ans), la C_{max} de la retigabine a été environ 75% plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Quand la C_{max} est rapportée au poids, les valeurs étaient supérieures d'approximativement 30% chez les femmes jeunes comparée aux hommes jeunes et d'approximativement 40% chez les femmes âgées comparée aux hommes âgés. Cependant, il n'y a eu aucune différence entre les genres après normalisation de la clairance par le poids, et comme la

retigabine est ajustée en fonction de la réponse et de la tolérance individuelles du patient aucun ajustement de la dose de Trobalt en fonction du genre n'est nécessaire.

Race

Une analyse post-hoc des multiples études réalisées chez les volontaires sains a montré une diminution de 20% de la clairance de la retigabine chez des volontaires sains de race noire par rapport à des volontaires sains de type caucasien. Cependant, cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif, et par conséquent aucun ajustement de la dose de Trobalt n'est recommandé.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la retigabine chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été étudiée.

Une étude en ouvert de pharmacocinétique à doses multiples, de sécurité et de tolérance chez cinq sujets âgés de 12 ans à moins de 18 ans présentant des crises partielles a démontré que la pharmacocinétique de la retigabine chez les adolescents était comparable avec celle chez les adultes. Cependant, l'efficacité et la sécurité de la retigabine n'ont pas été déterminées chez les adolescents.

5.3 Données de sécurité préclinique

La dose maximale atteinte dans des essais à dose répétée a été limitée par l'augmentation des effets pharmacologiques de la retigabine (dont l'ataxie, l'hypokinésie et les tremblements). Quand aucun effet n'était observé, l'exposition animale dans ces études était généralement inférieure à celle atteinte chez l'homme aux doses thérapeutiques recommandées.

Une distension de la vésicule biliaire a été observée dans les études chez les chiens, mais il n'y avait aucune preuve de cholestase ou d'autres signes de dysfonctionnement de la vésicule biliaire, et le volume excrété de la bile est resté inchangé. La distension de la vésicule biliaire chez le chien a entraîné une compression focale du foie. Aucun signe d'un dysfonctionnement de la vésicule biliaire n'a été observé cliniquement.

Les données non cliniques issues des études du potentiel génotoxique et cancérogène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicologie de la reproduction

La retigabine n'a eu aucun effet sur la fertilité ou les fonctions générales de reproduction.

Chez les rats, la retigabine et/ou ses métabolites ont traversé le placenta conduisant à des concentrations dans les tissus qui ont été similaires entre les femelles et les fœtus.

Il n'y a eu aucune preuve de tératogenèse suite à l'administration de retigabine à des animaux gravides pendant la période d'organogénèse. Dans un essai sur les effets potentiels de la retigabine sur le développement gestationnel tardif et post-natal chez les rats, la retigabine a été associée à une mortalité périnatale accrue chez des rats suite à une administration durant la gestation. De plus, il y a eu un retard dans le développement de la réponse de sursaut à une stimulation sonore. Ces résultats ont été observés à des niveaux d'exposition plus faibles que les doses cliniques recommandées et étaient accompagnés par des toxicités chez la femelle (incluant ataxie, hypokinésie, tremblement et diminution de la prise de poids). Les toxicités maternelles intervenaient à hautes doses chez les femelles et par conséquent des marges de sécurité doivent être déduites pour être transposées en thérapie humaine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Croscarmellose sodique
Hypromellose
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline.

Pelliculage

Comprimés de 300 mg:
Polyalcool vinylique
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Laque aluminique carmin d'indigo (E132)
Oxyde de fer jaune (E172)
Lécithine de soja
Gomme xanthane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés de 300 mg.
Plaquettes opaques d'un complexe PVC-PVDC-aluminium. Etui contenant 84 comprimés pelliculés, multi étui comprenant 168 (2 X 84) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations ne peuvent pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 mars 2011

Date de dernier renouvellement : 14 janvier 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Trobalt 400 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de retigabine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de 8,1 mm x 18 mm, violets, oblongs, marqués "RTG 400" sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Trobalt est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielle résistantes avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus, lorsque les autres associations médicamenteuses appropriées se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose de Trobalt doit être augmentée progressivement en fonction de la réponse de chaque patient afin d'optimiser la balance bénéfice/risque.

La dose maximale totale journalière en début de traitement est de 300 mg/jour (100 mg trois fois par jour). Puis, la dose journalière totale peut être augmentée de 150 mg maximum chaque semaine, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient. Une dose entre 600 mg/jour et 1200 mg/jour est attendue comme dose d'entretien efficace.

La dose maximale d'entretien est de 1200 mg/jour. La tolérance et l'efficacité des doses supérieures à 1200 mg/jour n'ont pas été étudiées.

Si un patient oublie de prendre une ou plusieurs prises, il est recommandé qu'il prenne une prise unique dès qu'il y pense.

Un intervalle d'au moins 3 heures devra être respecté entre cette prise et la prochaine puis l'horaire normal des prises devra être repris.

Lors de l'arrêt du traitement avec Trobalt, la dose doit être diminuée progressivement sur une période d'au moins 3 semaines (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées (65 ans et plus)

Les données sur l'efficacité et la tolérance de la retigabine chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Une réduction de la dose d'instauration de traitement et d'entretien est recommandée chez les patients âgés. La dose totale d'instauration de traitement est de 150 mg/jour et pendant toute la phase d'augmentation progressive, la dose journalière totale pourra être augmentée de 150 mg maximum

chaque semaine, selon la réponse et la tolérance individuelles du patient. Des doses supérieures à 900 mg/jour ne sont pas recommandées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

La retigabine et ses métabolites sont principalement éliminés par excrétion rénale.

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine allant de 50 à 80 ml/minute ; voir rubrique 5.2).

Une diminution de 50% des doses d'instauration de traitement et d'entretien de Trobalt est recommandée chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/minute; voir rubrique 5.2).

La dose totale d'instauration de traitement est de 150 mg/jour, et il est recommandé pendant la période d'augmentation de posologie, que la dose totale journalière soit augmentée de 50 mg chaque semaine, jusqu'à une dose maximale totale de 600 mg/jour.

Pour les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal hémodialysés, les trois doses quotidiennes doivent être prises comme d'habitude le jour de la dialyse. De plus, une dose unique supplémentaire est recommandée immédiatement après l'hémodialyse. Si des crises se produisent vers la fin de la dialyse alors une dose supplémentaire peut être envisagée au début des séances de dialyse ultérieures.

Insuffisance hépatique

Aucune diminution des posologies n'est requise chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5 à 6 ; voir rubrique 5.2).

Une diminution de 50% des doses d'instauration de traitement et d'entretien de Trobalt est recommandée pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère (score Child-Pugh ≥ 7 ; voir rubrique 5.2). La dose totale d'instauration de traitement est de 150 mg/jour, et il est recommandé pendant la période d'augmentation de posologie, que la dose totale journalière soit augmentée de 50 mg chaque semaine jusqu'à une dose maximale totale de 600 mg/jour.

Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance de la retigabine chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.2). Les données pharmacocinétiques actuellement disponibles sont décrites en rubrique 5.2, mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Trobalt se prend par voie orale. Les comprimés doivent être pris en 3 prises quotidiennes. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être croqués, écrasés ou coupés.

Trobalt peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Affections oculaires

Des modifications de la pigmentation (modification de la couleur) des tissus oculaires, incluant la rétine ont été rapportées dans les études cliniques à long terme avec la retigabine, parfois mais pas toujours associées à des changements pigmentaires de la peau, des lèvres ou des ongles (voir ci-dessous et la rubrique 4.8). Chez certains sujets des cas de régression de la pigmentation rétinienne ont été rapportés après l'arrêt de la retigabine. Le pronostic à long terme de ces effets est actuellement inconnu, mais certains cas ont été associés à un trouble visuel.

De plus, une forme distincte d'anomalie maculaire avec des caractéristiques de maculopathie vitelliforme a aussi été identifiée (voir rubrique 4.8), le plus souvent par tomographie en cohérence optique (OCT). La progression de la maculopathie vitelliforme et son impact sur la fonction maculaire et rétinienne ainsi que sur la vision ne sont pas établis. Les anomalies de la vision (constriction du champ visuel, perte de sensibilité centrale et acuité visuelle diminuée) ont été rapportées.

Tous les patients doivent avoir des examens ophtalmologiques complets avant l'instauration du traitement et au moins tous les six mois qui doivent inclure l'acuité visuelle, l'examen à la lampe à fente, des photographies du fond d'œil et un examen maculaire par OCT. Si des changements de pigmentation rétinienne, une maculopathie vitelliforme ou des modifications de la vision sont détectés, le traitement par Trobalt doit être poursuivi uniquement après une réévaluation minutieuse du rapport bénéfices-risques. Si le traitement est poursuivi, le patient doit être plus étroitement surveillé.

Affections de la peau

Des modifications de la pigmentation (modification de la couleur) de la peau, des lèvres ou des ongles ont été rapportées dans les études cliniques à long terme avec la retigabine, parfois mais pas toujours associées à des changements pigmentaires des tissus oculaires (voir le paragraphe ci-dessus et la rubrique 4.8). Chez les patients qui développent ces modifications, le traitement par Trobalt doit être continué uniquement après une réévaluation minutieuse du rapport bénéfices-risques.

Rétention urinaire

Une rétention urinaire, une dysurie et une hésitation urinaire ont été rapportées dans les essais cliniques contrôlés avec la retigabine, généralement dans les 8 premières semaines de traitement (voir rubrique 4.8). Trobalt doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque de rétention urinaire, et il est recommandé d'informer les patients du risque de ces possibles effets.

Intervalle QT

Une étude sur la conduction cardiaque chez les volontaires sains a montré que la retigabine à la dose de 1200mg/jour a entraîné un prolongement de l'intervalle QT. Une augmentation moyenne de l'intervalle QT corrigé (QTcI) d'un maximum de 6,7 ms (limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de 12,6 ms) a été observée dans les 3 heures suivant l'administration. Trobalt doit être prescrit avec prudence lorsqu'il est associé à des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et chez les patients présentant un allongement connu de l'intervalle QT, une insuffisance cardiaque congestive, une hypertrophie ventriculaire, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie et chez les patients de 65 ans et plus en début de traitement.

Chez ces patients il est recommandé de faire un électrocardiogramme (ECG) avant de commencer le traitement avec Trobalt et pour ceux dont l'intervalle QT de base est supérieur à 440 ms, un ECG devra être réalisé dès atteinte de la dose d'entretien.

Troubles psychiatriques

Un état confusionnel, des troubles psychotiques et des hallucinations ont été rapportés dans les essais cliniques contrôlés avec la retigabine (voir rubrique 4.8). Ces effets surviennent généralement dans les 8 premières semaines de traitement, et ont fréquemment conduit à l'arrêt du traitement chez les patients affectés. Il est recommandé d'informer les patients du risque de ces possibles effets.

Risque suicidaire

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés contre placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la retigabine.

Par conséquent les patients doivent être surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé.

Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées ou de comportements suicidaires.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Les patients âgés peuvent présenter un risque accru de survenue d'effets secondaires sur le système nerveux central, de rétention urinaire et de fibrillation auriculaire. Trobalt doit être utilisé avec prudence dans cette population et une réduction de la dose d'initiation de traitement et d'entretien est recommandée (voir rubrique 4.2 et 5.2).

Crises à l'arrêt du traitement

Trobalt doit être arrêté progressivement afin de réduire le risque potentiel d'effet rebond sur les crises. Il est recommandé que la dose de Trobalt soit réduite sur une période d'au moins 3 semaines, à moins que des problèmes de tolérance n'exigent un arrêt immédiat (voir rubrique 4.2).

Tests de laboratoire

De fausses augmentations de la bilirubine plasmatique et urinaire réalisées en laboratoires d'analyse peuvent être observées en cas de prise de la retigabine.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Autres médicaments antiépileptiques

Les données *in vitro* montrent un faible potentiel d'interactions avec les autres antiépileptiques (voir rubrique 5.2). Le potentiel d'interaction médicamenteuse du produit a donc été évalué sur la base d'une analyse compilée d'études cliniques et même si cette analyse n'est pas considérée comme étant aussi robuste que celles des études d'interactions classiques, les résultats confirment les données observées *in vitro*.

Basé sur ces données compilées, la retigabine n'entraîne pas d'effets cliniquement significatifs sur les concentrations plasmatiques des médicaments antiépileptiques suivants :

- Carbamazépine, clobazam, clonazépan, gabapentine, lamotrigine, lévétiracétam, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, prégabaline, topiramate, valproate, zonisamide.

Sur la base de ces données, aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la retigabine n'a été observé avec les médicaments antiépileptiques suivants :

- lamotrigine, lévétiracetam, oxcarbazépine, topiramate, valproate.

Cette analyse n'a montré aucun effet cliniquement significatif des inducteurs (phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) sur la clairance de la retigabine.

Toutefois, les données à l'état d'équilibre obtenues à partir d'un nombre limité de patients dans des études de phase II ont montré que:

- La phénytoïne peut réduire l'exposition systémique en retigabine de 35%
- La carbamazépine peut réduire l'exposition systémique en retigabine de 33%

Interaction avec la digoxine

Les données d'une étude *in vitro* montrent que le métabolite N-acétylé de la retigabine (NAMR) inhibe le transport de la digoxine médié par la glycoprotéine P de façon concentration dépendante. Sur la base d'une étude réalisée chez des volontaires sains, l'administration de la retigabine aux doses thérapeutiques (600 – 1200 mg/jour) a provoqué une augmentation mineure de l'ASC de la digoxine (8 -18%) après administration d'une dose unique de digoxine par voie orale. Cette augmentation ne semble pas être dépendante de la dose de la retigabine et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Il n'y a pas eu de changement significatif de la Cmax de la digoxine. Aucun ajustement de la posologie de la digoxine n'est nécessaire.

Interaction avec les anesthésiques

Trobalt pourrait augmenter la durée de l'anesthésie induite par certains anesthésiques (par exemple le thiopental sodique ; voir rubrique 5.1).

Interaction avec l'alcool

La co-administration d'éthanol (1,0 g/kg) avec de la retigabine (200 mg) a conduit à une augmentation des troubles visuels chez des volontaires sains. Il est recommandé d'informer les patients des effets possibles sur la vision lors de la prise de Trobalt avec de l'alcool.

Contraceptifs oraux

Pour des doses de retigabine allant jusqu'à 750 mg par jour, la retigabine n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des composés oestrogéniques (éthinyloestradiol) et progestatifs (noréthistérone) des pilules contraceptives orales. De plus, il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif des pilules contraceptives faiblement dosées sur la pharmacocinétique de la retigabine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risques liés aux médicaments antiépileptiques en général

Un avis médical doit être donné aux femmes en âge de procréer. La nécessité d'un traitement par les médicaments antiépileptiques doit être réévaluée lorsqu'une femme envisage une grossesse. Chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut conduire à l'augmentation des crises qui pourraient avoir des conséquences graves pour la femme et son fœtus.

Le risque de malformations congénitales est augmenté par un facteur de 2 à 3 chez les enfants nés de mères traitées par des médicaments antiépileptiques comparé à l'incidence attendue dans la population générale qui est d'environ 3%. Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les fentes

labiales, les malformations cardiovasculaires et les anomalies du tube neural. Un traitement associant plusieurs antiépileptiques est associé à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie aussi la monothérapie doit être utilisée chaque fois que possible.

Risques liés à Trobalt

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de la retigabine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal sur la toxicité de la reproduction sont insuffisantes car les taux plasmatiques obtenus dans ces études étaient plus faibles que ceux atteints chez l'homme aux doses thérapeutiques (voir rubrique 5.3). Dans une étude de développement chez les rats dont les mères ont été traitées par la retigabine pendant la gestation, un retard dans le développement de la réponse de sursaut à une stimulation sonore a été observé chez les ratons (voir rubrique 5.3). La significativité clinique de cette observation n'est pas connue.

Trobalt n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyens contraceptifs.

Allaitement

On ne sait pas si la retigabine est excrétée dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont montré une excrétion de la retigabine et/ou de ses métabolites dans le lait maternel. Toute décision sur le maintien/l'arrêt de l'allaitement ou le maintien/l'arrêt du traitement par Trobalt doit être prise au regard du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Trobalt pour la femme.

Fertilité

Dans les études chez les animaux il n'y a eu aucun effet du traitement par la retigabine sur la fertilité. Cependant, les taux plasmatiques atteints dans ces études ont été inférieurs à ceux atteints à des doses thérapeutiques chez l'Homme (voir rubrique 5.3).

L'effet de la retigabine sur la fertilité humaine n'a pas été établi.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire les véhicules et à utiliser des machines

Des effets secondaires comme des sensations vertigineuses, une somnolence, une diplopie et une vision trouble ont été rapportées dans les essais cliniques contrôlés, particulièrement pendant la phase de titration (voir rubrique 4.2). Il est recommandé d'informer les patients du risque de survenue de tels effets indésirables à l'instauration du traitement et à chaque étape d'augmentation de la posologie, et d'informer les patients de ne pas conduire ou de ne pas utiliser de machines tant qu'il n'a pas été établi que leurs capacités pour de telles activités ne sont pas affectées par Trobalt.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'analyse des données de tolérance des trois études contrôlées multicentriques, randomisées, en double aveugle contre placebo a montré que les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérées et étaient plus généralement rapportés au cours des 8 premières semaines de traitement. Il existe une relation dose dépendante évidente concernant les sensations vertigineuses, la somnolence, l'état confusionnel, l'aphasie, les troubles de la coordination, les tremblements, les troubles de l'équilibre, les troubles de la mémoire, les troubles de la marche, la vision floue et la constipation.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ayant conduit à un arrêt du traitement ont été les sensations vertigineuses, la somnolence, la fatigue et l'état confusionnel.

Liste des effets indésirables

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables :

Très fréquent:	$\geq 1/10$
Fréquent:	$\geq 1/100$ jusqu'à $< 1/10$
Peu fréquent:	$\geq 1/1000$ jusqu'à $< 1/100$
Rare:	$\geq 1/10000$ jusqu'à $< 1/1000$
Très rare:	$< 1/10000$

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Prise de poids Augmentation de l'appétit	
Affections psychiatriques		Etat confusionnel Troubles psychotiques Hallucinations Désorientation Anxiété	
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses Somnolence	Amnésie Aphasie Coordination anormale Vertiges Paresthésie Tremblements Trouble de l'équilibre Trouble de mémoire Dysphasie Dysarthrie Troubles de l'attention Troubles de la marche Myoclonie	Hypokinésie
Affections oculaires	Des modifications de la pigmentation (modification de la couleur) des tissus oculaires, incluant la rétine, ont été observées après plusieurs années de traitement. Certains de ces cas ont été associés à un trouble visuel	Diplopie Vision trouble Maculopathie vitelliforme acquise	
Affections gastro-intestinales		Nausées Constipation Dyspepsie Sécheresse buccale	Dysphagie
Affections hépatobiliaires		Augmentation des enzymes hépatiques	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Des modifications de la couleur bleu-gris des ongles, des lèvres		Rash cutané Hyperhidrose

	et/ou de la peau ont été observées, généralement à des doses élevées et après plusieurs années de traitement		
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie Hésitation urinaire Hématurie Chromaturie	Rétention urinaire Néphrolithiase
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Asthénie Malaise Œdème périphérique	

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables liés aux troubles de la miction, y compris la rétention urinaire, ont été signalés chez 5% des patients traités par retigabine d'après les données compilées de tolérance dans les essais (voir rubrique 4.4). La plupart des événements sont survenus dans les 8 premières semaines de traitement, sans relation apparente dose- effet.

En se basant sur les données compilées, un état confusionnel a été rapporté chez 9% des patients traités par retigabine, des hallucinations chez 2% des patients et des troubles psychotiques chez 1% des patients (voir rubrique 4.4). La majorité des effets indésirables sont survenus dans les 8 premières semaines de traitement et une relation dose-effet a été retrouvée uniquement pour l'état confusionnel.

Les données sur les effets indésirables des sujets ayant participé aux essais cliniques ont montré un taux d'évènement de décoloration des ongles, des lèvres, de la peau et/ou des muqueuses par patient et par année d'exposition de 3,6%. Les incidences cumulatives d'un événement à 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 5 ans d'exposition sont d'environ 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% et 16,7% respectivement.

Environ 30-40% des sujets ayant participé aux essais cliniques, traités avec la retigabine, et ayant subi un examen de la peau et/ou ophtalmologique présentaient une décoloration des ongles, des lèvres, de la peau et/ou des muqueuses ou une pigmentation oculaire non rétinienne et environ 15-30 % des sujets ayant participé aux essais cliniques, traités avec la retigabine et ayant subi un examen ophtalmologique avaient une pigmentation de la rétine. De plus, des cas de maculopathies acquises de type vitelliforme ont été identifiés à la fois dans les études cliniques et les rapports spontanés.

Les données chez les personnes âgées indiquent qu'elles peuvent être plus susceptibles de présenter certains effets indésirables du système nerveux central, incluant somnolence, amnésie, coordination anormale, vertiges, tremblements, troubles de l'équilibre, trouble de la mémoire et troubles de la marche.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Les données concernant le surdosage avec la retigabine sont limitées.

Des cas de surdosages à plus de 2500 mg / jour de retigabine ont été rapportés pendant les études cliniques. En plus des effets indésirables observés à des doses thérapeutiques, les symptômes du surdosage par la retigabine incluaient une agitation, un comportement agressif et une irritabilité. Aucune séquelle n'a été rapportée.

Dans une étude chez des volontaires sains, une arythmie cardiaque (arrêt cardiaque / asystolie ou tachycardie ventriculaire) est survenue chez deux sujets dans les 3 heures suivant la prise unique de 900 mg de retigabine. Les arythmies cardiaques se sont résolues spontanément et les 2 volontaires ont guéri sans séquelle.

Conduite à tenir

En cas de surdosage, il est recommandé de donner au patient le traitement symptomatique approprié selon l'indication clinique, incluant une surveillance par électrocardiogramme (ECG). Une prise en charge complémentaire telle que recommandée par le centre national anti-poison devra être réalisée, quand cela est possible.

L'hémodialyse a montré une réduction des concentrations plasmatiques de retigabine et du NAMR d'environ 50%.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptiques, autres antiépileptiques, code ATC : N03AX21.

Mécanisme d'action

Les canaux potassiques font partie des canaux ioniques voltage-dépendant que l'on trouve dans les cellules neuronales et sont des éléments déterminants de l'activité neuronale. Des études *in vitro* indiquent que la retigabine agit essentiellement par l'ouverture des canaux potassiques neuronaux (KCNQ2 [Kv7.2] et KCNQ3 [Kv7.3]). Ceci stabilise le potentiel de repos de la membrane et contrôle l'excitabilité électrique infraliminale dans les neurones, prévenant ainsi le déclenchement d'éventuels potentiels d'action épileptiformes. Des mutations dans les canaux KCNQ sont à la base de plusieurs troubles héréditaires chez l'homme y compris l'épilepsie (KCNQ2 et 3). Le mécanisme d'action de la retigabine sur les canaux potassiques a été bien documentée, mais d'autres mécanismes par lesquels la retigabine pourrait avoir un effet antiépileptique ne sont pas encore complètement élucidés.

Dans un ensemble de modèles de crise épileptique, la retigabine a augmenté le seuil des crises induites par un électrochoc maximal, le pentylènetétrazol, la picratoline et le N-méthyl-D-aspartate. La retigabine a également présenté des effets inhibiteurs dans plusieurs modèles d'embrasement (kindling), que ça soit pendant les crises et, dans certains cas, au cours de la phase de développement. De plus, la retigabine a été efficace dans la prévention des états de mal épileptique chez des rongeurs ayant des lésions épileptogènes induites par le cobalt, et dans l'inhibition des crises toniques de l'extenseur chez les souris génétiquement susceptibles. La pertinence de ces modèles pour l'épilepsie humaine n'est cependant pas connue.

Effets pharmacodynamiques

Chez le rat, la retigabine a augmenté le temps de sommeil induit par le thiopental sodique de 4 min à 53 min, environ et le temps de sommeil induit par le propofol 8 min à 12 min environ. Il n'y avait aucun effet sur le temps de sommeil induit par l'halothane ou le méthohexital sodique. La retigabine peut augmenter la durée de l'anesthésie induite par certains anesthésiques (par exemple le thiopental sodique).

Efficacité clinique du traitement par retigabine en association dans les crises partielles

Trois essais multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo avec un total de 1239 patients adultes ont été réalisés pour évaluer l'efficacité de la retigabine en association dans le traitement des crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire. Tous les patients inclus devaient présenter des crises non contrôlées de manière satisfaisant par l'administration concomitante de 1 à 3 médicaments antiépileptiques, et plus de 75% des patients recevaient 2 médicaments antiépileptiques ou plus. Dans toutes les études, les patients souffraient d'épilepsie depuis 22 ans en moyenne et la fréquence médiane des crises à l'état de base était de 8 à 12 crises sur 28 jours. Les patients ont été randomisés pour recevoir le placebo ou la retigabine à 600, 900 ou 1200 mg/jour (voir tableau 1). Durant une période de base de 8 semaines, les patients devaient présenter un nombre de crises partielles ≥ 4 sur 28 jours. La période maximale sans crise ne devait pas être ≥ 21 jours. La durée de la phase d'entretien a été de 8 à 12 semaines.

Les critères principaux d'efficacité étaient :

- le pourcentage de changement de la fréquence totale des crises partielles sur 28 jours au cours de la période de double aveugle (phases d'augmentation posologique et d'entretien) par rapport à la période de référence dans les trois essais,
- taux de répondeurs (défini comme le pourcentage de patients ayant une diminution $\geq 50\%$ de la fréquence totale des crises partielles sur 28 jours) au cours de la phase d'entretien (études 301 et 302 seulement) par rapport à la période de référence.

La retigabine en association a été efficace dans le traitement des crises partielles de l'adulte dans les trois essais cliniques (Tableau 1). La retigabine a été statistiquement significativement supérieure au placebo à 600 mg/jour (un essai), 900 mg/jour (deux essais) et 1200 mg/jour (deux essais).

Les études n'ont pas été conçues pour évaluer des associations spécifiques de médicaments antiépileptiques. Par conséquent, l'efficacité et la tolérance de la retigabine n'ont pas été démontrées lorsque le produit est administré de façon concomitante avec des médicaments antiépileptiques qui ont été moins souvent utilisés comme traitement de fond dans les études cliniques, y compris le lévétiracétam.

Tableau 1 : résumé du pourcentage de changement de la fréquence des crises partielles et du taux de répondeurs après 28 jours

Essai (n=population en phase double aveugle; n=population en phase d'entretien)	Placebo	Retigabine		
		600 mg/jour	900 mg/jour	1200 mg/jour
Essai 205 (n=396 ; n=303)				
% de changement de la fréquence totale des crises partielles (médiane)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Taux de répondeurs (critère secondaire)	26%	28%	41%*	41%*
Essai 301 (n=305; n=256)				
% de changement de la fréquence totale des crises partielles (médiane)	-18%	~	~	-44%*
Taux de répondeurs	23%	~	~	56%*
Essai 302 (n=538; n=471)				
% de changement de la fréquence totale des crises partielles (médiane)	-16%	-28%*	-40%*	~
Taux de répondeurs	19%	39%*	47%*	~

* Statistiquement significatif, $p \leq 0,05$

~ Dose non étudiée

Dans des extensions en ouvert des 3 essais contrôlés par placebo, la persistance de l'efficacité du traitement a été maintenue pendant une période d'évaluation d'au moins 12 mois (365 patients).

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Trobalt dans la population pédiatrique âgée de 0 à moins de 2 ans avec le syndrome de Lennox-Gastaut (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation pédiatrique).

L'Agence Européenne du Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Trobalt dans la population pédiatrique âgée de 2 à moins de 18 ans présentant le syndrome de Lennox- Gastaut, et dans la population pédiatrique âgée de 0 à moins de 18 ans présentant des crises partielles (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration des doses orales uniques et répétées, la retigabine est rapidement absorbée avec des valeurs médianes de t_{max} généralement situées entre 0,5 et 2 heures. La biodisponibilité orale absolue de la retigabine est d'environ 60% par rapport à l'administration intraveineuse.

L'administration de la retigabine avec un repas riche en graisses ne modifie pas la valeur globale de l'absorption de la retigabine mais la nourriture réduit la variabilité inter-individuelle de la C_{max} (23%) par rapport à l'administration à jeun (41%) et conduit à une augmentation de la C_{max} (38%). L'effet de la nourriture sur la C_{max} dans des conditions cliniques usuelles ne devrait pas être cliniquement pertinent. Par conséquent Trobalt peut être pris avec ou sans nourriture.

Distribution

La retigabine se lie environ à 80% aux protéines plasmatiques sur un intervalle de concentration allant de 0,1 à 2 $\mu\text{g/ml}$. Le volume de distribution de la retigabine à l'état d'équilibre est de 2 à 3 l/kg après administration intraveineuse.

Biotransformation

La retigabine est fortement métabolisée chez l'homme. Une fraction substantielle de la dose de retigabine est convertie en dérivés N-glucuroconjugués inactifs. La retigabine est également métabolisée en métabolite N-acétylé (NAMR) qui est également ensuite glucuronoconjugué. NAMR a une activité antiépileptique, mais il est beaucoup moins puissant que la retigabine dans les modèles de crises animales.

Il n'a pas été mis en évidence de métabolisme oxydatif de la retigabine ou du NAMR par les isozymes du cytochrome P450. Par conséquent, il est peu probable que la pharmacocinétique de la retigabine et du métabolite N-acétylé soit affectée par la co-administration d'inhibiteurs ou d'inducteurs du cytochrome P450.

Des études in vitro sur des microsomes hépatiques humains ont montré peu ou pas d'effet inhibiteur de la retigabine sur les principales iso-enzymes du cytochrome P450 (y compris CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4 / 5). De plus, la retigabine et le métabolite N-acétylé n'ont pas induit le CYP1A2 ou le CYP3A4 / 5 dans des hépatocytes primaires humains. Par conséquent il est peu probable que la retigabine affecte la pharmacocinétique de la plupart des substrats des isoenzymes du cytochrome P450 par des mécanismes d'inhibition ou d'induction.

Élimination

L'élimination de la retigabine se fait par combinaison du métabolisme hépatique et de l'excrétion rénale. Approximativement 84% de la dose administrée est retrouvée dans les urines, incluant le métabolite N-acétylé (18%), le N-glucuroconjugué de la substance active mère et du métabolite N-acétylé (24%), ou la substance active mère (36%). Seulement 14% de la retigabine sont retrouvés dans les fèces. La retigabine a une demi-vie plasmatique d'environ 6 à 10 heures. La clairance totale de la retigabine plasmatique suite à une administration intraveineuse est habituellement de 0,4 à 0,6 l/h/kg.

Linéarité

La pharmacocinétique de la retigabine est essentiellement linéaire sur un intervalle de dose unique allant de 25 à 600 mg chez des volontaires sains et jusqu'à 1200 mg par jour chez des patients épileptiques, sans accumulation inattendue après administrations répétées.

Populations particulières de patients

Insuffisant rénal

Dans un essai à dose unique, l'ASC de la retigabine a été augmentée d'environ 30% chez des volontaires ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/minute) et d'environ 100% chez des volontaires ayant une insuffisance modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/minute), par comparaison à des volontaires sains. L'ajustement de la dose de Trobalt est recommandé chez les patients ayant une insuffisance modérée à sévère. Aucun ajustement n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (voir rubrique 4.2).

Dans un deuxième essai à dose unique chez des volontaires sains et des sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal, l'ASC de la retigabine a été augmentée d'environ 100% chez les sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal par rapport à des volontaires sains.

Dans une seconde étude à dose unique chez des sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal hémodialysés (n=8), le démarrage de la dialyse environ 4 heures après une dose unique de retigabine (100 mg) a entraîné une réduction médiane des concentrations plasmatiques de retigabine de 52% entre le début et la fin de la dialyse. Le pourcentage de diminution de la concentration plasmatique pendant la dialyse variait de 34% à 60% sauf pour un sujet qui a eu une réduction de 17%.

Insuffisant hépatique

Dans un essai à dose unique, l'ASC de la retigabine n'a pas été affectée de façon cliniquement significative par une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6). L'ASC de la retigabine a été augmentée d'environ 50% chez des volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) et d'environ 100% chez des volontaires ayant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9), comparativement aux volontaires sains. L'ajustement de la dose de Trobalt est recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.2).

Poids corporel

Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance de la retigabine a augmenté avec l'augmentation de la surface corporelle. Toutefois, cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative, et comme la dose de la retigabine est adaptée en fonction de la réponse du patient et de la tolérance, des ajustements posologiques ne sont pas nécessaires sur la base du poids corporel.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Dans un essai à dose unique, la retigabine a été éliminée plus lentement chez des sujets âgés volontaires sains (âgés de 66 à 82 ans) par rapport à des jeunes adultes volontaires sains conduisant à

une ASC supérieure (d'environ 40 à 50%) et une demie-vie terminale plus longue (30%) (voir rubrique 4.2).

Genre

Les résultats d'un essai à dose unique a montré que chez des jeunes volontaires sains, la C_{max} de la retigabine a été environ 65% plus élevée chez les femmes que chez les hommes, et chez les volontaires sains âgés (66 à 82 ans), la C_{max} de la retigabine a été environ 75% plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Quand la C_{max} est rapportée au poids, les valeurs étaient supérieures d'approximativement 30% chez les femmes jeunes comparée aux hommes jeunes et d'approximativement 40% chez les femmes âgées comparée aux hommes âgés. Cependant, il n'y a eu aucune différence entre les genres après normalisation de la clairance par le poids, et comme la retigabine est ajustée en fonction de la réponse et de la tolérance individuelles du patient aucun ajustement de la dose de Trobalt en fonction du genre n'est nécessaire.

Race

Une analyse post-hoc des multiples études réalisées chez les volontaires sains a montré une diminution de 20% de la clairance de la retigabine chez des volontaires sains de race noire par rapport à des volontaires sains de type caucasien. Cependant, cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif, et par conséquent aucun ajustement de la dose de Trobalt n'est recommandé.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la retigabine chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été étudiée.

Une étude en ouvert de pharmacocinétique à doses multiples, de sécurité et de tolérance chez cinq sujets âgés de 12 ans à moins de 18 ans présentant des crises partielles a démontré que la pharmacocinétique de la retigabine chez les adolescents était comparable avec celle chez les adultes. Cependant, l'efficacité et la sécurité de la retigabine n'ont pas été déterminées chez les adolescents.

5.3 Données de sécurité préclinique

La dose maximale atteinte dans des essais à dose répétée a été limitée par l'augmentation des effets pharmacologiques de la retigabine (dont l'ataxie, l'hypokinésie et les tremblements). Quand aucun effet n'était observé, l'exposition animale dans ces études était généralement inférieure à celle atteinte chez l'homme aux doses thérapeutiques recommandées.

Une distension de la vésicule biliaire a été observée dans les études chez les chiens, mais il n'y avait aucune preuve de cholestase ou d'autres signes de dysfonctionnement de la vésicule biliaire, et le volume excrété de la bile est resté inchangé. La distension de la vésicule biliaire chez le chien a entraîné une compression focale du foie. Aucun signe d'un dysfonctionnement de la vésicule biliaire n'a été observé cliniquement.

Les données non cliniques issues des études du potentiel génotoxique et cancérigène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicologie de la reproduction

La retigabine n'a eu aucun effet sur la fertilité ou les fonctions générales de reproduction.

Chez les rats, la retigabine et/ou ses métabolites ont traversé le placenta conduisant à des concentrations dans les tissus qui ont été similaires entre les femelles et les foetus.

Il n'y a eu aucune preuve de tératogenécité suite à l'administration de retigabine à des animaux gravides pendant la période d'organogénèse. Dans un essai sur les effets potentiels de la retigabine sur le développement gestationnel tardif et post-natal chez les rats, la retigabine a été associée à une mortalité périnatale accrue chez des rats suite à une administration durant la gestation. De plus, il y a eu un retard dans le développement de la réponse de sursaut à une stimulation sonore. Ces résultats ont

été observés à des niveaux d'exposition plus faibles que les doses cliniques recommandées et étaient accompagnés par des toxicités chez la femelle (incluant ataxie, hypokinésie, tremblement et diminution de la prise de poids). Les toxicités maternelles intervenaient à hautes doses chez les femelles et par conséquent des marges de sécurité doivent être déduites pour être transposées en thérapie humaine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Croscarmellose sodique
Hypromellose
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline.

Pelliculage

Comprimés de 400 mg:
Polyalcool vinylique
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Laque aluminique carmin d'indigo (E132)
Carmin (E120)
Lécithine de soja
Gomme xanthane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés de 400 mg.
Plaquettes opaques d'un complexe PVC-PVDC-aluminium. Etui contenant 84 comprimés pelliculés, multi étui comprenant 168 (2 x 84) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 mars 2011

Date de dernier renouvellement : 14 janvier 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes antérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une clarification importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de minimisation du risque

Avant le lancement dans chaque état membre, et aussi après des changements sur des éléments clés du matériel pédagogique le titulaire de l'AMM se met d'accord sur le support de formation avec les autorités nationales compétentes.

Les états membres veillent à ce que, lors de son lancement et après le lancement, le titulaire de l'AMM fournisse aux neurologues, ophtalmologues et autres professionnels de santé (en accord avec les exigences nationales) susceptibles de prescrire TROBALT un support d'information au médecin contenant les éléments suivants:

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit Un guide du médecin pour la prescription. Si applicable, une lettre mettant en évidence les principaux changements devra également faire partie du matériel d'éducation. Le guide du médecin devra inclure les messages clés suivants:

- o La nécessité d'informer les patients que TROBALT peut provoquer ou potentialiser les symptômes de rétention urinaire / vessie instable
- o La nécessité d'informer les patients sur les événements indésirables liés à la prolongation de l'intervalle QT
- o Une attention lors de l'utilisation de TROBALT chez les patients présentant une maladie cardiaque ou ceux prenant de façon concomitante des médicaments connus pour provoquer l'allongement du QT
- o Le besoin d'informer les patients que TROBALT peut entraîner un état confusionnel, des hallucinations, et des troubles psychotiques et le besoin à se conformer à l'augmentation de la dose pour minimiser ces risques.
- o Le besoin d'informer les patients que TROBALT peut entraîner des modifications de la pigmentation des tissus oculaires, y compris de la rétine, et également de la peau, des lèvres et/ou des ongles, ainsi qu'une forme distincte d'anomalie maculaire avec des caractéristiques de maculopathie vitelliforme. La nécessité d'examens ophtalmologiques complets incluant l'acuité visuelle, l'examen à la lampe à fente, des photographies du fond d'œil et un examen maculaire par tomographie en cohérence optique (OCT) avant l'initiation du traitement et au moins tous les 6 mois par la suite pendant la durée du traitement. Si un changement de pigmentation rétinienne, une maculopathie vitelliforme ou des changements de la vision sont détectés, le traitement par Trobalt doit être poursuivi uniquement après une réévaluation minutieuse de la balance bénéfices/risques. Si le traitement est poursuivi, le patient doit être étroitement surveillé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Trobalt 50 mg comprimés pelliculés
retigabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 50 mg de retigabine

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

21 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A**

LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

trobalt 50 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trobalt 50 mg comprimés pelliculés
retigabine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Glaxo Group Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Trobalt 100 mg comprimés pelliculés

retigabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 100 mg de retigabine

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

21 comprimés pelliculés

84 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON**

UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Royame-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

trobalt 100 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trobalt 100 mg comprimés pelliculés
retigabine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Glaxo Group Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Trobalt 200 mg comprimés pelliculés
retigabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 200 mg de retigabine

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

84 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/681/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

trobalt 200 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trobalt 200 mg comprimés pelliculés
retigabine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Glaxo Group Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Trobalt 300 mg comprimés pelliculés
retigabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 300 mg de retigabine

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

84 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/681/009

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

trobalt 300 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trobalt 300 mg comprimés pelliculés
retigabine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Glaxo Group Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Trobalt 400 mg comprimés pelliculés
retigabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 400 mg de retigabine

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

84 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/681/011

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

trobal 400 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trobalt 400 mg comprimés pelliculés
retigabine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Glaxo Group Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETIQUETTE EXTÉRIEURE (AVEC BLUE BOX –MULTI ETUI UNITAIRE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Trobalt 200 mg comprimés pelliculés
retigabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 200 mg de retigabine

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Multiétui : 168 comprimés pelliculés (2 étuis de 84)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDiquANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION****9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/681/008

13. NUMÉRO DU LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETIQUETTE EXTÉRIEURE (AVEC BLUE BOX –MULTI ÉTUI UNITAIRE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Trobalt 300 mg comprimés pelliculés
retigabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 300 mg de retigabine

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Multiétui : 168 comprimés pelliculés (2 étuis de 84)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION****9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/681/010

13. NUMÉRO DU LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTIQUETTE EXTÉRIEURE (AVEC BLUE BOX –MULTI ÉTUI UNITAIRE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Trobalt 400 mg comprimés pelliculés
retigabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 400 mg de retigabine

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Multiétui: 168 comprimés pelliculés (2 étuis de 84)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION****9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Glaxo Group Limited

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/681/012

13. NUMÉRO DU LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI INTERMÉDIAIRE (SANS BLUE BOX –MULTI ÉTUI UNITAIRE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Trobalt 200 mg comprimés pelliculés
retigabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 200 mg de retigabine

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

84 comprimés pelliculés
Élément d'un multiétui, ne peut être vendu séparément

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,

Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/681/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

trobalt 200 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI INTERMEDIAIRE (SANS BLUE BOX –MULTI ÉTUI UNITAIRE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Trobalt 300 mg comprimés pelliculés
retigabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 300 mg de retigabine

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

84 comprimés pelliculés
Élément d'un multiétui, ne peut être vendu séparément

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/681/010

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

trobalt 300 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI INTERMEDIAIRE (SANS BLUE BOX –MULTI ÉTUI UNITAIRE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Trobalt 400 mg comprimés pelliculés
retigabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 400 mg de retigabine

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

84 comprimés pelliculés
Élément d'un multiétui, ne peut être vendu séparément

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/681/012

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

trobalt 400 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Trobalt 50 mg comprimés pelliculés
Trobalt 100 mg comprimés pelliculés
Trobalt 200 mg comprimés pelliculés
Trobalt 300 mg comprimés pelliculés
Trobalt 400 mg comprimés pelliculés
Retigabine

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Trobalt et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Trobalt
3. Comment prendre Trobalt
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Trobalt
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Trobalt et dans quel cas est-il utilisé ?

Trobalt contient la retigabine comme substance active. Trobalt appartient au groupe de médicaments appelés *antiépileptiques*. Il fonctionne en bloquant l'hyperexcitabilité cérébrale qui déclenche les crises d'épilepsie (aussi appelées convulsions).

Trobalt est utilisé pour traiter les crises qui affectent une partie du cerveau (crise partielle), qui peuvent ou pas s'étendre à d'autres zones des deux côtés du cerveau (généralisation secondaire). Il est utilisé en association avec d'autres médicaments antiépileptiques pour traiter des adultes dont les épisodes de crises persistent et lorsque d'autres associations de médicaments antiépileptiques n'ont pas donné les résultats attendus.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Trobalt ?

Ne prenez jamais Trobalt

- si vous êtes allergique à la retigabine ou à l'un des autres composants contenus dans Trobalt (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Trobalt :

- si vous avez 65 ans ou plus
- si vous avez une maladie des reins ou du foie.

Si vous êtes concerné : Parlez-en à votre médecin, il pourrait décider de diminuer votre dose.

Faites attention aux symptômes graves

Trobalt peut provoquer des effets indésirables graves, comme une incapacité à uriner (*rétenion urinaire*) et des troubles mentaux. Vous devez surveiller ces symptômes pendant que vous prenez Trobalt, pour réduire le risque lié à ces problèmes. Voir 'Faites attention aux symptômes graves' mentionné à la rubrique 4.

Modification de la couleur de la peau, des ongles, des lèvres et des yeux et troubles au niveau de l'œil dus à des modifications au centre de la rétine (maculopathie).

Une modification de la couleur de certaines parties de l'œil, incluant la rétine (située au fond de l'œil) a été rapportée chez les personnes prenant Trobalt depuis plusieurs années (voir rubrique 4). Des troubles au niveau de l'œil dus à des modifications au centre de la rétine (maculopathie) ont été rapportés chez des personnes prenant Trobalt (voir rubrique 4).

Votre médecin doit vous recommander un examen ophtalmologique avant d'initier le traitement. L'examen ophtalmologique doit être répété au moins tous les six mois tant que vous prenez Trobalt. Le traitement sera arrêté si des anomalies sont décelées à moins qu'un autre traitement ne soit disponible. Votre médecin vous surveillera plus étroitement si le traitement par Trobalt est poursuivi.

Informez votre médecin si vous remarquez une modification de votre vision pendant votre traitement avec Trobalt.

Une modification de la couleur bleu-gris de la peau, des lèvres ou des ongles a également été rapportée chez les personnes prenant Trobalt depuis plusieurs années (voir rubrique 4). Ceci peut parfois s'accompagner d'une modification de la couleur de certaines parties de l'œil. Informez votre médecin si vous constatez de tels changements pendant votre traitement avec ce médicament. Votre médecin décidera avec vous si le traitement par Trobalt doit être poursuivi.

Problèmes cardiaques

Trobalt peut affecter le rythme cardiaque. Cela a plus de probabilité de se produire :

- si vous prenez d'autres médicaments
- si vous avez un problème cardiaque
- si vous avez un taux bas de potassium (*hypokaliémie*) ou de magnésium (*hypomagnésémie*) dans le sang
- si vous avez 65 ans ou plus.

Parlez-en à votre médecin si vous êtes concerné ou si vous remarquez le moindre changement inhabituel dans votre rythme cardiaque (tel qu'un battement trop rapide ou trop lent). Vous pourriez avoir besoin d'examen complémentaires (incluant un électrocardiogramme (ECG) qui est un test qui enregistre l'activité électrique de votre cœur) quand vous prenez Trobalt.

Pensées autodestructrices ou suicidaires

Des pensées autodestructrices ou suicidaires ont été observées chez un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques tels que Trobalt. Si vous avez ce type de pensées, contactez immédiatement votre médecin.

Test sanguin ou urinaire

Trobalt peut perturber les résultats de certains tests. Si vous avez besoin d'un test sanguin ou urinaire : Prévenez la personne qui vous a demandé ce test que vous prenez Trobalt.

Enfants et adolescents

Trobalt n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. La tolérance et l'efficacité ne sont pas encore connues dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Trobalt

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Trobalt peut modifier l'effet de certains anesthésiques (comme par exemple le thiopental sodique). Si vous allez subir une opération sous anesthésie générale :

Prévenez votre médecin que vous prenez Trobalt suffisamment à l'avance.

Trobalt et boissons alcoolisées

Boire de l'alcool avec Trobalt peut rendre votre vision floue. Prenez des précautions supplémentaires jusqu'à ce que vous sachiez comment l'association de Trobalt avec l'alcool vous affecte.

Grossesse et allaitement

Il n'y a aucune information sur la sécurité d'emploi de Trobalt chez les femmes enceintes. C'est pourquoi Trobalt n'est pas recommandé pendant la grossesse. Vous devez utiliser une méthode de contraception fiable pour éviter une grossesse pendant le traitement avec Trobalt.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. N'arrêtez pas votre traitement sans en avoir parlé avec votre médecin. Le médecin évaluera le bénéfice vous concernant par rapport au risque pour votre bébé lié à la prise de Trobalt pendant la grossesse.

On ne sait pas si la substance active de Trobalt peut passer dans le lait maternel.

Parlez-en à votre médecin si vous souhaitez allaiter lorsque vous prenez Trobalt. Votre médecin évaluera la balance entre le bénéfice et le risque pour vous et votre bébé liée à la prise de Trobalt pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Trobalt peut provoquer des sensations vertigineuses ou une somnolence et une vision double ou floue. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que vous connaissiez les effets de Trobalt sur vous.

Vous devez informer votre médecin de l'effet de votre épilepsie sur la conduite et l'utilisation de machines.

3. Comment prendre Trobalt ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle quantité de Trobalt prendre

La dose initiale maximale de Trobalt est de 100 mg, trois fois par jour (un total de 300 mg par jour). Votre médecin augmentera progressivement votre dose sur quelques semaines jusqu'à ce que vos crises soient mieux contrôlées et les effets indésirables soient minimisés. La dose maximale est de 400 mg trois fois par jour (un total de 1200 mg par jour). Si vous avez plus de 65 ans, vous recevrez probablement une dose initiale réduite et votre médecin peut limiter la dose maximale à 900 mg par jour.

Si vous avez des problèmes de rein ou de foie, votre médecin peut vous donner une dose réduite de Trobalt.

Ne prenez jamais plus de Trobalt que ce que votre médecin vous a indiqué. Cela peut prendre quelques semaines avant de trouver la dose de Trobalt adéquate pour vous.

Comment prendre Trobalt

Trobalt se prend par voie orale. Avalez le comprimé en entier. Ne le mâchez pas, ne l'écrasez pas ou ne le coupez pas. Vous pouvez prendre Trobalt avec ou sans nourriture.

Si vous avez pris plus de Trobalt que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés de Trobalt, vous avez plus de risque d'avoir des effets indésirables ou l'un de ces symptômes :

- agitation, agressivité ou irritabilité
- des effets sur le rythme cardiaque

Contactez votre médecin ou votre pharmacien pour avis si vous avez pris plus de Trobalt que ce qui vous avait été prescrit. Si possible montrez-leur la boîte.

Si vous oubliez de prendre Trobalt

Si vous avez oublié une dose, prenez juste une dose dès que vous vous en souviendrez. Puis attendez au moins 3 heures avant la prochaine prise.

Ne prenez pas plus d'une dose à la fois pour rattraper celles oubliées. Si vous n'êtes pas certain de ce qu'il faut faire, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

N'arrêtez pas Trobalt sans un avis

Prenez Trobalt aussi longtemps que votre médecin le recommande. N'arrêtez pas tant que votre médecin ne vous le conseille pas.

Si vous arrêtez de prendre Trobalt

Si vous arrêtez brutalement de prendre Trobalt, vos crises peuvent revenir ou s'aggraver. Ne réduisez pas votre dose sauf si le médecin vous a dit de le faire. Pour arrêter de prendre Trobalt, il est important que votre dose soit réduite progressivement, sur au moins 3 semaines.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, Trobalt peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Faites attention aux symptômes graves

Modification de la couleur de parties de l'œil, incluant la rétine (située au fond de l'œil) : ceci peut être très fréquent chez les personnes prenant Trobalt depuis plusieurs années.

Troubles au niveau de l'œil dus à des modifications au centre de la rétine (maculopathie) : cela peut être fréquent chez les personnes prenant Trobalt. Il se peut que vous ayez une vision centrale floue et que vous constatiez des difficultés à lire ou à reconnaître des visages. Au début ces modifications pourraient ne pas affecter votre vue mais avec le temps celle-ci pourrait s'aggraver. Dans certains cas, les modifications de la pigmentation des yeux pourraient s'améliorer après arrêt du traitement par Trobalt.

Votre médecin doit vous prescrire un examen ophtalmologique avant de commencer le traitement. L'examen ophtalmologique doit être répété au moins tous les six mois tant que vous prenez Trobalt.

Le traitement sera arrêté si des anomalies sont décelées à moins qu'aucun autre traitement approprié ne soit disponible. Votre médecin vous surveillera plus étroitement si le traitement par Trobalt est poursuivi.

Une modification de la couleur bleu-gris de la peau, des lèvres ou des ongles : ceci est très fréquent chez les personnes prenant Trobalt depuis plusieurs années. Cela peut parfois s'accompagner d'une modification de la couleur de certaines parties de l'œil. Votre médecin déterminera avec vous si le traitement par Trobalt doit être poursuivi.

Rétention urinaire

Des problèmes pour uriner sont fréquents chez les personnes prenant Trobalt, et peuvent conduire à une incapacité à uriner (*rétention urinaire*). Cela a plus de probabilité de survenir durant les premiers mois de traitement avec Trobalt. Les symptômes incluent :

- douleur en raison de difficulté à évacuer l'urine de la vessie (*dysurie*)
- difficulté pour commencer à uriner (*hésitation urinaire*)
- impossibilité d'uriner (*rétention urinaire*).

Prévenez immédiatement votre médecin si vous avez l'un de ces symptômes.

Troubles psychiatriques

Ces problèmes sont fréquents chez les personnes prenant Trobalt, et ils ont plus de probabilité d'arriver durant les premiers mois de traitement. Les symptômes incluent :

- confusion
- troubles psychotiques (problème grave de santé mentale)
- hallucinations (voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles).

Prévenez votre médecin dès que possible si vous avez l'un de ces symptômes. Votre médecin peut décider que Trobalt ne vous convient pas.

Effets indésirables très fréquents

Ils affectent plus d'1 personne sur 10 :

- sensations vertigineuses
- somnolence
- manque d'énergie.

Effets indésirables fréquents

Ils affectent jusqu'à 1 personne sur 10 :

- sang dans l'urine, urine anormalement colorée
- sensation d'être désorienté, anxiété
- perte de mémoire (*amnésie*)
- difficulté à lire, écrire ou dire ce que vous voulez dire, ou difficulté à comprendre des mots
- problèmes d'attention
- manque de coordination, sensation de tourner sur soi-même (*vertige*), problèmes d'équilibre, problèmes pour marcher
- tremblements, secousses soudaines des muscles (*myoclonie*)
- picotements ou engourdissement des mains ou des pieds vision double ou floue
- constipation, nausée, indigestion, bouche sèche
- prise de poids et augmentation de l'appétit
- gonflement de la partie inférieure des jambes et des pieds
- sensation d'être faible ou de se sentir mal
- anomalies des fonctions du foie, qui seront révélées par des tests sanguins.

Effets indésirables peu fréquents

Ils affectent jusqu'à 1 personne sur 100 :

- ralentissement ou réduction du mouvement musculaire
- difficulté à avaler
- éruption cutanée
- transpiration excessive

- calculs rénaux.

Personnes âgées

Si vous avez 65 ans ou plus, vous pourriez être plus sujet que les jeunes adultes aux symptômes suivants :

- somnolence
- problèmes de mémoire
- problèmes d'équilibre, manque de coordination, sensation de rotation (vertiges), troubles de la marche
- tremblements.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou, votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Trobalt

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Trobalt

- La substance active est la retigabine. Chaque comprimé contient 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg ou 400 mg de retigabine.
- Les autres composants sont : croscarmellose sodique, hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyalcool vinylique, dioxyde de titane (E171), talc (E553b), lécithine de soja et gomme xanthane.

Les comprimés de 50 mg et 400 mg contiennent également de la laque aluminique de carmin d'indigo (E132) et du carmin (E120).

Les comprimés de 100 mg et 300 mg contiennent également de la laque aluminique de carmin d'indigo (E132) et de l'oxyde de fer jaune (E172).

Les comprimés de 200 mg contiennent également de l'oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est ce que Trobalt et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Trobalt 50 mg sont violets, ronds et marqués "RTG 50" sur une face. Chaque boîte contient 21 ou 84 comprimés pelliculés en plaquettes.

Les comprimés pelliculés de Trobalt 100 mg sont verts, ronds et marqués "RTG 100" sur une face. Chaque boîte contient 21 ou 84 comprimés pelliculés en plaquettes.

Les comprimés pelliculés de Trobalt 200 mg sont jaunes, oblongs et marqués "RTG-200" sur une face.

Chaque boîte contient 84 ou 2 x 84 comprimés pelliculés en plaquettes.

Les comprimés pelliculés de Trobalt 300 mg sont verts, oblongs et marqués “RTG-300” sur une face. Chaque boîte contient 84 ou 2 x 84 comprimés pelliculés en plaquettes.

Les comprimés pelliculés de Trobalt 400 mg sont violets, oblongs et marqués “RTG-400” sur une face. Chaque boîte contient 84 ou 2 x 84 comprimés pelliculés en plaquettes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Royaume-Uni.

Fabricant :

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tél: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)9 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00

es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

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
receptia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES
AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

MOTIFS POUR UN RENOUVELLEMENT SUPPLÉMENTAIRE

Sur la base des données disponibles depuis l'Autorisation de Mise sur le Marché initiale, le CHMP considère que la balance bénéfice-risque de Trobalt reste positive mais considère que son profil de sécurité doit être surveillé étroitement pour les raisons suivantes :

Des troubles oculaires ont été observés avec l'utilisation de Trobalt incluant des modifications pigmentaires de la rétine. Des incertitudes quant à l'impact de ce risque sur les patients demeurent car il y a une possibilité d'anomalies fonctionnelles associées telle que rétinopathie incluant une déficience visuelle potentiellement sévère.

Par conséquent, sur la base du profil de sécurité de Trobalt, le CHMP a conclu que le titulaire de l'AMM doit soumettre une demande de renouvellement supplémentaire dans 5 ans.

Ce médicament n'est plus autorisé