

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 50 mg retigabina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ljubičaste, okrugle, filmom obložene tablete promjera 5,6 mm, s oznakom "RTG 50" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Trobalt je indiciran kao dodatna terapija parcijalnih napadaja rezistentnih na lijekove sa ili bez sekundarne generalizacije u bolesnika s epilepsijom, u dobi od 18 godina ili starijih, kada su se ostale odgovarajuće kombinacije s drugim lijekovima pokazale neadekvatne ili se nisu podnosile.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako bi se postigao optimalan odnos djelotvornosti i podnošljivosti, Trobalt se mora titrirati prema individualnom terapijskom odgovoru bolesnika.

Najviša ukupna dnevna početna doza je 300 mg (100 mg tri puta na dan). Nakon toga, ukupna dnevna doza povisuje se svakog tjedna za maksimalno 150 mg, prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika. Očekuje se da će djelotvorna doza održavanja biti između 600 mg/dan i 1200 mg/dan.

Najviša ukupna doza održavanja je 1200 mg/dan. Sigurnost i djelotvornost doza viših od 1200 mg/dan nije utvrđena.

Ako bolesnici propuste uzeti jednu ili više doza, preporučuje se da zadnju propuštenu dozu uzmu čim se sjete da su je propustili.

Nakon uzimanja te propuštene doze treba proći barem tri sata prije uzimanja sljedeće doze, nakon čega treba nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Ukidanje terapije lijekom Trobalt mora se učiniti postupnim smanjivanjem doze u razdoblju od najmanje 3 tjedna (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe (65 godina i starije)

Postoje samo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti retigabina u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Kod starijih bolesnika preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i

smanjenje doze održavanja. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg/dan, te se tijekom titracijskog razdoblja prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti bolesnika treba povišiti svakog tjedna za najviše 150 mg. Ne preporučuju se doze veće od 900 mg/dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Retigabin i njegovi metaboliti prvenstveno se eliminiraju putem bubrega.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim oštećenjima bubrega (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze i doze održavanja lijeka Trobalt za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povišiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Bolesnici u završnom stadiju bolesti bubrega na hemodijalizi moraju na dan dijalize uzeti sve tri dnevne doze prema uobičajenom rasporedu. Osim toga, preporučuje se uzimanje jedne dopunske doze neposredno nakon hemodijalize. Ako pri kraju dijalize dođe do napadaja, može se razmotriti primjena još jedne dopunske doze na početku sljedećih dijaliza.

Oštećenje jetre

Nije potrebno smanjivanje doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5-6; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova ≥ 7 ; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg, te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povišiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost retigabina u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene (vidjeti dio 5.2). Trenutno raspoloživi farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2, međutim ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Način primjene

Trobalt se uzima kroz usta. Tablete se moraju uzimati svakog dana, podijeljene u tri doze. Tablete se trebaju progutati cijele, a ne smiju se žvakati, mrviti ili lomiti u dijelove.

Trobalt se može uzeti s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji oka

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s retigabinom prijavljene su promjene pigmentacije u tkivima oka (diskoloracija) koje uključuju i promjene na mrežnici, a ponekad su, ali ne i uvijek, bile praćene promjenama pigmentacije kože, usana ili noktiju (vidjeti sljedeći odlomak i dio 4.8). Reverzibilnost pigmentacije mrežnice nakon prekida liječenja retigabinom prijavljena je u nekih

ispitanika. Trenutno nije poznata dugoročna prognoza ovakvih nalaza, ali su neke od prijava bile povezane s oštećenjem vida.

Dodatno je također identificiran različit oblik makularne abnormalnosti sa značajkama viteliformne makulopatije (vidjeti dio 4.8), najčešće dijagnosticiran optički koherentnom tomografijom (od engl. *Optical coherence tomography (OCT)*). Stupanj progresije viteliformne makulopatije i njen utjecaj na funkciju mrežnice, makule i na vid nije jasan. Prijavljeni su poremećaji vida (suženje vidnog polja, gubitak centralne osjetljivosti i smanjena oštrina vida).

Svim bolesnicima potrebno je provesti sveobuhvatan oftalmološki pregled na početku liječenja i zatim barem svakih šest mjeseci, koji mora uključivati ispitivanje vidne oštine, pregled slit lampom, fotografiju fundusa s dilatacijom i optički koherentnu tomografiju (OCT) makule. Ako se zamijete promjene u pigmentaciji mrežnice, viteliformna makulopatija ili promjene vida, liječenje lijekom Trobalt treba nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene potencijalnih rizika u odnosu na korist. Ako se uzimanje lijeka nastavi, bolesnika treba pažljivo pratiti.

Poremećaji kože

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s retigabinom prijavljene su promjene pigmentacije (diskoloracija) kože, usana ili noktiju, ponekad, ali ne i uvijek, praćene pigmentnim promjenama u tkivima oka, (vidjeti prethodni odlomak i dio 4.8). U bolesnika koji razvijaju navedene promjene, liječenje lijekom Trobalt treba se nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene omjera rizika i koristi njegove primjene.

Retencija urina

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježena je retencija urina, dizurija i odgoda početka mokrenja, općenito unutar prvih 8 tjedana liječenja (vidjeti dio 4.8). U bolesnika kod kojih postoji rizik za razvoj retencije urina, Trobalt se mora uzimati uz mjere opreza te se preporučuje upozoriti bolesnike na mogući rizik od ovih učinaka.

QT interval

Ispitivanje srčane provodljivosti u zdravih ispitanika pokazalo je da retigabin titriran na dozu od 1200 mg/dan produljuje QT interval. Unutar tri sata od doziranja zabilježen je srednji porast individualnih korigiranih QT intervala (engl. *Individual Corrected QT Interval - QTcI*) do 6,7 ms (gornja granica od 95% CI u jednom smjeru 12,6 ms). Potreban je oprez kod propisivanja lijeka Trobalt s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, kao i u bolesnika kod kojih je utvrđen produljeni QT interval, bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, ventrikularnom hipertrofijom, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom, kao i kod uvođenja liječenja bolesnicima u dobi od 65 godina ili starijih.

Prije započinjanja terapije lijekom Trobalt, kod navedenih bolesnika preporučuje se snimiti elektrokardiogram (EKG), a u onih s početnim korigiranim QT intervalom >440 ms treba snimiti EKG i nakon postizanja doze održavanja.

Psihijatrijski poremećaji

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježeni su smeteno stanje, psihotični poremećaji i halucinacije (vidjeti dio 4.8). Takvi učinci općenito su zamijećeni tijekom prvih 8 tjedana liječenja i često su doveli do ukidanja liječenja kod bolesnika koji su imali navedene smetnje. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućem riziku od ovih učinaka.

Rizik od samoubojstva

Suicidalne ideje i ponašanje zabilježeni su kod bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Metaanalize randomiziranih ispitivanja antiepileptika kontroliranih placebom također su

pokazale malo povišeni rizik od suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam djelovanja ovog rizika nije poznat te raspoloživi podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za retigabin.

Stoga treba pratiti znakove suicidalnih misli i ponašanja u bolesnika i razmotriti odgovarajuću terapiju. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako se pojave znakovi suicidalnih misli ili ponašanja.

Starije osobe (65 godina i starije)

Stariji bolesnici mogu imati povišeni rizik za poremećaje u središnjem živčanom sustavu, retenciju urina i fibrilaciju atrijsa. U toj populaciji Trobalt se mora oprezno koristiti te se preporučuje smanjenje početne doze kao i doze održavanja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Napadaji zbog prekida liječenja

Trobalt se mora ukidati postupno kako bi se mogućnost ponovljenih napadaja svela na najmanju moguću mjeru. Preporučuje se smanjivati dozu lijeka Trobalt tijekom razdoblja od najmanje 3 tjedna, osim u slučaju kada je nagli prekid nužan zbog sigurnosnih razloga (vidjeti dio 4.2).

Laboratorijske pretrage

Pokazano je da retigabin može interferirati s kliničkim laboratorijskim nalazom bilirubina u serumu i urinu što može rezultirati lažno povišenim nalazima.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija s drugim lijekovima provedena su samo na odraslim osobama.

Drugi antiepileptici

Podaci *in vitro* ukazivali su na niski potencijal za interakciju s drugim antiepileptičkim lijekovima (vidjeti dio 5.2). Potencijal interakcije lijekova procjenjivan je stoga temeljem skupne analize više kliničkih ispitivanja, i iako se ne smatraju jednako robusni kao ciljano kliničko ispitivanje interakcija, rezultati potvrđuju *in vitro* podatke.

Temeljem tih skupnih podataka, retigabin nije imao klinički značajne učinke na plazmu s koncentracijama sljedećih antiepileptika:

- karbamazepin, klonazepam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, pregabalin, topiramat, valproat, zonisamid.

Nadalje, temeljem skupnih podataka, nije bilo klinički značajnih djelovanja sljedećih antiepileptika na farmakokinetiku retigabina:

- lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramat, valproat.

Ta analiza pokazala je i da nema klinički značajnog učinka induktora (fenitoin, karbamazepin i fenobarbital) na klirens retigabina.

Međutim, podaci stanja dinamičke ravnoteže od ograničenog broja bolesnika iz manjih ispitivanja faze II ukazuju da:

- fenitoin može smanjiti sistemsku izloženost retigabinu za 35%
- karbamazepin može smanjiti sistemsku izloženost retigabinu za 33%

Interakcije s digoksinom

Podaci dobiveni iz *in vitro* ispitivanja pokazali su da N-acetil metabolit retigabina (NAMR) inhibira prijenos digoksina posredovan P-glikoproteinom ovisno o koncentraciji.

Na temelju ispitivanja na zdravim dobrovoljcima, primjena terapijskih doza retigabina (600 – 1200 mg/dan) rezultirala je manjim porastom (8-18%) AUC digoksina nakon jednokratne peroralne doze digoksina. Porast nije bio ovisan o dozi retigabina i ne smatra se klinički značajnim. Nije bilo značajne promjene C_{max} digoksina. Prilagodba doze digoksina nije potrebna.

Interakcija s anestheticima

Trobalt može produljiti trajanje anestezije inducirane nekim anestheticima (na primjer natrijev tiopental; vidjeti dio 5.1).

Interakcija s alkoholom

Istovremena primjena etanola (1,0 g/kg) i retigabina (200 mg) u zdravih dobrovoljaca rezultirala je povišenom stopom zamućenja vida. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućim utjecajima na vid ako uzimaju Trobalt s alkoholom.

Oralni kontraceptivi

Pri dozama retigabina do 750 mg dnevno nije bilo klinički značajnog učinka retigabina na farmakokinetiku estrogenske (etinilestradiol) ili progesteronske (noretindron) komponente tablete oralnih kontraceptiva. Nadalje, nije bilo klinički značajnog učinka tablete niskodoznih kombiniranih oralnih kontraceptiva na farmakokinetiku retigabina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opći rizik povezan s antiepilepticima

Žene koje mogu imati djecu treba savjetovati specijalist. Kada žena planira trudnoću, potrebu za terapijom antiepilepticima treba revidirati. Treba izbjegavati nagle prekide antiepileptičke terapije kod žena s epilepsijom jer bi to moglo uzrokovati napadaje s ozbiljnim posljedicama za ženu i nerođeno dijete.

U usporedbi s očekivanom incidencijom u općoj populaciji od oko 3%, rizik od kongenitalnih malformacija djece se kod majki koje su liječene antiepilepticima povećava 2 ili 3 puta. Najučestalije zabilježene malformacije su rascjep usana, kardiovaskularne malformacije i poremećaji neuralne cijevi. Istovremeno liječenje s više antiepileptika povezuje se s većim rizikom kongenitalnih malformacija nego monoterapija te bi se stoga, kad god je to moguće, trebala koristiti monoterapija.

Rizici povezani s lijekom Trobalt

Nema dostatnih podataka o primjeni retigabina u trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksikosti kod životinja su nedostatna budući da su razine koncentracija u plazmi u tim ispitivanjima bile manje od preporučenih doza kod ljudi (vidjeti dio 5.3). U razvojnom ispitivanju na štakorima u kojem su majke tijekom trudnoće tretirane retigabinom, u mladunaca je zabilježen zakašnjeni razvoj refleksnog odgovora na auditivni podražaj (vidjeti dio 5.3). Nije poznat klinički značaj tog nalaza.

Trobalt se ne preporučuje tijekom trudnoće, kao ni ženama u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepcijska sredstva.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se retigabin u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se retigabin i/ili njegovi metaboliti izlučuju putem majčinog mlijeka. Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije lijekom Trobalt treba donijeti uzimajući u obzir prednosti dojenja za dijete kao i prednosti terapije lijekom Trobalt za majku.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije bilo učinaka na plodnost povezanih s terapijom retigabinom. Međutim, razine koncentracije u plazmi u tim ispitivanjima bile su niže od onih koje nalazimo u ljudi pri preporučenim dozama (vidjeti dio 5.3).

Nije utvrđen učinak retigabina na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, osobito tijekom titracije (vidjeti dio 4.8), zabilježene su nuspojave poput omaglice, somnolencije, diplopije i zamućenja vida. Pri započinjanju terapije, kao i nakon svakog titracijskog koraka, preporučuje se obavijestiti bolesnike o tim rizicima te ih savjetovati da ne upravljaju vozilima i strojevima dok ne utvrde kako Trobalt djeluje na njih.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U skupnim podacima o sigurnosti iz tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana istraživanja, nuspojave su općenito bile blagog do umjerenog intenziteta, a najčešće su zabilježene tijekom prvih 8 tjedana terapije. Očigledna povezanost s dozom utvrđena je za omaglicu, pospanost, smeteno stanje, afaziju, abnormalnu koordinaciju, tremor, poremećaj ravnoteže, tegobe s pamćenjem, poremećaj hoda, zamućenje vida i konstipaciju.

Nuspojave koje su najčešće dovele do prestanka liječenja bile su omaglica, somnolencija, umor i konfuzno stanje.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće dogovorene vrijednosti su korištene za klasifikaciju učestalosti nuspojava:

Vrlo često:	$\geq 1/10$
Često:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Manje često:	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rijetko:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Vrlo rijetko:	$< 1/10\ 000$

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećanje tjelesne težine povećani apetit	

Psihijatrijski poremećaji		konfuzno stanje psihotični poremećaji halucinacije dezorijentiranost anksioznost	
Poremećaji živčanog sustava	omaglica somnolencija	amnezija afazija poteškoće s koordinacijom vrtoglavica parestezija tremor poremećaj ravnoteže tegobe s pamćenjem disfazija dizartrija poremećaji pažnje poremećaji hoda mioklonus	hipokinezija
Poremećaji oka	pigmentne promjene (diskoloracija) u tkivima oka, uključujući mrežnicu, zamijećene su nakon nekoliko godina liječenja. Neke od navedenih prijava su bile povezane s poremećajem vida.	diplopija zamućenje vida stečena viteliformna makulopatija	
Poremećaji probavnog sustava		mučnina konstipacija dispepsija suha usta	disfagija
Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti jetrenih proba	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	plavo-siva diskoloracija noktiju, osana i/ili kože, zamijećena općenito uz više doze i nakon više godina liječenja		kožni osip hiperhidroza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		dizurija odgoda početka mokrenja hematurija kromaturija	retencija urina nefrolitijaza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	astenija malaksalost periferni edem	

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s tegobama pražnjenja, uključujući retenciju urina, zabilježene su u 5% bolesnika koji su primali retigabin u skupnim podacima o sigurnosti (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije i nije primijećena očigledna povezanost s dozom.

U skupnim podacima bolesnika koji su primali retigabin, u njih 9% zabilježeno je konfuzno stanje, halucinacije u 2% bolesnika i psihotični poremećaji u 1% bolesnika (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije, a očigledna povezanost s dozom primijećena je samo za smeteno stanje.

Podaci o štetnim događajima prikupljeni u ispitanika iz kliničkih ispitivanja pokazali su da stopa događaja diskoloracije noktiju, usana, kože i/ili sluznice po bolesnik-godini izloženosti iznosi 3,6%. Kumulativna incidencija događaja nakon 1, 2, 3, 4 odnosno 5 godina izloženosti iznosi približno 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% odnosno 16,7%.

U približno 30-40% ispitanika iz kliničkih ispitivanja liječenih retigabinom koji su bili podvrgnuti kožnom i/ili oftalmološkom pregledu pronađena je diskoloracija noktiju, usana, kože i/ili sluznice ili pigmentacija oka koja nije zahvaćala mrežnicu, dok su u približno 15-30% ispitanika iz kliničkih ispitivanja liječenih retigabinom i podvrgnutih oftalmološkom pregledu pronađeni znakovi pigmentacije mrežnice. Dodatno su identificirani slučajevi stečene makulopatije viteliformnog tipa iz kliničkih ispitivanja i iz spontanijih prijava.

Podaci prikupljeni od starijih bolesnika upućuju da će oni vjerojatnije iskusiti neke poremećaje središnjeg živčanog sustava, uključujući pospanost, amneziju, poremećenu koordinaciju, vrtoglavicu, tremor, poremećaj ravnoteže, oslabljeno pamćenje i poremećaj hodanja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Postoje ograničena iskustva kod predoziranja retigabinom.

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježena su predoziranja retigabinom s više od 2500 mg/dan. Uz nuspojave zabilježene pri terapijskim dozama, simptomi predoziranja retigabinom dodatno uključuju agitaciju, agresivno ponašanje i razdražljivost. Sekvele nisu zabilježene.

U ispitivanju na dobrovoljcima, kod dva ispitanika javila se srčana aritmija (srčani arrest/asistola ili ventrikularna tahikardija) i to unutar 3 sata nakon primanja jednostruke doze retigabina od 900 mg. Aritmije su spontano prošle i oba dobrovoljca oporavila su se bez sekvela.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja preporučuje se primijeniti odgovarajuću suportivnu terapiju prema kliničkoj indikaciji, koja obuhvaća i monitoriranje elektrokardiograma (EKG-a). Daljnji postupci zbrinjavanja trebaju biti sukladno preporukama nacionalnog centra za otrovanja na mjestima gdje on postoji.

Pokazalo se da se hemodijalizom može smanjiti koncentracija retigabina i NAMR u plazmi za oko 50%.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX21.

Mehanizam djelovanja

Kalijevi kanali su jedni od naponom reguliranih ionskih kanala koje nalazimo u živčanim stanicama i predstavljaju važnu determinantu živčane aktivnosti. *In vitro* ispitivanja ukazuju da retigabin primarno djeluje otvaranjem neuronskih kalijevih kanala (KCNQ2 [Kv7.2] i KCNQ3 [Kv7.3]). To stabilizira potencijal membrane u mirovanju i regulira električnu podražljivost neurona ispod praga podražaja sprječavajući stoga početak epileptiformnih izbijanja akcijskih potencijala. Mutacije KCNQ kanala nalazimo u nekoliko nasljednih poremećaja u ljudi, uključujući epilepsiju (KCNQ2 i 3). Mehanizam djelovanja retigabina na kalijeve kanale je dobro opisan, međutim druge mehanizme putem kojih retigabin može imati antiepileptogene učinke tek treba u potpunosti razjasniti.

U raznim modelima za ispitivanje napadaja, retigabin je povisio prag za induciranje napadaja maksimalnim elektrošokom, pentilentetrazolom, pikrotoksinom i N-metil-D-aspartatom (NMDA). Retigabin je pokazao i inhibitorna svojstva u više „kindling modela“, primjerice u stanju potpuno razvijenih ponavljanih spontanijih napadaja i u nekim slučajevima tijekom razvoja ponavljanih napadaja. Uz to, retigabin je bio djelotvoran u sprječavanju napadaja tijekom epileptičkih statusa u glodavaca s kobaltom induciranim epileptogenim lezijama i u inhibiranju toničkih ekstenzornih napadaja u genetski podložnih miševa. Relevantnost ovih modela za epilepsiju u ljudi, međutim, nije poznata.

Farmakodinamički učinci

Kod štakora, retigabin je produljio vrijeme spavanja koje je bilo inducirano natrijevim tiopentalom s oko 4 minute na 53 minute, a vrijeme spavanja koje je bilo inducirano s propofolom s oko 8 minuta na 12 minuta. Nije bilo učinka na vrijeme spavanja koje je bilo inducirano halotanom ili natrijevim metoheksitalom. Retigabin može produljiti vrijeme trajanja anestezije koja je inducirana nekim anestetima (primjerice natrijevim tiopentalom).

Klinička djelotvornost dodatne terapije retigabinom kod parcijalnih napadaja

Kako bi se procijenila djelotvornost retigabina kao dodatne terapije kod parcijalnih napadaja s ili bez sekundarne generalizacije, provedena su tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja kontrolirana placebom na ukupno 1239 odrasla bolesnika. Svi bolesnici koji su uključeni u ispitivanja morali su imati napadaje koji nisu bili pod adekvatnom kontrolom s istovremenom primjenom jednog do tri antiepileptika, a više od 75% svih bolesnika uzimalo je istovremeno dva ili više antiepileptička lijeka. U svim ispitivanjima, bolesnici su imali srednje trajanje epilepsije od 22 godine, a medijan učestalosti napadaja bio je u rasponu od 8 do 12 tijekom 28 dana. Bolesnici su bili randomizirani za primanje placeba ili retigabina u dozama od 600, 900 ili 1200 mg/dan (vidjeti Tablicu 1). Tijekom početnog razdoblja u trajanju od 8 tjedana, bolesnici su morali imati 4 ili više parcijalnih napadaja tijekom 28 dana. Bolesnici nisu mogli biti bez napadaja tijekom razdoblja od 21 i više dana. Razdoblje faze održavanja trajalo je 8 ili 12 tjedana.

Primarne mjere ishoda za procjenu djelotvornosti bile su:

- postotak promjene ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana od početnog razdoblja do dvostruko-slijepa faze (kombinirane faze titracije i održavanja) u sva tri ispitivanja
- stopa bolesnika s odgovorom (definirano kao postotak bolesnika u kojih je došlo do $\geq 50\%$ smanjenja ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana) od početnog razdoblja do faze održavanja (samo u ispitivanjima 301 i 302).

Retigabin se pokazao učinkovitim kao dodatna terapija odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima u tri klinička ispitivanja (Tablica 1). Retigabin je bio statistički značajno superiorniji od placeba za doze od 600 mg/dan (jedno ispitivanje), 900 mg/dan (dva ispitivanja) i 1200 mg/dan (dva ispitivanja).

Ispitivanja nisu bila osmišljena za procjenu određenih kombinacija antiepileptika. Posljedično tomu, djelotvornost i sigurnost retigabina kod istovremenog uzimanja s antiepilepticima koji se rjeđe koriste kao osnovna terapija, uključujući levetiracetam, u kliničkim ispitivanjima nije sa sigurnošću dokazana.

Tablica 1. Sažetak postotka promjene ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana i stope bolesnika s odgovorom

Ispitivanje (n=populacija u dvostruko-slijepoj fazi; <i>n=populacija u fazi održavanja</i>)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dan	900 mg/dan	1200 mg/dan
Ispitivanje 205 (n=396; n=303)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Stopa bolesnika s odgovorom (sekundarna mjera ishoda)	26%	28%	41%	41%
Ispitivanje 301 (n=305; n=256)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-18%	~	~	-44%*
Stopa bolesnika s odgovorom	23%	~	~	56%
Ispitivanje 302 (n=538; n=471)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-16%	-28%*	-40%*	~
Stopa bolesnika s odgovorom	19%	39%*	47%*	~

* Statistički značajno, $p \leq 0,05$

~ Doza se nije ispitivala

U otvorenim ispitivanjima koja su se provela u nastavku tri placebo kontrolirana ispitivanja zadržana je perzistentnost djelotvornosti tijekom evaluacijskog razdoblja od barem 12 mjeseci (365 bolesnika).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u pedijatrijskih bolesnika od 0 do 2 godine s Lennox Gastaut sindromom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u pedijatrijskih bolesnika starosti od 2 do 18 godina s Lennox Gastaut sindromom, te u pedijatrijskih bolesnika od 0 do 18 godina s parcijalnim napadajima (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jedne i nakon više peroralnih doza retigabin se brzo apsorbira s medijanom vrijednosti $t_{\max}$ općenito između 0,5 i 2 sata. Apsolutna peroralna bioraspoloživost retigabina prema intravenskoj dozi je oko 60%.

Primjena retigabina uz obrok s velikom količinom masti nije rezultirala promjenama ukupne apsorpcije retigabina, ali je hrana umanjila varijabilnost $C_{\max}$ (23%) u usporedbi s ispitanicima natašte (41%), i dovela do povećanja $C_{\max}$ (38%). Ne očekuje se da bi učinak hrane na $C_{\max}$ u uobičajenim kliničkim uvjetima bio klinički značajan. Trobalt se stoga može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Retigabin je približno 80% vezan na proteine plazme u koncentracijskom rasponu od 0,1 do 2 µg/ml. Nakon intravenskog doziranja volumen distribucije retigabina u stanju dinamičke ravnoteže je 2 do 3 l/kg.

Biotransformacija

Retigabin se u ljudi ekstenzivno metabolizira. Značajan dio doze retigabina pretvara se u neaktivne N-glukuronide. Retigabin se metabolizira i u N-acetil metabolit (NAMR) koji se također kasnije glukuronidira. NAMR ima antiepileptičko djelovanje, ali je u životinjskim modelima napadaja manje potentan od retigabina.

Nema dokaza o oksidativnom metabolizmu putem citokrom P450 enzima u jetri ni za retigabin niti za NAMR. Stoga nije vjerojatno da bi istovremena primjena s inhibitorima ili induktorima enzima citokrom P450 utjecala na farmakokinetiku retigabina ili NAMR-a.

Ispitivanja *in vitro* u kojima su se koristili ljudski mikrosomi jetre pokazala su mali ili nikakav potencijal retigabina za inhibiranje glavnih citokrom P450 izoenzima (uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5). Uz to, retigabin i NAMR u ljudskim primarnim hepatocitima nisu inducirali CYP1A2 ili CYP3A4/5. Stoga nije vjerojatno da bi retigabin imao utjecaja na farmakokinetiku supstrata glavnih citokrom P450 izoenzima putem inhibicijskih ili indukcijskih mehanizama.

Eliminacija

Eliminacija retigabina vrši se kombinacijom jetrenog metabolizma i bubrežnog izlučivanja. Ukupno oko 84% doze pronalazimo u urinu, uključujući N-acetil metabolit (18%), N-glukuronide izvorne djelatne tvari i N-acetil metabolita (24%), ili izvornu djelatnu tvar (36%). Samo 14% retigabina izlučuje se fecesom. Poluživot retigabina u plazmi je oko 6 do 10 sati. Ukupan klirens retigabina iz plazme nakon intravenoznog doziranja je tipično 0,4 do 0,6 l/h/kg.

Linearnost

Farmakokinetika retigabina je u principu linearna za jednostruke doze od 25 do 600 mg u zdravih dobrovoljaca te do 1200 mg na dan u bolesnika s epilepsijom bez neočekivanog nakupljanja nakon opetovane primjene.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje bubrega

U ispitivanju jednokratne doze, AUC retigabina je bio povišen za oko 30% u dobrovoljaca s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 50 do 80 ml/min), te za oko 100% u dobrovoljaca s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega, ali nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanju jednokratne doze na zdravim dobrovoljcima i ispitanicima u završnom stadiju bolesti bubrega, AUC retigabina bio je povišen za gotovo 100% u ispitanika u završnom stadiju bolesti bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce.

U drugom ispitivanju jednokratne doze u ispitanika u završnom stadiju bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi (n=8), početak dijalize oko 4 sata nakon primjene jedne doze retigabina (100 mg), rezultirao je medijanom smanjenja plazmatske koncentracije retigabina od 52%, od početka pa do kraja dijalize. Postotak smanjenja koncentracije lijeka u plazmi tijekom dijalize je bio u rasponu od 34% do 60% osim u jednog ispitanika u kojeg je zabilježena redukcija od 17%.

Oštećenje jetre

U ispitivanju jednokratne doze na dobrovoljcima s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5 do 6) nisu uočene klinički značajne promjene AUC-a retigabina. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, AUC retigabina je bio povišen za oko 50% u dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 7 do 9), te za oko 100% u dobrovoljaca s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova >9). Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Tjelesna težina

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi klirens retigabina povisivao se s povećanjem površine tijela. Međutim, ne smatra se da taj porast ima kliničko značenje, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doza prema tjelesnoj težini nisu potrebne.

Starije osobe (65 godina i starije)

U ispitivanju jednokratne doze retigabin se u starijih zdravih dobrovoljaca (od 66 do 82 godine), u usporedbi sa zdravim mlađim dobrovoljcima, izlučivao sporije što je rezultiralo višim AUC-om (oko 40 do 50%) i dužim terminalnim poluživotom (30%) (vidjeti dio 4.2).

Spol

U ispitivanju jednokratne doze rezultati su pokazali da je u mladih odraslih dobrovoljaca vrijednost C_{max} retigabina bila oko 65% viša kod žena nego kod muškaraca, a u starijih dobrovoljaca (starosti od 66 do 82 godine) vrijednost C_{max} retigabina bila je oko 75% viša kod žena nego kod muškaraca. Kada se vrijednost C_{max} normalizirala prema tjelesnoj težini, vrijednosti su bile oko 30% više kod mlađih žena nego kod mlađih muškaraca te 40% više kod starijih žena nego kod starijih muškaraca. Međutim, prema spolu nije postojala očita razlika klirensa normaliziranog po tjelesnoj težini, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doze prema spolu nisu potrebne.

Rasa

Post-hoc analiza više ispitivanja provedenih na zdravim dobrovoljcima pokazala je smanjenje od 20% klirensa retigabina kod zdravih dobrovoljaca čine rase prema vrijednostima zabilježenim kod dobrovoljaca bijele rase. Međutim, taj se učinak ne smatra klinički značajnim te se stoga ne preporučuje prilagodba doze lijeka Trobalt.

Pedijatrijska populacija

Nije se ispitivala farmakokinetika retigabina u djece mlađe od 12 godina.

U otvorenom ispitivanju farmakokinetike višestrukih doza, sigurnosti i podnošljivosti, u pet ispitanika u dobi od 12 godina do manje od 18 godina s parcijalnim napadajima, utvrđeno je da je farmakokinetika retigabina u adolescenata bila u skladu s farmakokinetikom retigabina u odraslih. Međutim, djelotvornost i sigurnost retigabina nije bila utvrđena u adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Najviše doze u ispitivanjima toksičnosti ponavljajućih doza bile su ograničene prekomjernim farmakološkim učincima retigabina (uključujući ataksiju, hipokineziju i tremor). Izloženost životinja u ispitivanjima pri razinama bez zabilježenih učinaka je općenito bila niža od one koja se postiže kod ljudi pri preporučenim kliničkim dozama.

U ispitivanjima na psima zabilježena je distenzija žučnog mjehura, ali bez dokaza kolestaze ili drugih znakova disfunkcije, a volumen izlučivane žuči ostao je nepromijenjen. Distenzija žučnog mjehura u pasa rezultirala je fokalnom kompresijom na jetru. Klinički nisu pronađeni znaci disfunkcije žučnog mjehura.

Neklinički podaci temeljeni na ispitivanjima genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala nisu pokazali posebne opasnosti za ljude.

Reproduktivna toksikologija

Retigabin nije imao učinka na plodnost ili opću reproduktivnu funkciju.

U štakora retigabin i/ili njegovi metaboliti prelaze placentu rezultirajući sličnim tkivnim koncentracijama u tijelima majki i fetusa.

Dokazi o teratogenosti nisu utvrđeni nakon primjene retigabina kod skotnih životinja tijekom razdoblja organogeneze. U ispitivanjima peri- i postnatalnog razvoja na štakorima, retigabin se povezuje s povišenom perinatalnom smrtnošću nakon primjene tijekom skotnosti. Uz to, usporen je razvoj uplašenog odgovora na auditivni podražaj. Opisani nalazi zamijećeni su pri dozama izloženosti koje su bile niže od onih koje su klinički preporučene, a pratili su ih i toksični učinci na majku (uključujući ataksiju, hipokineziju, tremor i smanjenje dobivanja na težini). Toksična djelovanja na majku su omela ispitivanja viših doza u skotnih životinja te stoga i zaključivanje o sigurnosnim granicama za terapiju u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
hipromeloza
magnezijev stearat
mikrokristalična celuloza.

Film ovojnica

Tablete od 50 mg:
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
indigo carmine aluminium lake (E132)
karmin (E 120)
sojin lecitin
ksantanska guma

6.2 Inkompatibiliteti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete od 50 mg:
Neprozirni blisteri od PVC-PVDC-aluminijske folije. Pakiranje sadrži 21 ili 84 filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. ožujka 2011.
Datum posljednje obnove: 14. siječnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 100 mg retigabina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Zelene, okrugle, filmom obložene tablete promjera 7,1 mm, s oznakom "RTG 100" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Trobalt je indiciran kao dodatna terapija parcijalnih napadaja rezistentnih na lijekove sa ili bez sekundarne generalizacije u bolesnika s epilepsijom u dobi od 18 godina ili starijih, kada su se ostale odgovarajuće kombinacije s drugim lijekovima pokazale neadekvatne ili se nisu podnosile.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako bi se postigao optimalan odnos djelotvornosti i podnošljivosti, Trobalt se mora titrirati prema individualnom terapijskom odgovoru bolesnika.

Najviša ukupna dnevna početna doza je 300 mg (100 mg tri puta na dan). Nakon toga, ukupna dnevna doza povisuje se svakog tjedna za maksimalno 150 mg, prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika. Očekuje se da će djelotvorna doza održavanja biti između 600 mg/dan i 1200 mg/dan.

Najviša ukupna doza održavanja je 1200 mg/dan. Sigurnost i djelotvornost doza viših od 1200 mg/dan nije utvrđena.

Ako bolesnici propuste uzeti jednu ili više doza, preporučuje se da zadnju propuštenu dozu uzmu čim se sjete da su je propustili.

Nakon uzimanja te propuštene doze treba proći barem tri sata prije uzimanja sljedeće doze, nakon čega treba nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Ukidanje terapije lijekom Trobalt mora se učiniti postupnim smanjivanjem doze u razdoblju od najmanje 3 tjedna (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe (65 godina i starije)

Postoje samo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti retigabina u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih. Kod starijih bolesnika preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg/dan, te se tijekom titracijskog

razdoblja prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti bolesnika treba povišiti svakog tjedna za najviše 150 mg. Ne preporučuju se doze veće od 900 mg/dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Retigabin i njegovi metaboliti prvenstveno se eliminiraju putem bubrega.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim oštećenjima bubrega (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze i doze održavanja lijeka Trobalt za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povišiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Bolesnici u završnom stadiju bolesti bubrega na hemodijalizi moraju na dan dijalize uzeti sve tri dnevne doze prema uobičajenom rasporedu. Osim toga, preporučuje se uzimanje jedne dopunske doze neposredno nakon hemodijalize. Ako pri kraju dijalize dođe do napadaja, može se razmotriti primjena još jedne dopunske doze na početku sljedećih dijaliza.

Oštećenje jetre

Nije potrebno smanjivanje doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5-6; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova ≥ 7 ; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg, te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povišiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost retigabina u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene (vidjeti dio 5.2). Trenutno raspoloživi farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2, međutim ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Način primjene

Trobalt se uzima kroz usta. Tablete se moraju uzimati svakog dana, podijeljene u tri doze. Tablete se trebaju progutati cijele, a ne smiju se žvakati, mrviti ili lomiti u dijelove.

Trobalt se može uzeti s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji oka

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s retigabinom prijavljene su promjene pigmentacije u tkivima oka (diskoloracija) koje uključuju i promjene na mrežnici, a ponekad su, ali ne i uvijek, bile praćene promjenama pigmentacije kože, usana ili noktiju (vidjeti sljedeći odlomak i dio 4.8). Reverzibilnost pigmentacije mrežnice nakon prekida liječenja retigabinom prijavljena je u nekih

ispitanika. Trenutno nije poznata dugoročna prognoza ovakvih nalaza, ali su neke od prijava bile povezane s oštećenjem vida.

Dodatno je također identificiran različit oblik makularne abnormalnosti sa značajkama viteliformne makulopatije (vidjeti dio 4.8), najčešće dijagnosticiran optički koherentnom tomografijom (od engl. *Optical coherence tomography (OCT)*). Stupanj progresije viteliformne makulopatije i njen utjecaj na funkciju mrežnice, makule i na vid nije jasan. Prijavljeni su poremećaji vida (suženje vidnog polja, gubitak centralne osjetljivosti i smanjena oštrina vida).

Svim bolesnicima potrebno je provesti sveobuhvatan oftalmološki pregled na početku liječenja i zatim barem svakih šest mjeseci, koji mora uključivati ispitivanje vidne oštine, pregled slit lampom fotografiju fundusa s dilatacijom i optički koherentnu tomografiju (OCT) makule. Ako se zamijete promjene u pigmentaciji mrežnice, viteliformna makulopatija ili promjene vida, liječenje lijekom Trobalt treba nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene potencijalnih rizika u odnosu na korist. Ako se uzimanje lijeka nastavi, bolesnika treba pažljivo pratiti.

Poremećaji kože

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s retigabinom prijavljene su promjene pigmentacije (diskoloracija) kože, usana ili noktiju, ponekad, ali ne i uvijek, praćene pigmentnim promjenama u tkivima oka, (vidjeti prethodni odlomak i dio 4.8). U bolesnika koji razvijaju navedene promjene, liječenje lijekom Trobalt treba se nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene omjera rizika i koristi njegove primjene.

Retencija urina

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježena je retencija urina, dizurija i odgoda početka mokrenja, općenito unutar prvih 8 tjedana liječenja (vidjeti dio 4.8). U bolesnika kod kojih postoji rizik za razvoj retencije urina, Trobalt se mora uzimati uz mjere opreza te se preporučuje upozoriti bolesnike na mogući rizik od ovih učinaka.

QT interval

Ispitivanje srčane provodljivosti u zdravih ispitanika pokazalo je da retigabin titriran na dozu od 1200 mg/dan produljuje QT interval. Unutar tri sata od doziranja zabilježen je srednji porast individualnih korigiranih QT intervala (engl. *Individual Corrected QT Interval - QTcI*) do 6,7 ms (gornja granica od 95% CI u jednom smjeru 12,6 ms). Potreban je oprez kod propisivanja lijeka Trobalt s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, kao i u bolesnika kod kojih je utvrđen produljeni QT interval, bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, ventrikularnom hipertrofijom, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom, kao i kod uvođenja liječenja bolesnicima u dobi od 65 godina ili starijih.

Prije započinjanja terapije lijekom Trobalt, kod navedenih bolesnika preporučuje se snimiti elektrokardiogram (EKG), a u onih s početnim korigiranim QT intervalom >440 ms treba snimiti EKG i nakon postizanja doze održavanja.

Psihijatrijski poremećaji

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježeni su smeteno stanje, psihotični poremećaji i halucinacije (vidjeti dio 4.8). Takvi učinci općenito su zamijećeni tijekom prvih 8 tjedana liječenja i često su doveli do ukidanja liječenja kod bolesnika koji su imali navedene smetnje. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućem riziku od ovih učinaka.

Rizik od samoubojstva

Suicidalne ideje i ponašanje zabilježeni su kod bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Metaanalize randomiziranih ispitivanja antiepileptika kontroliranih placebom također su

pokazale malo povišeni rizik od suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam djelovanja ovog rizika nije poznat te raspoloživi podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za retigabin.

Stoga treba pratiti znakove suicidalnih misli i ponašanja u bolesnika i razmotriti odgovarajuću terapiju. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako se pojave znakovi suicidalnih misli ili ponašanja.

Starije osobe (65 godina i starije)

Stariji bolesnici mogu imati povišeni rizik za poremećaje u središnjem živčanom sustavu, retenciju urina i fibrilaciju atrijsa. U toj populaciji Trobalt se mora oprezno koristiti te se preporučuje smanjenje početne doze kao i doze održavanja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Napadaji zbog prekida liječenja

Trobalt se mora ukidati postupno kako bi se mogućnost ponovljenih napadaja svela na najmanju moguću mjeru. Preporučuje se smanjivati dozu lijeka Trobalt tijekom razdoblja od najmanje 3 tjedna, osim u slučaju kada je nagli prekid nužan zbog sigurnosnih razloga (vidjeti dio 4.2).

Laboratorijske pretrage

Pokazano je da retigabin može interferirati s kliničkim laboratorijskim nalazom bilirubina u serumu i urinu što može rezultirati lažno povišenim nalazima.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija s drugim lijekovima provedena su samo na odraslim osobama.

Drugi antiepileptici

Podaci *in vitro* ukazivali su na niski potencijal za interakciju s drugim antiepileptičkim lijekovima (vidjeti dio 5.2). Potencijal interakcije lijekova procjenjivan je stoga temeljem skupne analize više kliničkih ispitivanja, i iako se ne smatraju jednako robusni kao ciljano kliničko ispitivanje interakcija, rezultati potvrđuju *in vitro* podatke.

Temeljem tih skupnih podataka, retigabin nije imao klinički značajne učinke na plazmu s koncentracijama sljedećih antiepileptika:

- karbamazepin, klonazepam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, pregabalin, topiramat, valproat, zonisamid.

Nadalje, temeljem skupnih podataka, nije bilo klinički značajnih djelovanja sljedećih antiepileptika na farmakokinetiku retigabina:

- lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramat, valproat.

Ta analiza pokazala je i da nema klinički značajnog učinka induktora (fenitoin, karbamazepin i fenobarbital) na klirens retigabina.

Međutim, podaci stanja dinamičke ravnoteže od ograničenog broja bolesnika iz manjih ispitivanja faze II ukazuju da:

- fenitoin može smanjiti sistemsku izloženost retigabina za 35%
- karbamazepin može smanjiti sistemsku izloženost retigabina za 33%

Interakcije s digoksinom

Podaci dobiveni iz *in vitro* ispitivanja pokazali su da N-acetil metabolit retigabina (NAMR) inhibira prijenos digoksina posredovan P-glikoproteinom ovisno o koncentraciji.

Na temelju ispitivanja na zdravim dobrovoljcima, primjena terapijskih doza retigabina (600 – 1200 mg/dan) rezultirala je manjim porastom (8-18%) AUC digoksina nakon jednokratne peroralne doze digoksina. Porast nije bio ovisan o dozi retigabina i ne smatra se klinički značajnim. Nije bilo značajne promjene C_{max} digoksina. Prilagodba doze digoksina nije potrebna.

Interakcija s anestheticima

Trobalt može produljiti trajanje anestezije inducirane nekim anestheticima (na primjer natrijev tiopental; vidjeti dio 5.1).

Interakcija s alkoholom

Istovremena primjena etanola (1,0 g/kg) i retigabina (200 mg) u zdravih dobrovoljaca rezultirala je povišenom stopom zamućenja vida. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućim utjecajima na vid ako uzimaju Trobalt s alkoholom.

Oralni kontraceptivi

Pri dozama retigabina do 750 mg dnevno nije bilo klinički značajnog učinka retigabina na farmakokinetiku estrogenske (etinilestradiol) ili progesteronske (noretindron) komponente oralnih kontraceptiva. Nadalje, nije bilo klinički značajnog učinka niskodoznih kombiniranih oralnih kontraceptiva na farmakokinetiku retigabina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opći rizik povezan s antiepilepticima

Žene koje mogu imati djecu treba savjetovati specijalist. Kada žena planira trudnoću, potrebu za terapijom antiepilepticima treba revidirati. Treba izbjegavati nagle prekide antiepileptičke terapije kod žena s epilepsijom jer bi to moglo uzrokovati napadaje s ozbiljnim posljedicama za ženu i nerođeno dijete.

U usporedbi s očekivanom incidencijom u općoj populaciji od oko 3%, rizik od kongenitalnih malformacija djece se kod majki koje su liječene antiepilepticima povećava 2 ili 3 puta. Najučestalije zabilježene malformacije su rascjep usana, kardiovaskularne malformacije i poremećaji neuralne cijevi. Istovremeno liječenje s više antiepileptika povezuje se s većim rizikom kongenitalnih malformacija nego monoterapija te bi se stoga, kad god je to moguće, trebala koristiti monoterapija.

Rizici povezani s lijekom Trobalt

Nema dostatnih podataka o primjeni retigabina u trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksikosti kod životinja su nedostatna budući da su razine koncentracija u plazmi u tim ispitivanjima bile manje od preporučenih doza kod ljudi (vidjeti dio 5.3). U razvojnom ispitivanju na štakorima u kojem su majke tijekom trudnoće tretirane retigabinom, u mladunaca je zabilježen zakašnjeni razvoj refleksnog odgovora na auditivni podražaj (vidjeti dio 5.3). Nije poznat klinički značaj tog nalaza.

Trobalt se ne preporučuje tijekom trudnoće, kao ni ženama u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepcijska sredstva.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se retigabin u ljudsko mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se retigabin i/ili njegovi metaboliti izlučuju putem mlijeka majke. Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije lijekom Trobalt treba donijeti uzimajući u obzir prednosti dojenja za dijete kao i prednosti terapije lijekom Trobalt za majku.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije bilo učinaka na plodnost povezanih s terapijom retigabinom. Međutim, razine koncentracije u plazmi u tim ispitivanjima bile su niže od onih koje nalazimo u ljudi pri preporučenim dozama (vidjeti dio 5.3).

Nije utvrđen učinak retigabina na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, osobito tijekom titracije (vidjeti dio 4.8), zabilježene su nuspojave poput omaglice, somnolencije, diplopije i zamućenja vida. Pri započinjanju terapije, kao i nakon svakog titracijskog koraka, preporučuje se obavijestiti bolesnike o tim rizicima te ih savjetovati da ne upravljaju vozilima i strojevima dok ne utvrde kako Trobalt djeluje na njih.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U skupnim podacima o sigurnosti iz tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana istraživanja, nuspojave su općenito bile blagog do umjerenog intenziteta, a najčešće su zabilježene tijekom prvih 8 tjedana terapije. Očigledna povezanost s dozom utvrđena je za omaglicu, pospanost, smeteno stanje, afaziju, abnormalnu koordinaciju, tremor, poremećaj ravnoteže, tegobe s pamćenjem, poremećaj hoda, zamućenje vida i konstipaciju.

Nuspojave koje su najčešće dovele do prestanka liječenja bile su omaglica, somnolencija, umor i konfuzno stanje.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće dogovorene vrijednosti su korištene za klasifikaciju učestalosti nuspojava:

Vrlo često:	$\geq 1/10$
Često:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Manje često:	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rijetko:	$\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$
Vrlo rijetko:	$< 1/10\,000$

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećanje tjelesne težine povećani apetit	
Psihijatrijski poremećaji		konfuzno stanje psihotični poremećaji halucinacije dezorijentiranost anksioznost	

Poremećaji živčanog sustava	omaglica somnia encija ¹	amnezija ¹ afazija poteškoće s koordinacijom vrtoglavica parestezija tremor poremećaj ravnoteže tegobe s pamćenjem disfazija dizartrija poremećaji pažnje poremećaji hoda mioklonus	hipokinezija
Poremećaji oka	pigmentne promjene (diskoloracija) u tkivima oka, uključujući mrežnicu, zabilježene su nakon nekoliko godina liječenja. Neke od navedenih prijava su bile povezane s poremećajem vida.	diplopija zamućenje vida stečena viteliformna makulopatija	
Poremećaji probavnog sustava		mučnina konstipacija dispepsija suha usta	disfagija
Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti jetrenih proba	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	plavo-siva diskoloracija noktiju, usana i/ili kože, zabilježena općenito uz više doze i nakon više godina liječenja		kožni osip hiperhidroza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		dizurija odgoda početka mokrenja hematurija kromaturija	retencija urina nefrolitijaza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	astenija malaksalost periferni edem	

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s tegobama pražnjenja, uključujući retenciju urina, zabilježene su u 5% bolesnika koji su primali retigabin u skupnim podacima o sigurnosti (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije i nije primijećena očigledna povezanost s dozom.

U skupnim podacima bolesnika koji su primali retigabin, u njih 9% zabilježeno je konfuzno stanje, halucinacije u 2% bolesnika i psihotični poremećaji u 1% bolesnika (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije, a očigledna povezanost s dozom primijećena je samo za smeteno stanje.

Podaci o štetnim događajima prikupljeni u ispitanika iz kliničkih ispitivanja pokazali su da stopa događaja diskoloracije noktiju, usana, kože i/ili sluznice po bolesnik-godini izloženosti iznosi 3,6%. Kumulativna incidencija događaja nakon 1, 2, 3, 4 odnosno 5 godina izloženosti iznosi približno 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% odnosno 16,7%.

U približno 30-40% ispitanika iz kliničkih ispitivanja liječenih retigabinom koji su bili podvrgnuti kožnom i/ili oftalmološkom pregledu pronađena je diskoloracija noktiju, usana, kože i/ili sluznice ili pigmentacija oka koja nije zahvaćala mrežnicu, dok su u približno 15-30% ispitanika iz kliničkih ispitivanja liječenih retigabinom i podvrgnutih oftalmološkom pregledu pronađeni znakovi pigmentacije mrežnice. Dodatno su identificirani slučajevi stečene makulopatije viteliformnog tipa iz kliničkih ispitivanja i iz spontanijh prijava.

Podaci prikupljeni od starijih bolesnika upućuju da će oni vjerojatnije iskusiti neke poremećaje središnjeg živčanog sustava, uključujući pospanost, amneziju, poremećenu koordinaciju, vrtoglavicu, tremor, poremećaj ravnoteže, oslabljeno pamćenje i poremećaj hodanja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Postoje ograničena iskustva kod predoziranja retigabinom.

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježena su predoziranja retigabinom s više od 2500 mg/dan. Uz nuspojave zabilježene pri terapijskim dozama, simptomi predoziranja retigabinom dodatno uključuju agitaciju, agresivno ponašanje i razdražljivost. Sekvele nisu zabilježene.

U ispitivanju na dobrovoljcima, kod dva ispitanika javila se srčana aritmija (srčani arrest/asistola ili ventrikularna tahikardija) i to unutar 3 sata nakon primanja jednostruke doze retigabina od 900 mg. Aritmije su spontano prošle i oba dobrovoljca oporavila su se bez sekvela.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja preporučuje se primijeniti odgovarajuću suportivnu terapiju prema kliničkoj indikaciji, koja obuhvaća i monitoriranje elektrokardiograma (EKG-a). Daljnji postupci zbrinjavanja trebaju biti sukladno preporukama nacionalnog centra za otrovanja na mjestima gdje on postoji.

Pokazalo se da se hemodijalizom može smanjiti koncentracija retigabina i NAMR u plazmi za oko 50%.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX21.

Mehanizam djelovanja

Kalijevi kanali su jedni od naponom reguliranih ionskih kanala koje nalazimo u živčanim stanicama i predstavljaju važnu determinantu živčane aktivnosti. *In vitro* ispitivanja ukazuju da retigabin primarno

djeluje otvaranjem neuronskih kalijevih kanala (KCNQ2 [Kv7.2] i KCNQ3 [Kv7.3]). To stabilizira potencijal membrane u mirovanju i regulira električnu podražljivost neurona ispod praga podražaja sprječavajući stoga početak epileptiformnih izbijanja akcijskih potencijala. Mutacije KCNQ kanala nalazimo u nekoliko nasljednih poremećaja u ljudi, uključujući epilepsiju (KCNQ2 i 3). Mehanizam djelovanja retigabina na kalijeve kanale je dobro opisan, međutim druge mehanizme putem kojih retigabin može imati antiepileptogene učinke tek treba u potpunosti razjasniti.

U raznim modelima za ispitivanje napadaja, retigabin je povisio prag za induciranje napadaja maksimalnim elektrošokom, pentilentetrazolom, pikrotoksinom i N-metil-D-aspartatom (NMDA). Retigabin je pokazao i inhibitorna svojstva u više „kindling modela“, primjerice u stanju potpuno razvijenih ponavljanih spontanijih napadaja i u nekim slučajevima tijekom razvoja ponavljanih napadaja. Uz to, retigabin je bio djelotvoran u sprječavanju napadaja tijekom epileptičkih statusa u glodavaca s kobaltom induciranim epileptogenim lezijama i u inhibiranju toničkih ekstenzornih napadaja u genetski podložnih miševa. Relevantnost ovih modela za epilepsiju u ljudi, međutim, nije poznata.

Farmakodinamički učinci

Kod štakora, retigabin je produljio vrijeme spavanja koje je bilo inducirano natrijevim tiopentalom s oko 4 minute na 53 minute, a vrijeme spavanja koje je bilo inducirano s propofolom s oko 8 minuta na 12 minuta. Nije bilo učinka na vrijeme spavanja koje je bilo inducirano halotanom ili natrijevim metoheksitalom. Retigabin može produljiti vrijeme trajanja anestezije koja je inducirana nekim anestetikima (primjerice natrijevim tiopentalom).

Klinička djelotvornost dodatne terapije retigabinom kod parcijalnih napadaja

Kako bi se procijenila djelotvornost retigabina kao dodatne terapije kod parcijalnih napadaja s ili bez sekundarne generalizacije, provedena su tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja kontrolirana placebom na ukupno 1239 odrasla bolesnika. Svi bolesnici koji su uključeni u ispitivanja morali su imati napadaje koji nisu bili pod adekvatnom kontrolom s istovremenom primjenom jednog do tri antiepileptika, a više od 75% svih bolesnika uzimalo je istovremeno dva ili više antiepileptička lijeka. U svim ispitivanjima, bolesnici su imali srednje trajanje epilepsije od 22 godine, a medijan učestalosti napadaja bio je u rasponu od 8 do 12 tijekom 28 dana. Bolesnici su bili randomizirani za primanje placeba ili retigabina u dozama od 600, 900 ili 1200 mg/dan (vidjeti Tablicu 1). Tijekom početnog razdoblja u trajanju od 8 tjedana, bolesnici su morali imati 4 ili više parcijalnih napadaja tijekom 28 dana. Bolesnici nisu mogli biti bez napadaja tijekom razdoblja od 21 i više dana. Razdoblje faze održavanja trajalo je 8 ili 12 tjedana.

Primarne mjere ishoda za procjenu djelotvornosti bile su:

- postotak promjene ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana od početnog razdoblja do dvostruko slijepe faze (kombinirane faze titracije i održavanja) u sva tri ispitivanja
- stopa bolesnika s odgovorom (definirano kao postotak bolesnika u kojih je došlo do $\geq 50\%$ smanjenja ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana) od početnog razdoblja do faze održavanja (samo u ispitivanjima 301 i 302).

Retigabin se pokazao učinkovitim kao dodatna terapija odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima u tri klinička ispitivanja (Tablica 1). Retigabin je bio statistički značajno superiorniji od placeba za doze od 600 mg/dan (jedno ispitivanje), 900 mg/dan (dva ispitivanja) i 1200 mg/dan (dva ispitivanja).

Ispitivanja nisu bila osmišljena za procjenu određenih kombinacija antiepileptika. Posljedično tomu, djelotvornost i sigurnost retigabina kod istovremenog uzimanja s antiepilepticima koji se rjeđe koriste kao osnovna terapija, uključujući levetiracetam, u kliničkim ispitivanjima nije sa sigurnošću dokazana.

Tablica 1. Sažetak postotka promjene ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana i stope bolesnika s odgovorom

Ispitivanje (n=populacija u dvostruko-slijepoj fazi; <i>n=populacija u fazi održavanja</i>)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dan	900 mg/dan	1200 mg/dan
Ispitivanje 205 (n=396; n=303)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Stopa bolesnika s odgovorom (sekundarna mjera ishoda)	26%	28%	41%	41%
Ispitivanje 301 (n=305; n=256)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-18%	~	~	-44%*
Stopa bolesnika s odgovorom	23%	~	~	56%
Ispitivanje 302 (n=538; n=471)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-16%	-28%*	-40%*	~
Stopa bolesnika s odgovorom	19%	39%*	47%*	~

* Statistički značajno, $p \leq 0,05$

~ Doza se nije ispitivala

U otvorenim ispitivanjima koja su se provela u nastavku tri placebo kontrolirana ispitivanja zadržana je perzistentnost djelotvornosti tijekom evaluacijskog razdoblja od barem 12 mjeseci (365 bolesnika).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u pedijatrijskih bolesnika od 0 do 2 godine s Lennox Gastaut sindromom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u pedijatrijskih bolesnika stariji od 2 do 18 godina s Lennox Gastaut sindromom, te u pedijatrijskih bolesnika od 0 do 18 godina s parcijalnim napadajima (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jedne i nakon više peroralnih doza retigabin se brzo apsorbira s medijanom vrijednosti $t_{\max}$ općenito između 0,5 i 2 sata. Apsolutna peroralna bioraspodjivost retigabina prema intravenskoj dozi je oko 60%.

Primjena retigabina uz obrok s velikom količinom masti nije rezultirala promjenama ukupne apsorpcije retigabina, ali je hrana umanjila varijabilnost $C_{\max}$ (23%) u usporedbi s ispitanicima natašte (41%), i dovela do povećanja $C_{\max}$ (38%). Ne očekuje se da bi učinak hrane na $C_{\max}$ u uobičajenim kliničkim uvjetima bio klinički značajan. Trobalt se stoga može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Retigabin je približno 80% vezan na proteine plazme u koncentracijskom rasponu od 0,1 do 2 µg/ml. Nakon intravenskog doziranja volumen distribucije retigabina u stanju dinamičke ravnoteže je 2 do 3 l/kg.

Biotransformacija

Retigabin se u ljudi ekstenzivno metabolizira. Značajan dio doze retigabina pretvara se u neaktivne N-glukuronide. Retigabin se metabolizira i u N-acetil metabolit (NAMR) koji se također kasnije glukuronidira. NAMR ima antiepileptičko djelovanje, ali je u životinjskim modelima napadaja manje potentan od retigabina.

Nema dokaza o oksidativnom metabolizmu putem citokrom P450 enzima u jetri ni za retigabin niti za NAMR. Stoga nije vjerojatno da bi istovremena primjena s inhibitorima ili induktorima enzima citokrom P450 utjecala na farmakokinetiku retigabina ili NAMR-a.

Ispitivanja *in vitro* u kojima su se koristili ljudski mikrosomi jetre pokazala su mali ili nikakav potencijal retigabina za inhibiranje glavnih citokrom P450 izoenzima (uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5). Uz to, retigabin i NAMR u ljudskim primarnim hepatocitima nisu inducirali CYP1A2 ili CYP3A4/5. Stoga nije vjerojatno da bi retigabin imao utjecaja na farmakokinetiku supstrata glavnih citokrom P450 izoenzima putem inhibicijskih ili indukcijskih mehanizama.

Eliminacija

Eliminacija retigabina vrši se kombinacijom jetrenog metabolizma i bubrežnog izlučivanja. Ukupno oko 84% doze pronalazimo u urinu, uključujući N-acetil metabolit (18%), N-glukuronide izvorne djelatne tvari i N-acetil metabolita (24%), ili izvornu djelatnu tvar (36%). Samo 14% retigabina izlučuje se fecesom. Poluživot retigabina u plazmi je oko 6 do 10 sati. Ukupan klirens retigabina iz plazme nakon intravenoznog doziranja je tipično 0,4 do 0,6 l/h/kg.

Linearnost

Farmakokinetika retigabina je u principu linearna za jednostruke doze od 25 do 600 mg u zdravih dobrovoljaca te do 1200 mg na dan u bolesnika s epilepsijom bez neočekivanog nakupljanja nakon opetovane primjene.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje bubrega

U ispitivanju jednokratne doze, AUC retigabina je bio povišen za oko 30% u dobrovoljaca s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 50 do 80 ml/min), te za oko 100% u dobrovoljaca s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega, ali nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanju jednokratne doze na zdravim dobrovoljcima i ispitanicima u završnom stadiju bolesti bubrega, AUC retigabina bio je povišen za gotovo 100% u ispitanika u završnom stadiju bolesti bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce.

U drugom ispitivanju jednokratne doze u ispitanika u završnom stadiju bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi (n=8), početak dijalize oko 4 sata nakon primjene jedne doze retigabina (100 mg), rezultirao je medijanom smanjenja plazmatske koncentracije retigabina od 52%, od početka pa do kraja dijalize. Postotak smanjenja koncentracije lijeka u plazmi tijekom dijalize je bio u rasponu od 34% do 60% osim u jednog ispitanika u kojeg je zabilježena redukcija od 17%.

Oštećenje jetre

U ispitivanju jednokratne doze na dobrovoljcima s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5 do 6) nisu uočene klinički značajne promjene AUC-a retigabina. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, AUC retigabina je bio povišen za oko 50% u dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 7 do 9), te za oko 100% u dobrovoljaca s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova >9). Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Tjelesna težina

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi klirens retigabina povisivao se s povećanjem površine tijela. Međutim, ne smatra se da taj porast ima kliničko značenje, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doza prema tjelesnoj težini nisu potrebne.

Starije osobe (65 godina i starije)

U ispitivanju jednokratne doze retigabin se u starijih zdravih dobrovoljaca (od 66 do 82 godine), u usporedbi sa zdravim mlađim dobrovoljcima, izlučivao sporije što je rezultiralo višim AUC-om (oko 40 do 50%) i dužim terminalnim poluživotom (30%) (vidjeti dio 4.2).

Spol

U ispitivanju jednokratne doze rezultati su pokazali da je u mladih odraslih dobrovoljaca vrijednost C_{max} retigabina bila oko 65% viša kod žena nego kod muškaraca, a u starijih dobrovoljaca (starosti od 66 do 82 godine) vrijednost C_{max} retigabina bila je oko 75% viša kod žena nego kod muškaraca. Kada se vrijednost C_{max} normalizirala prema tjelesnoj težini, vrijednosti su bile oko 30% više kod mladih žena nego kod mladih muškaraca te 40% više kod starijih žena nego kod starijih muškaraca. Međutim, prema spolu nije postojala očita razlika klirensa normaliziranog po tjelesnoj težini, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doze prema spolu nisu potrebne.

Rasa

Post-hoc analiza više ispitivanja provedenih na zdravim dobrovoljcima pokazala je smanjenje od 20% klirensa retigabina kod zdravih dobrovoljaca čine rase prema vrijednostima zabilježenim kod dobrovoljaca bijele rase. Međutim, taj se učinak ne smatra klinički značajnim te se stoga ne preporučuje prilagodba doze lijeka Trobalt.

Pedijatrijska populacija

Nije se ispitivala farmakokinetika retigabina u djece mlađe od 12 godina.

U otvorenom ispitivanju farmakokinetike višestrukih doza, sigurnosti i podnošljivosti, u pet ispitanika u dobi od 12 godina do manje od 18 godina, s parcijalnim napadajima, utvrđeno je da je farmakokinetika retigabina u adolescenata bila u skladu s farmakokinetikom retigabina u odraslih. Međutim, djelotvornost i sigurnost retigabina nije bila utvrđena u adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Najviše doze u ispitivanjima toksičnosti ponavljajućih doza bile su ograničene prekomjernim farmakološkim učincima retigabina (uključujući ataksiju, hipokineziju i tremor). Izloženost životinja u ispitivanjima pri razinama bez zabilježenih učinaka je općenito bila niža od one koja se postiže kod ljudi pri preporučenim kliničkim dozama.

U ispitivanjima na psima zabilježena je distenzija žučnog mjehura, ali bez dokaza kolestaze ili drugih znakova disfunkcije, a volumen izlučivane žuči ostao je nepromijenjen. Distenzija žučnog mjehura u pasa rezultirala je fokalnom kompresijom na jetru. Klinički nisu pronađeni znaci disfunkcije žučnog mjehura.

Neklinički podaci temeljeni na ispitivanjima genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala nisu pokazali posebne opasnosti za ljude.

Reproduktivna toksikologija

Retigabin nije imao učinka na plodnost ili opću reproduktivnu funkciju.

U štakora retigabin i/ili njegovi metaboliti prelaze placentu rezultirajući sličnim tkivnim koncentracijama u tijelima majki i fetusa.

Dokazi o teratogenosti nisu utvrđeni nakon primjene retigabina kod skotnih životinja tijekom razdoblja organogeneze. U ispitivanjima peri- i postnatalnog razvoja na štakorima, retigabin se povezuje s povišenom perinatalnom smrtnošću nakon primjene tijekom skotnosti. Uz to, usporen je razvoj uplašenog odgovora na auditivni podražaj. Opisani nalazi zamijećeni su pri dozama izloženosti koje su bile niže od onih koje su klinički preporučene, a pratili su ih i toksični učinci na majku (uključujući ataksiju, hipokineziju, tremor i smanjenje dobivanja na težini). Toksična djelovanja na majku su omela ispitivanja viših doza u skotnih životinja te stoga i zaključivanje o sigurnosnim granicama za terapiju u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
hipromeloza
magnezijev stearat
mikrokristalična celuloza.

Film ovojnica

Tablete od 100 mg:
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
indigo carmine aluminium lake (E132)
željezov oksid, žuti (E172)
sojin lecitin
ksantanska guma

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete od 100 mg:

Neprozirni blisteri od PVC-PVDC-aluminijske folije. Pakiranje sadrži 21 ili 84 filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. ožujka 2011.
Datum posljednje obnove: 14. siječnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg retigabina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žute, duguljaste, filmom obložene tablete dimenzija 7,1 mm x 14 mm s oznakom "RTG 200" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Trobalt je indiciran kao dodatna terapija parcijalnih napadaja rezistentnih na lijekove sa ili bez sekundarne generalizacije bolesnika s epilepsijom u dobi od 18 godina ili starijih, kada su se ostale odgovarajuće kombinacije s drugim lijekovima pokazale neadekvatne ili se nisu podnosile.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako bi se postigao optimalan odnos djelotvornosti i podnošljivosti, Trobalt se mora titrirati prema individualnom terapijskom odgovoru bolesnika.

Najviša ukupna dnevna početna doza je 300 mg (100 mg tri puta na dan). Nakon toga, ukupna dnevna doza povisuje se svakog tjedna za maksimalno 150 mg, prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika. Očekuje se da će djelotvorna doza održavanja biti između 600 mg/dan i 1200 mg/dan.

Najviša ukupna doza održavanja je 1200 mg/dan. Sigurnost i djelotvornost doza viših od 1200 mg/dan nije utvrđena.

Ako bolesnici propuste uzeti jednu ili više doza, preporučuje se da zadnju propuštenu dozu uzmu čim se sjetе da su je propustili.

Nakon uzimanja te propuštene doze treba proći barem tri sata prije uzimanja sljedeće doze, nakon čega treba nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Ukidanje terapije lijekom Trobalt mora se učiniti postupnim smanjivanjem doze u razdoblju od najmanje 3 tjedna (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe (65 godina i starije)

Postoje samo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti retigabina u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Kod starijih bolesnika preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg/dan, te se tijekom titracijskog razdoblja prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti bolesnika treba povišiti svakog tjedna za najviše 150 mg. Ne preporučuju se doze veće od 900 mg/dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Retigabin i njegovi metaboliti prvenstveno se eliminiraju putem bubrega.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim oštećenjima bubrega (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze i doze održavanja lijeka Trobalt za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povišiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Bolesnici u završnom stadiju bolesti bubrega na hemodijalizi moraju na dan dijalize uzeti sve tri dnevne doze prema uobičajenom rasporedu. Osim toga, preporučuje se uzimanje jedne dopunske doze neposredno nakon hemodijalize. Ako pri kraju dijalize dođe do napućaja, može se razmotriti primjena još jedne dopunske doze na početku sljedećih dijaliza.

Oštećenje jetre

Nije potrebno smanjivanje doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5-6; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova ≥ 7 ; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg, te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povišiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost retigabina u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene (vidjeti dio 5.2). Trenutno raspoloživi farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2, međutim ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Način primjene

Trobalt se uzima kroz usta. Tablete se moraju uzimati svakog dana, podijeljene u tri doze. Tablete se trebaju progutati cijele, a ne smiju se žvakati, mrviti ili lomiti u dijelove.

Trobalt se može uzeti s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji oka

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s retigabinom prijavljene su promjene pigmentacije u tkivima oka (diskoloracija) koje uključuju i promjene na mrežnici, a ponekad su, ali ne i uvijek, bile praćene promjenama pigmentacije kože, usana ili noktiju (vidjeti sljedeći odlomak i dio 4.8). Reverzibilnost pigmentacije mrežnice nakon prekida liječenja retigabinom prijavljena je u nekih ispitanika. Trenutno nije poznata dugoročna prognoza ovakvih nalaza, ali su neke od prijava bile povezane s oštećenjem vida.

Dodatno je, također identificiran različit oblik makularne abnormalnosti sa značajkama viteliformne makulopatije (vidjeti dio 4.8), najčešće dijagnosticiran optički koherentnom tomografijom (od engl. *Optical coherence tomography (OCT)*). Stupanj progresije viteliformne makulopatije i njen utjecaj na funkciju mrežnice, makule i na vid nije jasan. Prijavljeni su poremećaji vida (suženje vidnog polja, gubitak centralne osjetljivosti i smanjena oštrina vida).

Svim bolesnicima potrebno je provesti sveobuhvatan oftalmološki pregled na početku liječenja i zatim barem svakih šest mjeseci, koji mora uključivati ispitivanje vidne oštine, pregled slit lampom, fotografiju fundusa s dilatacijom i optički koherentnu tomografiju (OCT) makule. Ako se zamijete promjene u pigmentaciji mrežnice, viteliformna makulopatija ili promjene vida, liječenje lijekom Trobalt treba nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene potencijalnih rizika u odnosu na korist. Ako se uzimanje lijeka nastavi, bolesnika treba pažljivo pratiti.

Poremećaji kože

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s retigabinom prijavljene su promjene pigmentacije (diskoloracija) kože, usana ili noktiju, ponekad, ali ne i uvijek, praćene pigmentnim promjenama u tkivima oka, (vidjeti prethodni odlomak i dio 4.8). U bolesnika koji razviju navedene promjene, liječenje lijekom Trobalt treba se nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene omjera rizika i koristi njegove primjene.

Retencija urina

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježena je retencija urina, dizurija i odgoda početka mokrenja, općenito unutar prvih 8 tjedana liječenja (vidjeti dio 4.8). U bolesnika kod kojih postoji rizik za razvoj retencije urina, Trobalt se mora uzimati uz mjere opreza te se preporučuje upozoriti bolesnike na mogući rizik od ovih učinaka.

QT interval

Ispitivanje srčane provodljivosti u zdravih ispitanika pokazalo je da retigabin titriran na dozu od 1200 mg/dan produljuje QT interval. Unutar tri sata od doziranja zabilježen je srednji porast individualnih korigiranih QT intervala (engl. *Individual Corrected QT Interval - QTcI*) do 6,7 ms (gornja granica od 95% CI u jednom smjeru 12,6 ms). Potreban je oprez kod propisivanja lijeka Trobalt s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, kao i u bolesnika kod kojih je utvrđen produljeni QT interval, bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, ventrikularnom hipertrofijom, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom, kao i kod uvođenja liječenja bolesnicima u dobi od 65 godina ili starijih.

Prije započinjanja terapije lijekom Trobalt, kod navedenih bolesnika preporučuje se snimiti elektrokardiogram (EKG), a u onih s početnim korigiranim QT intervalom >440 ms treba snimiti EKG i nakon postizanja doze održavanja.

Psihijatrijski poremećaji

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježeni su smeteno stanje, psihotični poremećaji i halucinacije (vidjeti dio 4.8). Takvi učinci općenito su zamijećeni tijekom prvih 8 tjedana

liječenja i često su doveli do ukidanja liječenja kod bolesnika koji su imali navedene smetnje. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućem riziku od ovih učinaka.

Rizik od samoubojstva

Suicidalne ideje i ponašanje zabilježeni su kod bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Metaanalize randomiziranih ispitivanja antiepileptika kontroliranih placebom također su pokazale malo povišeni rizik od suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam djelovanja ovog rizika nije poznat te raspoloživi podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za retigabin.

Stoga treba pratiti znakove suicidalnih misli i ponašanja u bolesnika i razmotriti odgovarajuću terapiju. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako se pojave znakovi suicidalnih misli ili ponašanja.

Starije osobe (65 godina i starije)

Stariji bolesnici mogu imati povišeni rizik za poremećaje u središnjem živčanom sustavu, retenciju urina i fibrilaciju atrijsa. U toj populaciji Trobalt se mora oprezno koristiti te se preporučuje smanjenje početne doze kao i doze održavanja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Napadaji zbog prekida liječenja

Trobalt se mora ukidati postupno kako bi se mogućnost ponovljenih napadaja svela na najmanju moguću mjeru. Preporučuje se smanjivati dozu lijeka Trobalt tijekom razdoblja od najmanje 3 tjedna, osim u slučaju kada je nagli prekid nužan zbog sigurnosnih razloga (vidjeti dio 4.2).

Laboratorijske pretrage

Pokazano je da retigabin može interferirati s kliničkim laboratorijskim nalazom bilirubina u serumu i urinu što može rezultirati lažno povišenim nalazima.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija s drugim lijekovima provedena su samo na odraslim osobama.

Drugi antiepileptici

Podaci *in vitro* ukazivali su na niski potencijal za interakciju s drugim antiepileptičkim lijekovima (vidjeti dio 5.2). Potencijal interakcije lijekova procjenjivan je stoga temeljem skupne analize više kliničkih ispitivanja, iako se ne smatraju jednako robusni kao ciljano kliničko ispitivanje interakcija, rezultati potvrđuju *in vitro* podatke.

Temeljem tih skupnih podataka, retigabin nije imao klinički značajne učinke na plazmu s koncentracijama sljedećih antiepileptika:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, pregabalin, topiramat, valproat, zonisamid.

Nadalje, temeljem skupnih podataka, nije bilo klinički značajnih djelovanja sljedećih antiepileptika na farmakokinetiku retigabina:

- lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramat, valproat.

Ta analiza pokazala je i da nema klinički značajnog učinka induktora (fenitoin, karbamazepin i fenobarbital) na klirens retigabina.

Međutim, podaci stanja dinamičke ravnoteže od ograničenog broja bolesnika iz manjih ispitivanja faze II ukazuju da:

- fenitoin može smanjiti sistemsku izloženost retigabinu za 35%
- karbamazepin može smanjiti sistemsku izloženost retigabinu za 33%

Interakcije s digoksinom

Podaci dobiveni iz *in vitro* ispitivanja pokazali su da N-acetil metabolit retigabina (NAMR) inhibira prijenos digoksina posredovan P-glikoproteinom ovisno o koncentraciji.

Na temelju ispitivanja na zdravim dobrovoljcima, primjena terapijskih doza retigabina (600 – 1200 mg/dan) rezultirala je manjim porastom (8-18%) AUC digoksina nakon jednokratne peroralne doze digoksina. Porast nije bio ovisan o dozi retigabina i ne smatra se klinički značajnim. Nije bilo značajne promjene C_{max} digoksina. Prilagodba doze digoksina nije potrebna.

Interakcija s anestheticima

Trobalt može produljiti trajanje anestezije inducirane nekim anestheticima (na primjer natrijev tiopental; vidjeti dio 5.1).

Interakcija s alkoholom

Istovremena primjena etanola (1,0 g/kg) i retigabina (200 mg) u zdravim dobrovoljacima rezultirala je povišenom stopom zamućenja vida. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućim utjecajima na vid ako uzimaju Trobalt s alkoholom.

Oralni kontraceptivi

Pri dozama retigabina do 750 mg dnevno nije bilo klinički značajnog učinka retigabina na farmakokinetiku estrogenske (etinilestradiol) ili progesteronske (noretindron) komponente oralnih kontraceptiva. Nadalje, nije bilo klinički značajnog učinka niskodoznih kombiniranih oralnih kontraceptiva na farmakokinetiku retigabina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opći rizik povezan s antiepilepticima

Žene koje mogu imati djecu treba savjetovati specijalist. Kada žena planira trudnoću, potrebu za terapijom antiepilepticima treba revidirati. Treba izbjegavati nagle prekide antiepileptičke terapije kod žena s epilepsijom, jer bi to moglo uzrokovati napadaje s ozbiljnim posljedicama za ženu i nerođeno dijete.

U usporedbi s očekivanom incidencijom u općoj populaciji od oko 3%, rizik od kongenitalnih malformacija djece se kod majki koje su liječene antiepilepticima povećava 2 ili 3 puta. Najučestalije zabilježene malformacije su rascjep usana, kardiovaskularne malformacije i poremećaji neuralne cijevi. Istovremeno liječenje s više antiepileptika povezuje se s većim rizikom kongenitalnih malformacija nego monoterapija te bi se stoga, kad god je to moguće, trebala koristiti monoterapija.

Rizici povezani s lijekom Trobalt

Nema dostatnih podataka o primjeni retigabina u trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksikosti kod životinja su nedostatna budući da su razine koncentracija u plazmi u tim ispitivanjima bile manje od preporučenih doza kod ljudi (vidjeti dio 5.3). U razvojnom ispitivanju na štakorima u kojem su majke tijekom trudnoće tretirane retigabinom, u mladunaca je zabilježen zakašnjeni razvoj refleksnog odgovora na auditivni podražaj (vidjeti dio 5.3). Nije poznat klinički značaj tog nalaza.

Trobalt se ne preporučuje tijekom trudnoće, kao ni ženama u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepcijska sredstva.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se retigabin u ljudsko mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se retagabin i/ili njegovi metaboliti izlučuju putem mlijeka majke. Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije lijekom Trobalt treba donijeti uzimajući u obzir prednosti dojenja za dijete kao i prednosti terapije lijekom Trobalt za majku.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije bilo učinaka na plodnost povezanih s terapijom retigabinom. Međutim, razine koncentracije u plazmi u tim ispitivanjima bile su niže od onih koje nalazimo u ljudi pri preporučenim dozama (vidjeti dio 5.3).

Nije utvrđen učinak retigabina na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, osobito tijekom titracije (vidjeti dio 4.8), zabilježene su nuspojave poput omaglice, somnolencije, diplopije i zamućenja vida. Pri započinjanju terapije, kao i nakon svakog titracijskog koraka, preporučuje se obavijestiti bolesnika o tim rizicima te ih savjetovati da ne upravljaju vozilima i strojevima dok ne utvrde kako Trobalt djeluje na njih.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U skupnim podacima o sigurnosti iz tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana istraživanja, nuspojave su općenito bile blagog do umjerenog intenziteta, a najčešće su zabilježene tijekom prvih 8 tjedana terapije. Očigledna povezanost s dozom utvrđena je za omaglicu, pospanost, smeteno stanje, afaziju, abnormalnu koordinaciju, tremor, poremećaj ravnoteže, tegobe s pamćenjem, poremećaj hoda, zamućenje vida i konstipaciju.

Nuspojave koje su najčešće dovelo do prestanka liječenja bile su omaglica, somnolencija, umor i konfuzno stanje.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće dogovorene vrijednosti su korištene za klasifikaciju učestalosti nuspojava:

Vrlo često:	$\geq 1/10$
Često:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Manje često:	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rijetko:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Vrlo rijetko:	$< 1/10\ 000$.

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećanje tjelesne težine povećani apetit	
Psihijatrijski poremećaji		konfuzno stanje psihotični poremećaji halucinacije dezorijentiranost anksioznost	
Poremećaji živčanog sustava	omaglica somnolencija ¹	amnezija afazija poteškoće s koordinacijom vrtoglavica parestezija tremor poremećaj ravnoteže tegobe s pamćenjem disfazija dizartrija poremećaji pažnje poremećaji hoda mioklonus	hipokinezija
Poremećaji oka	pigmentne promjene (diskoloracija) u tkivima oka, uključujući mrežnicu, zamijećene su nakon nekoliko godina liječenja. Neke od navedenih prijava su bile povezane s poremećajima vida.	diplopija zamućenje vida stečena viteliformna makulopatija	
Poremećaji probavnog sustava		mučnina konstipacija dispepsija suha usta	disfagija
Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti jetrenih proba	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	plavo-siva diskoloracija noktiju, usana i/ili kože, zamijećena općenito uz više doze i nakon više godina liječenja		kožni osip hiperhidroza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		dizurija odgoda početka mokrenja hematurija kromaturija	retencija urina nefrolitijaza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	astenija malaksalost periferni edem	

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s tegobama pražnjenja, uključujući retenciju urina, zabilježene su u 5% bolesnika koji su primali retigabin u skupnim podacima o sigurnosti (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije i nije primijećena očigledna povezanost s dozom.

U skupnim podacima bolesnika koji su primali retigabin, u njih 9% zabilježeno je konfuzno stanje, halucinacije u 2% bolesnika i psihotični poremećaji u 1% bolesnika (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije, a očigledna povezanost s dozom primijećena je samo za smeteno stanje.

Podaci o štetnim događajima prikupljeni u ispitanika iz kliničkih ispitivanja pokazali su da stopa događaja diskoloracije noktiju, usana, kože i/ili sluznice po bolesnik-godini izloženosti iznosi 3,6%. Kumulativna incidencija događaja nakon 1, 2, 3, 4 odnosno 5 godina izloženosti iznosi približno 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% odnosno 16,7%.

U približno 30-40% ispitanika iz kliničkih ispitivanja liječenih retigabinom koji su bili podvrgnuti kožnom i/ili oftalmološkom pregledu pronađena je diskoloracija noktiju, usana, kože i/ili sluznice ili pigmentacija oka koja nije zahvaćala mrežnicu, dok su u približno 15-30% ispitanika iz kliničkih ispitivanja liječenih retigabinom i podvrgnutih oftalmološkom pregledu pronađeni znakovi pigmentacije mrežnice. Dodatno su identificirani slučajevi stečene malukopatije viteliformnog tipa iz kliničkih ispitivanja i iz spontanijh prijava.

Podaci prikupljeni od starijih bolesnika upućuju da će oni vjerojatnije iskusiti neke poremećaje središnjeg živčanog sustava, uključujući pospanost, amneziiju, poremećenu koordinaciju, vrtoglavicu, tremor, poremećaj ravnoteže, oslabljeno pamćenje i poremećaj hodanja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Postoje ograničena iskustva kod predoziranja retigabinom.

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježena su predoziranja retigabinom s više od 2500 mg/dan. Uz nuspojave zabilježene pri terapijskim dozama, simptomi predoziranja retigabinom dodatno uključuju agitaciju, agresivno ponašanje i razdražljivost. Sekvele nisu zabilježene.

U ispitivanju na dobrovoljcima, kod dva ispitanika javila se srčana aritmija (srčani arrest/asistola ili ventrikularna tahikardija) i to unutar 3 sata nakon primanja jednostruke doze retigabina od 900 mg. Aritmije su spontano prošle i oba dobrovoljca oporavila su se bez sekvela.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja preporučuje se primijeniti odgovarajuću suportivnu terapiju prema kliničkoj indikaciji, koja obuhvaća i monitoriranje elektrokardiograma (EKG-a). Daljnji postupci zbrinjavanja trebaju biti sukladno preporukama nacionalnog centra za otrovanja na mjestima gdje on postoji.

Pokazalo se da se hemodijalizom može smanjiti koncentracija retigabina i NAMR u plazmi za oko 50%.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX21.

Mehanizam djelovanja

Kalijevi kanali su jedni od naponom reguliranih ionskih kanala koje nalazimo u živčanim stanicama i predstavljaju važnu determinantu živčane aktivnosti. *In vitro* ispitivanja ukazuju da retigabin primarno djeluje otvaranjem neuronskih kalijevih kanala (KCNQ2 [Kv7.2] i KCNQ3 [Kv7.3]). To stabilizira potencijal membrane u mirovanju i regulira električnu podražljivost neurona ispod praga podražaja sprječavajući stoga početak epileptiformnih izbijanja akcijskih potencijala. Mutacije KCNQ kanala nalazimo u nekoliko nasljednih poremećaja u ljudi, uključujući epilepsiju (KCNQ2 i 3). Mehanizam djelovanja retigabina na kalijeve kanale je dobro opisan, međutim druge mehanizme putem kojih retigabin može imati antiepileptogene učinke tek treba u potpunosti razjasniti.

U raznim modelima za ispitivanje napadaja, retigabin je povisio prag za induciranje napadaja maksimalnim elektrošokom, pentilentetrazolom, pikrotoksinom i N-metil-D-spartatom (NMDA). Retigabin je pokazao i inhibitorna svojstva u više „kindling modela“, primjerice u stanju potpuno razvijenih ponavljanih spontanijih napadaja i u nekim slučajevima tijekom razvoja ponavljanih napadaja. Uz to, retigabin je bio djelotvoran u sprječavanju napadaja tijekom epileptičkih statusa u glodavaca s kobaltom induciranim epileptogenim lezijama i u inhibiranju toničkih ekstenzornih napadaja u genetski podložnih miševa. Relevantnost ovih nalaza za epilepsiju u ljudi, međutim, nije poznata.

Farmakodinamički učinci

Kod štakora, retigabin je produljio vrijeme spavanja koje je bilo inducirano natrijevim tiopentalom s oko 4 minute na 53 minute, a vrijeme spavanja koje je bilo inducirano s propofolom s oko 8 minuta na 12 minuta. Nije bilo učinka na vrijeme spavanja koje je bilo inducirano halotanom ili natrijevim metoheksitalom. Retigabin može produljiti vrijeme trajanja anestezije koja je inducirana nekim anestetima (primjerice natrijevim tiopentalom).

Klinička djelotvornost dodatne terapije retigabinom kod parcijalnih napadaja

Kako bi se procijenila djelotvornost retigabina kao dodatne terapije kod parcijalnih napadaja s ili bez sekundarne generalizacije, provedena su tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja kontrolirana placebom na ukupno 1239 odrasla bolesnika. Svi bolesnici koji su uključeni u ispitivanja morali su imati napadaje koji nisu bili pod adekvatnom kontrolom s istovremenom primjenom jednog do tri antiepileptika, a više od 75% svih bolesnika uzimalo je istovremeno dva ili više antiepileptička lijeka. U svim ispitivanjima, bolesnici su imali srednje trajanje epilepsije od 22 godine, a medijan učestalosti napadaja bio je u rasponu od 8 do 12 tijekom 28 dana. Bolesnici su bili randomizirani za primanje placeba ili retigabina u dozama od 600, 900 ili 1200 mg/dan (vidjeti Tablicu 1). Tijekom početnog razdoblja u trajanju od 8 tjedana, bolesnici su morali imati 4 ili više parcijalnih napadaja tijekom 28 dana. Bolesnici nisu mogli biti bez napadaja tijekom razdoblja od 21 i više dana. Razdoblje faze održavanja trajalo je 8 ili 12 tjedana.

Primarne mjere ishoda za procjenu djelotvornosti bile su:

- postotak promjene ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana od početnog razdoblja do dvostruko-slijepe faze (kombinirane faze titracije i održavanja) u sva tri ispitivanja
- stopa bolesnika s odgovorom (definirano kao postotak bolesnika u kojih je došlo do $\geq 50\%$ smanjenja ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana) od početnog razdoblja do faze održavanja (samo u ispitivanjima 301 i 302).

Retigabin se pokazao učinkovitim kao dodatna terapija odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima u tri klinička ispitivanja (Tablica 1). Retigabin je bio statistički značajno superiorniji od placeba za doze od 600 mg/dan (jedno ispitivanje), 900 mg/dan (dva ispitivanja) i 1200 mg/dan (dva ispitivanja).

Ispitivanja nisu bila osmišljena za procjenu određenih kombinacija antiepileptika. Posljedično tomu, djelotvornost i sigurnost retigabina kod istovremenog uzimanja s antiepilepticima koji se rjeđe koriste kao osnovna terapija, uključujući levetiracetam, u kliničkim ispitivanjima nije sa sigurnošću dokazana.

Tablica 1. Sažetak postotka promjene ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana i stope bolesnika s odgovorom

Ispitivanje (n=populacija u dvostruko-slijepoj fazi; n=populacija u fazi održavanja)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dan	900 mg/dan	1200 mg/dan
Ispitivanje 205 (n=396; n=303)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Stopa bolesnika s odgovorom (sekundarna mjera ishoda)	26%	28%	41%	41%
Ispitivanje 301 (n=305; n=256)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-18%	~	~	-44%*
Stopa bolesnika s odgovorom	23%	~	~	56%
Ispitivanje 302 (n=538; n=471)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-16%	-28%*	-40%*	~
Stopa bolesnika s odgovorom	19%	39%*	47%*	~

* Statistički značajno, $p \leq 0,05$

~ Doza se nije ispitivala

U otvorenim ispitivanjima koja su se provela u nastavku tri placebo kontrolirana ispitivanja zadržana je perzistentnost djelotvornosti tijekom evaluacijskog razdoblja od barem 12 mjeseci (365 bolesnika).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u pedijatrijskih bolesnika od 0 do 2 godine s Lennox Gastaut sindromom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u pedijatrijskih bolesnika starosti od 2 do 18 godina s Lennox Gastaut sindromom, te u pedijatrijskih bolesnika od 0 do 18 godina s parcijalnim napadajima (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jedne i nakon više peroralnih doza retigabin se brzo apsorbira s medijanom vrijednosti $t_{\max}$ općenito između 0,5 i 2 sata. Apsolutna peroralna bioraspodjivost retigabina prema intravenskoj dozi je oko 60%.

Primjena retigabina uz obrok s velikom količinom masti nije rezultirala promjenama ukupne apsorpcije retigabina, ali je hrana umanjila varijabilnost C_{max} (23%) u usporedbi s ispitanicima natašte (41%), i dovela do povećanja C_{max} (38%). Ne očekuje se da bi učinak hrane na C_{max} u uobičajenim kliničkim uvjetima bio klinički značajan. Trobalt se stoga može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Retigabin je približno 80% vezan na proteine plazme u koncentracijskom rasponu od 0,1 do 2 µg/ml. Nakon intravenskog doziranja volumen distribucije retigabina u stanju dinamičke ravnoteže je 2 do 3 l/kg.

Biotransformacija

Retigabin se u ljudi ekstenzivno metabolizira. Značajan dio doze retigabina pretvara se u neaktivne N-glukuronide. Retigabin se metabolizira i u N-acetil metabolit (NAMR) koji se također kasnije glukuronidira. NAMR ima antiepileptičko djelovanje, ali je u životinjskim modelima napadaja manje potentan od retigabina.

Nema dokaza o oksidativnom metabolizmu putem citokrom P450 enzima u jetri ni za retigabin niti za NAMR. Stoga nije vjerojatno da bi istovremena primjena s inhibitorima ili induktorima enzima citokrom P450 utjecala na farmakokinetiku retigabina ili NAMR-a.

Ispitivanja *in vitro* u kojima su se koristili ljudski mikrosomi jetre pokazala su mali ili nikakav potencijal retigabina za inhibiranje glavnih citokrom P450 izoenzima (uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5). Uz to, retigabin i NAMR u ljudskim primarnim hepatocitima nisu inducirali CYP1A2 ili CYP3A4/5. Stoga nije vjerojatno da bi retigabin imao utjecaja na farmakokinetiku supstrata glavnih citokrom P450 izoenzima putem inhibicijskih ili induksijskih mehanizama.

Eliminacija

Eliminacija retigabina vrši se kombinacijom jetrenog metabolizma i bubrežnog izlučivanja. Ukupno oko 84% doze pronalazimo u urinu, uključujući N-acetil metabolit (18%), N-glukuronide izvorne djelatne tvari i N-acetil metabolita (24%), ili izvornu djelatnu tvar (36%). Samo 14% retigabina izlučuje se fecesom. Poluživot retigabina u plazmi je oko 6 do 10 sati. Ukupan klirens retigabina iz plazme nakon intravenoznog doiranja je tipično 0,4 do 0,6 l/h/kg.

Linearnost

Farmakokinetika retigabina je u principu linearna za jednostruke doze od 25 do 600 mg u zdravih dobrovoljaca te do 1200 mg na dan u bolesnika s epilepsijom bez neočekivanog nakupljanja nakon opetovane primjene.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje bubrega

U ispitivanju jednokratne doze, AUC retigabina je bio povišen za oko 30% u dobrovoljaca s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 50 do 80 ml/min), te za oko 100% u dobrovoljaca s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega, ali nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanju jednokratne doze na zdravim dobrovoljcima i ispitanicima u završnom stadiju bolesti bubrega, AUC retigabina bio je povišen za gotovo 100% u ispitanika u završnom stadiju bolesti bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce.

U drugom ispitivanju jednokratne doze u ispitanika u završnom stadiju bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi (n=8), početak dijalize oko 4 sata nakon primjene jedne doze retigabina (100 mg), rezultirao je medijanom smanjenja plazmatske koncentracije retigabina od 52%, od početka pa do kraja dijalize. Postotak smanjenja koncentracije lijeka u plazmi tijekom dijalize je bio u rasponu od 34% do 60% osim u jednog ispitanika u kojeg je zabilježena redukcija od 17%.

Oštećenje jetre

U ispitivanju jednokratne doze na dobrovoljcima s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5 do 6) nisu uočene klinički značajne promjene AUC-a retigabina. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, AUC retigabina je bio povišen za oko 50% u dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 7 do 9) te za oko 100% u dobrovoljaca s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova >9). Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Tjelesna težina

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi klirens retigabina povisivao se s povećanjem površine tijela. Međutim, ne smatra se da taj porast ima kliničko značenje, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doza prema tjelesnoj težini nisu potrebne.

Starije osobe (65 godina i starije)

U ispitivanju jednokratne doze retigabin se u starijih zdravih dobrovoljaca (od 66 do 82 godine), u usporedbi sa zdravim mlađim dobrovoljcima, izlučivao sporije što je rezultiralo višim AUC-om (oko 40 do 50%) i dužim terminalnim poluživotom (30%) (vidjeti dio 4.2).

Spol

U ispitivanju jednokratne doze rezultati su pokazali da je u mlađih odraslih dobrovoljaca vrijednost C_{max} retigabina bila oko 65% viša kod žena nego kod muškaraca, a u starijih dobrovoljaca (starosti od 66 do 82 godine) vrijednost C_{max} retigabina bila je oko 75% viša kod žena nego kod muškaraca. Kada se vrijednost C_{max} normalizirala prema tjelesnoj težini, vrijednosti su bile oko 30% više kod mlađih žena nego kod mlađih muškaraca te 40% više kod starijih žena nego kod starijih muškaraca. Međutim, prema spolu nije postojala očita razlika klirensa normaliziranog po tjelesnoj težini, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doze prema spolu nisu potrebne.

Rasa

Post-hoc analiza više ispitivanja provedenih na zdravim dobrovoljcima pokazala je smanjenje od 20% klirensa retigabina kod zdravih dobrovoljaca crne rase prema vrijednostima zabilježenim kod dobrovoljaca bijele rase. Međutim, taj se učinak ne smatra klinički značajnim te se stoga ne preporučuje prilagodba doze lijeka Trobalt.

Pedijatrijska populacija

Nije se ispitivala farmakokinetika retigabina u djece mlađe od 12 godina.

U otvorenom ispitivanju farmakokinetike višestrukih doza, sigurnosti i podnošljivosti, u pet ispitanika u dobi od 12 godina do manje od 18 godina s parcijalnim napadajima, utvrđeno je da je farmakokinetika retigabina u adolescenata bila u skladu s farmakokinetikom retigabina u odraslih. Međutim, djelotvornost i sigurnost retigabina nije bila utvrđena u adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Najviše doze u ispitivanjima toksičnosti ponavljajućih doza bile su ograničene prekomjernim farmakološkim učincima retigabina (uključujući ataksiju, hipokineziju i tremor). Izloženost životinja u ispitivanjima pri razinama bez zabilježenih učinaka je općenito bila niža od one koja se postiže kod ljudi pri preporučenim kliničkim dozama.

U ispitivanjima na psima zabilježena je distenzija žučnog mjehura, ali bez dokaza kolestaze ili drugih znakova disfunkcije, a volumen izlučivane žuči ostao je nepromijenjen. Distenzija žučnog mjehura u pasa rezultirala je fokalnom kompresijom na jetru. Klinički nisu pronađeni znaci disfunkcije žučnog mjehura.

Neklinički podaci temeljeni na ispitivanjima genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala nisu pokazali posebne opasnosti za ljude.

Reproduktivna toksikologija

Retigabin nije imao učinka na plodnost ili opću reproduktivnu funkciju.

U štakora retigabin i/ili njegovi metaboliti prelaze placentu rezultirajući sličnim tkivnim koncentracijama u tijelima majki i fetusa.

Dokazi o teratogenosti nisu utvrđeni nakon primjene retigabina kod skotnih životinja tijekom razdoblja organogeneze. U ispitivanjima peri- i postnatalnog razvoja na štakorima, retigabin se povezuje s povišenom perinatalnom smrtnošću nakon primjene tijekom skotnosti. Uz to, usporen je razvoj uplašenog odgovora na auditivni podražaj. Opisani nalazi zamijećeni su pri dozama izloženosti koje su bile niže od onih koje su klinički preporučene, a pratili su ih i toksični učinci na majku (uključujući ataksiju, hipokineziju, tremor i smanjenje dobivanja na težini). Toksična djelovanja na majku su omela ispitivanja viših doza u skotnih životinja te stoga i zaključivanje o sigurnosnim granicama za terapiju u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
hipromeloza
magnezijev stearat
mikrokristalična celuloza.

Film ovojnica

Tablete od 200 mg:
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)
sojin lecitin
ksantanska guma

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete od 200 mg:

Neprozirni blisteri od PVC-PVDC-aluminijske folije. Pakiranje sadrži 84 filmom obložene tablete, a višestruko pakiranje 168 (2 x 84) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. ožujka 2011.

Datum posljednje obnove: 14. siječnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 300 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 300 mg retigabina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Zelene, duguljaste, filmom obložene tablete dimenzija 7,1 mm x 16 mm, s oznakom "RTG-300" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Trobalt je indiciran kao dodatna terapija parcijalnih napadaja rezistentnih na lijekove sa ili bez sekundarne generalizacije u bolesnika s epilepsijom u dobi od 18 godina ili starijih, kada su se ostale odgovarajuće kombinacije s drugim lijekovima pokazale neadekvatne ili se nisu podnosile.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako bi se postigao optimalan odnos djelotvornosti i podnošljivosti, Trobalt se mora titrirati prema individualnom terapijskom odgovoru bolesnika.

Najviša ukupna dnevna početna doza je 300 mg (100 mg tri puta na dan). Nakon toga, ukupna dnevna doza povisuje se svakog tjedna za maksimalno 150 mg, prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika. Očekuje se da će djelotvorna doza održavanja biti između 600 mg/dan i 1200 mg/dan.

Najviša ukupna doza održavanja je 1200 mg/dan. Sigurnost i djelotvornost doza viših od 1200 mg/dan nije utvrđena.

Ako bolesnici propuste uzeti jednu ili više doza, preporučuje se da zadnju propuštenu dozu uzmu čim se sjetu da su je propustili.

Nakon uzimanja te propuštene doze treba proći barem tri sata prije uzimanja sljedeće doze, nakon čega treba nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Ukidanje terapije lijekom Trobalt mora se učiniti postupnim smanjivanjem doze u razdoblju od najmanje 3 tjedna (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe (65 godina i starije)

Postoje samo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti retigabina u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Kod starijih bolesnika preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg/dan, te se tijekom titracijskog razdoblja prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti bolesnika treba povišiti svakog tjedna za najviše 150 mg. Ne preporučuju se doze veće od 900 mg/dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Retigabin i njegovi metaboliti prvenstveno se eliminiraju putem bubrega.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim oštećenjima bubrega (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze i doze održavanja lijeka Trobalt za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povišiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Bolesnici u završnom stadiju bolesti bubrega na hemodijalizi moraju na dan dijalize uzeti sve tri dnevne doze prema uobičajenom rasporedu. Osim toga, preporučuje se uzimanje jedne dopunske doze neposredno nakon hemodijalize. Ako pri kraju dijalize dođe do napućaja, može se razmotriti primjena još jedne dopunske doze na početku sljedećih dijaliza.

Oštećenje jetre

Nije potrebno smanjivanje doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5-6; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova ≥ 7 ; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg, te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povišiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost retigabina u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene (vidjeti dio 5.2). Trenutno raspoloživi farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2, međutim ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Način primjene

Trobalt se uzima kroz usta. Tablete se moraju uzimati svakog dana, podijeljene u tri doze. Tablete se trebaju progutati cijele, a ne smiju se žvakati, mrviti ili lomiti u dijelove.

Trobalt se može uzeti s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji oka

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s retigabinom prijavljene su promjene pigmentacije u

tkivima oka (diskoloracija) koje uključuju i promjene na mrežnici, a ponekad su, ali ne i uvijek, bile praćene promjenama pigmentacije kože, usana ili noktiju (vidjeti sljedeći odlomak i dio 4.8). Reverzibilnost pigmentacije mrežnice nakon prekida liječenja retigabinom prijavljena je u nekih ispitanika. Trenutno nije poznata dugoročna prognoza ovakvih nalaza, ali su neke od prijava bile povezane s oštećenjem vida.

Dodatno je, također identificiran različit oblik makularne abnormalnosti sa značajkama viteliformne makulopatije (vidjeti dio 4.8), najčešće dijagnosticiran optički koherentnom tomografijom (od engl. *Optical coherence tomography (OCT)*). Stupanj progresije viteliformne makulopatije i njen utjecaj na funkciju mrežnice, makule i na vid nije jasan. Prijavljeni su poremećaji vida (suženje vidnog polja, gubitak centralne osjetljivosti i smanjena oštrina vida).

Svim bolesnicima potrebno je provesti sveobuhvatan oftalmološki pregled na početku liječenja i zatim barem svakih šest mjeseci, koji mora uključivati ispitivanje vidne oštine, pregled slit lampom, fotografiju fundusa s dilatacijom i optički koherentnu tomografiju (OCT). Ako se zamijete promjene u pigmentaciji mrežnice, viteliformna makulopatija ili promjene vida, liječenje lijekom Trobalt treba nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene potencijalnih rizika u odnosu na korist. Ako se uzimanje lijeka nastavi, bolesnika treba pažljivo pratiti.

Poremećaji kože

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s retigabinom prijavljene su promjene pigmentacije (diskoloracija) kože, usana ili noktiju, ponekad, ali ne i uvijek, praćene pigmentnim promjenama u tkivima oka, (vidjeti prethodni odlomak i dio 4.8). U bolesnika koji razviju navedene promjene, liječenje lijekom Trobalt treba se nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene omjera rizika i koristi njegove primjene.

Retencija urina

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježena je retencija urina, dizurija i odgoda početka mokrenja, općenito unutar prvih 8 tjedana liječenja (vidjeti dio 4.8). U bolesnika kod kojih postoji rizik za razvoj retencije urina, Trobalt se mora uzimati uz mjere opreza te se preporučuje upozoriti bolesnike na mogući rizik od ovih učinaka.

QT interval

Ispitivanje srčane provodljivosti u zdravih ispitanika pokazalo je da retigabin titriran na dozu od 1200 mg/dan produljuje QT interval. Unutar tri sata od doziranja zabilježen je srednji porast individualnih korigiranih QT intervala (engl. *Individual Corrected QT Interval - QTcI*) do 6,7 ms (gornja granica od 95% CI u jednom smjeru 12,6 ms). Potreban je oprez kod propisivanja lijeka Trobalt s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, kao i u bolesnika kod kojih je utvrđen produljeni QT interval, bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, ventrikularnom hipertrofijom, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom, kao i kod uvođenja liječenja bolesnicima u dobi od 65 godina ili starijih.

Prije započinjanja terapije lijekom Trobalt, kod navedenih bolesnika preporučuje se snimiti elektrokardiogram (EKG), a u onih s početnim korigiranim QT intervalom >440 ms treba snimiti EKG i nakon postizanja doze održavanja.

Psihijatrijski poremećaji

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježeni su smeteno stanje, psihotični poremećaji i halucinacije (vidjeti dio 4.8). Takvi učinci općenito su zamijećeni tijekom prvih 8 tjedana liječenja i često su doveli do ukidanja liječenja kod bolesnika koji su imali navedene smetnje. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućem riziku od ovih učinaka.

Rizik od samoubojstva

Suicidalne ideje i ponašanje zabilježeni su kod bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Metaanalize randomiziranih ispitivanja antiepileptika kontroliranih placebo također su pokazale malo povišeni rizik od suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam djelovanja ovog rizika nije poznat te raspoloživi podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za retigabin.

Stoga treba pratiti znakove suicidalnih misli i ponašanja u bolesnika i razmotriti odgovarajuću terapiju. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako se pojave znakovi suicidalnih misli ili ponašanja.

Starije osobe (65 godina i starije)

Stariji bolesnici mogu imati povišeni rizik za poremećaje u središnjem živčanom sustavu, retenciju urina i fibrilaciju atrijske. U toj populaciji Trobalt se mora oprezno koristiti te se preporučuje smanjenje početne doze kao i doze održavanja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Napadaji zbog prekida liječenja

Trobalt se mora ukidati postupno kako bi se mogućnost ponovljenih napadaja svela na najmanju moguću mjeru. Preporučuje se smanjivati dozu lijeka Trobalt tijekom razdoblja od najmanje 3 tjedna, osim u slučaju kada je nagli prekid nužan zbog sigurnosnih razloga (vidjeti dio 4.2).

Laboratorijske pretrage

Pokazano je da retigabin može interferirati s kliničkim laboratorijskim nalazom bilirubina u serumu i urinu što može rezultirati lažno povišenim nalazima.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi klinički interakcija

Ispitivanja interakcija s drugim lijekovima provedena su samo na odraslim osobama.

Drugi antiepileptici

Podaci *in vitro* ukazivali su na niski potencijal za interakciju s drugim antiepileptičkim lijekovima (vidjeti dio 5.2). Potencijal interakcije lijekova procjenjivan je stoga temeljem skupne analize više kliničkih ispitivanja, i iako se ne smatraju jednako robusni kao ciljano kliničko ispitivanje interakcija, rezultati potvrđuju *in vivo* podatke.

Temeljem tih skupnih podataka, retigabin nije imao klinički značajne učinke na plazmu s koncentracijama sljedećih antiepileptika:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, pregabalin, topiramat, valproat, zonisamid.

Nadalje, temeljem skupnih podataka, nije bilo klinički značajnih djelovanja sljedećih antiepileptika na farmakokinetiku retigabina:

- lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramat, valproat.

Ta analiza pokazala je i da nema klinički značajnog učinka induktora (fenitoin, karbamazepin i fenobarbital) na klirens retigabina.

Međutim, podaci stanja dinamičke ravnoteže od ograničenog broja bolesnika iz manjih ispitivanja faze II ukazuju da:

- fenitoin može smanjiti sistemsku izloženost retigabinu za 35%
- karbamazepin može smanjiti sistemsku izloženost retigabinu za 33%

Interakcije s digoksinom

Podaci dobiveni iz *in vitro* ispitivanja pokazali su da N-acetil metabolit retigabina (NAMR) inhibira prijenos digoksina posredovan P-glikoproteinom ovisno o koncentraciji.

Na temelju ispitivanja na zdravim dobrovoljcima, primjena terapijskih doza retigabina (600 – 1200 mg/dan) rezultirala je manjim porastom (8-18%) AUC digoksina nakon jednokratne peroralne doze digoksina. Porast nije bio ovisan o dozi retigabina i ne smatra se klinički značajnim. Nije bilo značajne promjene C_{max} digoksina. Prilagodba doze digoksina nije potrebna.

Interakcija s anestheticima

Trobalt može produljiti trajanje anestezije inducirane nekim anestheticima (na primjer natrijev tiopental; vidjeti dio 5.1).

Interakcija s alkoholom

Istovremena primjena etanola (1,0 g/kg) i retigabina (200 mg) u zdravih dobrovoljaca rezultirala je povišenom stopom zamućenja vida. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućim utjecajima na vid ako uzimaju Trobalt salkoholom.

Oralni kontraceptivi

Pri dozama retigabina do 750 mg dnevno nije bilo klinički značajnog učinka retigabina na farmakokinetiku estrogenske (etinilestradiol) ili progesteronske (noretindron) komponente oralnih kontraceptiva. Nadalje, nije bilo klinički značajnog učinka niskodoznih kombiniranih oralnih kontraceptiva na farmakokinetiku retigabina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opći rizik povezan s antiepilepticima

Žene koje mogu imati djecu treba savjetovati specijalist. Kada žena planira trudnoću, potrebu za terapijom antiepilepticima treba revidirati. Treba izbjegavati nagle prekide antiepileptičke terapije kod žena s epilepsijom jer bi to moglo uzrokovati napadaje s ozbiljnim posljedicama za ženu i nerođeno dijete.

U usporedbi s očekivanom incidencijom u općoj populaciji od oko 3%, rizik od kongenitalnih malformacija djece se kod majki koje su liječene antiepilepticima povećava 2 ili 3 puta. Najučestalije zabilježene malformacije su rascjep usana, kardiovaskularne malformacije i poremećaji neuralne cijevi. Istovremeno liječenje s više antiepileptika povezuje se s većim rizikom kongenitalnih malformacija nego monoterapija te bi se stoga, kad god je to moguće, trebala koristiti monoterapija.

Rizici povezani s lijekom Trobalt

Nema dostatnih podataka o primjeni retigabina u trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod životinja su nedostatna budući da su razine koncentracija u plazmi u tim ispitivanjima bile manje od preporučenih doza kod ljudi (vidjeti dio 5.3). U razvojnom ispitivanju na štakorima u kojem su majke tijekom trudnoće tretirane retigabinom, u mladunaca je zabilježen zakašnjeni razvoj refleksnog odgovora na auditivni podražaj (vidjeti dio 5.3). Nije poznat klinički značaj tog nalaza.

Trobalt se ne preporučuje tijekom trudnoće, kao ni ženama u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepcijska sredstva.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se retigabin u ljudsko mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se retigabin i/ili njegovi metaboliti izlučuju putem mlijeka majke. Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije lijekom Trobalt treba donijeti uzimajući u obzir prednosti dojenja za dijete kao i prednosti terapije lijekom Trobalt za majku.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije bilo učinaka na plodnost povezanih s terapijom retigabinom. Međutim, razine koncentracije u plazmi u tim ispitivanjima bile su niže od onih koje nalazimo u ljudi pri preporučenim dozama (vidjeti dio 5.3).

Nije utvrđen učinak retigabina na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, osobito tijekom titracije (vidjeti dio 4.8), zabilježene su nuspojave poput omaglice, somnolencije, diplopije i zamućenja vida. Pri započinjanju terapije, kao i nakon svakog titracijskog koraka, preporučuje se obavijestiti bolesnike o tim rizicima te ih savjetovati da ne upravljaju vozilima i strojevima dok ne utvrde kako Trobalt djeluje na njih.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U skupnim podacima o sigurnosti iz tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana istraživanja, nuspojave su općenito bile blagog do umjerenog intenziteta, a najčešće su zabilježene tijekom prvih 8 tjedana terapije. Očigledna povezanost s dozom utvrđena je za omaglicu, pospanost, smeteno stanje, afaziju, abnormalnu koordinaciju, tremor, poremećaj ravnoteže, tegobe s pamćenjem, poremećaj hoda, zamućenje vida i konstipaciju.

Nuspojave koje su najčešće dovele do prestanka liječenja bile su omaglica, somnolencija, umor i konfuzno stanje.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće dogovorene vrijednosti su korištene za klasifikaciju učestalosti nuspojava:

Vrlo često:	$\geq 1/10$
Često:	$\geq 1/100$ do $<1/10$
Manje često:	$\geq 1/1000$ do $<1/100$
Rijetko:	$\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$
Vrlo rijetko:	$<1/10\ 000$.

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećanje tjelesne težine povećani apetit	
Psihijatrijski poremećaji		konfuzno stanje psihotični poremećaji halucinacije dezorijentiranost anksioznost	
Poremećaji živčanog sustava	omaglica somnolencija ¹	amnezija afazija poteškoće s koordinacijom vrtoglavica parestezija tremor poremećaj ravnoteže tegobe s pamćenjem disfazija dizartrija poremećaji pažnje poremećaji hoda mioklonus	hipokinezija
Poremećaji oka	pigmentne promjene (diskoloracija) u tkivima oka, uključujući mrežnicu, zamijećene su nakon nekoliko godina liječenja. Neke od navedenih prijava su bile povezane s poremećajima vida.	diplopija zamućenje vida stečena viteliformna makulopatija	
Poremećaji probavnog sustava		mučnina konstipacija dispepsija suha usta	disfagija
Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti jetrenih proba	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	plavo-siva diskoloracija noktiju, usana i/ili kože, zamijećena općenito uz više doze i nakon više godina liječenja		kožni osip hiperhidroza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		dizurija odgoda očetka mokrenja hematurija kromaturija	retencija urina nefrolitijaza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	astenija malaksalost periferni edem	

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s tegobama pražnjenja, uključujući retenciju urina, zabilježene su u 5% bolesnika koji su primali retigabin u skupnim podacima o sigurnosti (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije i nije primijećena očigledna povezanost s dozom.

U skupnim podacima bolesnika koji su primali retigabin, u njih 9% zabilježeno je konfuzno stanje, halucinacije u 2% bolesnika i psihotični poremećaji u 1% bolesnika (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije, a očigledna povezanost s dozom primijećena je samo za smeteno stanje.

Podaci o štetnim događajima prikupljeni u ispitanika iz kliničkih ispitivanja pokazali su da stopa događaja diskoloracije noktiju, usana, kože i/ili sluznice po bolesnik-godini izloženosti iznosi 3,6%. Kumulativna incidencija događaja nakon 1, 2, 3, 4 odnosno 5 godina izloženosti iznosi približno 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% odnosno 16,7%.

U približno 30-40% ispitanika iz kliničkih ispitivanja liječenih retigabinom koji su bili podvrgnuti kožnom i/ili oftalmološkom pregledu pronađena je diskoloracija noktiju, usana, kože i/ili sluznice ili pigmentacija oka koja nije zahvaćala mrežnicu, dok su u približno 15-30% ispitanika iz kliničkih ispitivanja liječenih retigabinom i podvrgnutih oftalmološkom pregledu pronađeni znakovi pigmentacije mrežnice. Dodatno su identificirani slučajevi stečene malunopatije viteliformnog tipa iz kliničkih ispitivanja i iz spontanijh prijava.

Podaci prikupljeni od starijih bolesnika upućuju da će oni vjerojatnije iskusiti neke poremećaje središnjeg živčanog sustava, uključujući pospanost, amnezijsku, poremećenu koordinaciju, vrtoglavicu, tremor, poremećaj ravnoteže, oslabljeno pamćenje i poremećaj hodanja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Postoje ograničena iskustva kod predoziranja retigabinom.

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježena su predoziranja retigabinom s više od 2500 mg/dan. Uz nuspojave zabilježene pri terapijskim dozama, simptomi predoziranja retigabinom dodatno uključuju agitaciju, agresivno ponašanje i razdražljivost. Sekvele nisu zabilježene.

U ispitivanju na dobrovoljcima, kod dva ispitanika javila se srčana aritmija (srčani arrest/asistola ili ventrikularna tahikardija) i to unutar 3 sata nakon primanja jednostruke doze retigabina od 900 mg. Aritmije su spontano prošle i oba dobrovoljca oporavila su se bez sekvela.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja preporučuje se primijeniti odgovarajuću suportivnu terapiju prema kliničkoj indikaciji, koja obuhvaća i monitoriranje elektrokardiograma (EKG-a). Daljnji postupci zbrinjavanja trebaju biti sukladno preporukama nacionalnog centra za otrovanja na mjestima gdje on postoji.

Pokazalo se da se hemodijalizom može smanjiti koncentracija retigabina i NAMR u plazmi za oko 50%.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX21.

Mehanizam djelovanja

Kalijevi kanali su jedni od naponom reguliranih ionskih kanala koje nalazimo u živčanim stanicama i predstavljaju važnu determinantu živčane aktivnosti. *In vitro* ispitivanja ukazuju da retigabin primarno djeluje otvaranjem neuronskih kalijevih kanala (KCNQ2 [Kv7.2] i KCNQ3 [Kv7.3]). To stabilizira potencijal membrane u mirovanju i regulira električnu podražljivost neurona ispod praga podražaja sprječavajući stoga početak epileptiformnih izbijanja akcijskih potencijala. Mutacije KCNQ kanala nalazimo u nekoliko nasljednih poremećaja u ljudi, uključujući epilepsiju (KCNQ2 i 3). Mehanizam djelovanja retigabina na kalijeve kanale je dobro opisan, međutim druge mehanizme putem kojih retigabin može imati antiepileptogene učinke tek treba u potpunosti razjasniti.

U raznim modelima za ispitivanje napadaja, retigabin je povisio prag za induciranje napadaja maksimalnim elektrošokom, pentilentetrazolom, pikrotoksinom i N-metil-D-spartatom (NMDA). Retigabin je pokazao i inhibitorna svojstva u više „kindling modela“, primjerice u stanju potpuno razvijenih ponavljanih spontanih napadaja i u nekim slučajevima tijekom razvoja ponavljanih napadaja. Uz to, retigabin je bio djelotvoran u sprječavanju napadaja tijekom epileptičkih statusa u glodavaca s kobaltom induciranim epileptogenim lezijama i u inhibiranju toničkih ekstenzornih napadaja u genetski podložnih miševa. Relevantnost ovih modela za epilepsiju u ljudi, međutim, nije poznata.

Farmakodinamički učinci

Kod štakora, retigabin je produljio vrijeme spavanja koje je bilo inducirano natrijevim tiopentalom s oko 4 minute na 53 minute, a vrijeme spavanja koje je bilo inducirano s propofolom s oko 8 minuta na 12 minuta. Nije bilo učinka na vrijeme spavanja koje je bilo inducirano halotanom ili natrijevim metoheksitalom. Retigabin može produljiti vrijeme trajanja anestezije koja je inducirana nekim anestetima (primjerice natrijevim tiopentalom).

Klinička djelotvornost dodatne terapije retigabinom kod parcijalnih napadaja

Kako bi se procijenila djelotvornost retigabina kao dodatne terapije kod parcijalnih napadaja s ili bez sekundarne generalizacije provedena su tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja kontrolirana placebom na ukupno 1239 odrasla bolesnika. Svi bolesnici koji su uključeni u ispitivanja morali su imati napadaje koji nisu bili pod adekvatnom kontrolom s istovremenom primjenom jednog do tri antiepileptika, a više od 75% svih bolesnika uzimalo je istovremeno dva ili više antiepileptička lijeka. U svim ispitivanjima, bolesnici su imali srednje trajanje epilepsije od 22 godine, a medijan učestalosti napadaja bio je u rasponu od 8 do 12 tijekom 28 dana. Bolesnici su bili randomizirani za primanje placeba ili retigabina u dozama od 600, 900 ili 1200 mg/dan (vidjeti Tablicu 1). Tijekom početnog razdoblja u trajanju od 8 tjedana, bolesnici su morali imati 4 ili više parcijalnih napadaja tijekom 28 dana. Bolesnici nisu mogli biti bez napadaja tijekom razdoblja od 21 i više dana. Razdoblje faze održavanja trajalo je 8 ili 12 tjedana.

Primarne mjere ishoda za procjenu djelotvornosti bile su:

- postotak promjene ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana od početnog razdoblja do dvostruko-slijepe faze (kombinirane faze titracije i održavanja) u sva tri ispitivanja
- stopa bolesnika s odgovorom (definirano kao postotak bolesnika u kojih je došlo do $\geq 50\%$ smanjenja ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana) od početnog razdoblja do faze održavanja (samo u ispitivanjima 301 i 302).

Retigabin se pokazao učinkovitim kao dodatna terapija odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima u tri klinička ispitivanja (Tablica 1). Retigabin je bio statistički značajno superiorniji od placeba za doze od 600 mg/dan (jedno ispitivanje), 900 mg/dan (dva ispitivanja) i 1200 mg/dan (dva ispitivanja).

Ispitivanja nisu bila osmišljena za procjenu određenih kombinacija antiepileptika. Posljedično tomu, djelotvornost i sigurnost retigabina kod istovremenog uzimanja s antiepilepticima koji se rjeđe koriste kao osnovna terapija, uključujući levetiracetam, u kliničkim ispitivanjima nije sa sigurnošću dokazana.

Tablica 1. Sažetak postotka promjene ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana i stope bolesnika s odgovorom

Ispitivanje (n=populacija u dvostruko-slijepoj fazi; n=populacija u fazi održavanja)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dan	900 mg/dan	1200 mg/dan
Ispitivanje 205 (n=396; n=303)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Stopa bolesnika s odgovorom (sekundarna mjera ishoda)	26%	28%	41%	41%
Ispitivanje 301 (n=305; n=256)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-18%	~	~	-44%*
Stopa bolesnika s odgovorom	23%	~	~	56%
Ispitivanje 302 (n=538; n=471)				
Ukupna učestalost parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-16%	-28%*	-40%*	~
Stopa odgovora	19%	39%*	47%*	~

* Statistički značajno, $p \leq 0,05$

~ Doza se nije ispitivala

U otvorenim ispitivanjima koja su se provela u nastavku tri placebo kontrolirana ispitivanja zadržana je perzistentnost djelotvornosti tijekom evaluacijskog razdoblja od barem 12 mjeseci (365 bolesnika).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u pedijatrijskih bolesnika od 0 do 2 godine s Lennox Gastaut sindromom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u pedijatrijskih bolesnika starosti od 2 do 18 godina s Lennox Gastaut sindromom te u pedijatrijskih bolesnika od 0 do 18 godina s parcijalnim napadajima (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jedne i nakon više peroralnih doza retigabin se brzo apsorbira s medijanom vrijednosti $t_{\max}$ općenito između 0,5 i 2 sata. Apsolutna peroralna bioraspodjeljivost retigabina prema intravenskoj dozi je oko 60%.

Primjena retigabina uz obrok s velikom količinom masti nije rezultirala promjenama ukupne apsorpcije retigabina, ali je hrana umanjila varijabilnost C_{max} (23%) u usporedbi s ispitanicima natašte (41%), i dovela do povećanja C_{max} (38%). Ne očekuje se da bi učinak hrane na C_{max} u uobičajenim kliničkim uvjetima bio klinički značajan. Trobalt se stoga može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Retigabin je približno 80% vezan na proteine plazme u koncentracijskom rasponu od 0,1 do 2 µg/ml. Nakon intravenskog doziranja volumen distribucije retigabina u stanju dinamičke ravnoteže je 2 do 3 l/kg.

Biotransformacija

Retigabin se u ljudi ekstenzivno metabolizira. Značajan dio doze retigabina pretvara se u neaktivne N-glukuronide. Retigabin se metabolizira i u N-acetil metabolit (NAMR) koji se također kasnije glukuronidira. NAMR ima antiepileptičko djelovanje, ali je u životinjskim modelima napadaja manje potentan od retigabina.

Nema dokaza o oksidativnom metabolizmu putem citokrom P450 enzima u jetri ni za retigabin niti za NAMR. Stoga nije vjerojatno da bi istovremena primjena s inhibitorima ili induktorima enzima citokrom P450 utjecala na farmakokinetiku retigabina ili NAMR-a.

Ispitivanja *in vitro* u kojima su se koristili ljudski mikrosomi jetre pokazala su mali ili nikakav potencijal retigabina za inhibiranje glavnih citokrom P450 izoenzima (uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5). Uz to, retigabin i NAMR u ljudskim primarnim hepatocitima nisu inducirali CYP1A2 ili CYP3A4/5. Stoga nije vjerojatno da bi retigabin imao utjecaja na farmakokinetiku supstrata glavnih citokrom P450 izoenzima putem inhibicijskih ili induksijskih mehanizama.

Eliminacija

Eliminacija retigabina vrši se kombinacijom jetrenog metabolizma i bubrežnog izlučivanja. Ukupno oko 84% doze pronalazimo u urinu, uključujući N-acetil metabolit (18%), N-glukuronide izvorne djelatne tvari i N-acetil metabolita (24%), ili izvornu djelatnu tvar (36%). Samo 14% retigabina izlučuje se fecesom. Poluživot retigabina u plazmi je oko 6 do 10 sati. Ukupan klirens retigabina iz plazme nakon intravenoznog doiranja je tipično 0,4 do 0,6 l/h/kg.

Linearnost

Farmakokinetika retigabina je u principu linearna za jednostruke doze od 25 do 600 mg u zdravih dobrovoljaca te do 1200 mg na dan u bolesnika s epilepsijom bez neočekivanog nakupljanja nakon opetovane primjene.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje bubrega

U ispitivanju jednokratne doze, AUC retigabina je bio povišen za oko 30% u dobrovoljaca s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 50 do 80 ml/min), te za oko 100% u dobrovoljaca s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega, ali nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanju jednokratne doze na zdravim dobrovoljcima i ispitanicima u završnom stadiju bolesti bubrega, AUC retigabina bio je povišen za gotovo 100% u ispitanika u završnom stadiju bolesti bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce.

U drugom ispitivanju jednokratne doze u ispitanika u završnom stadiju bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi (n=8), početak dijalize oko 4 sata nakon primjene jedne doze retigabina (100 mg), rezultirao je medijanom smanjenja plazmatske koncentracije retigabina od 52%, od početka pa do kraja dijalize. Postotak smanjenja koncentracije lijeka u plazmi tijekom dijalize je bio u rasponu od 34% do 60% osim u jednog ispitanika u kojeg je zabilježena redukcija od 17%.

Oštećenje jetre

U ispitivanju jednokratne doze na dobrovoljcima s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5 do 6) nisu uočene klinički značajne promjene AUC-a retigabina. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, AUC retigabina je bio povišen za oko 50% u dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 7 do 9) te za oko 100% u dobrovoljaca s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova >9). Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Tjelesna težina

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi klirens retigabina povisivao se s povećanjem površine tijela. Međutim, ne smatra se da taj porast ima kliničko značenje, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doza prema tjelesnoj težini nisu potrebne.

Starije osobe (65 godina i starije)

U ispitivanju jednokratne doze retigabin se u starijih zdravih dobrovoljaca (od 66 do 82 godine), u usporedbi sa zdravim mlađim dobrovoljcima, izlučivao sporije što je rezultiralo višim AUC-om (oko 40 do 50%) i dužim terminalnim poluživotom (30%) (vidjeti dio 4.2).

Spol

U ispitivanju jednokratne doze rezultati su pokazali da je u mlađih odraslih dobrovoljaca vrijednost C_{max} retigabina bila oko 65% viša kod žena nego kod muškaraca, a u starijih dobrovoljaca (starosti od 66 do 82 godine) vrijednost C_{max} retigabina bila je oko 75% viša kod žena nego kod muškaraca. Kada se vrijednost C_{max} normalizirala prema tjelesnoj težini, vrijednosti su bile oko 30% više kod mlađih žena nego kod mlađih muškaraca te 40% više kod starijih žena nego kod starijih muškaraca. Međutim, prema spolu nije postojala očita razlika klirensa normaliziranog po tjelesnoj težini, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doze prema spolu nisu potrebne.

Rasa

Post-hoc analiza više ispitivanja provedenih na zdravim dobrovoljcima pokazala je smanjenje od 20% klirensa retigabina kod zdravih dobrovoljaca crne rase prema vrijednostima zabilježenim kod dobrovoljaca bijele rase. Međutim, taj se učinak ne smatra klinički značajnim te se stoga ne preporučuje prilagodba doze lijeka Trobalt.

Pedijatrijska populacija

Nije se ispitivala farmakokinetika retigabina u djece mlađe od 12 godina.

U otvorenom ispitivanju farmakokinetike višestrukih doza, sigurnosti i podnošljivosti, u pet ispitanika u dobi od 12 godina do manje od 18 godina s parcijalnim napadajima, utvrđeno je da je farmakokinetika retigabina u adolescenata bila u skladu s farmakokinetikom retigabina u odraslih. Međutim, djelotvornost i sigurnost retigabina nije bila utvrđena u adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Najviše doze u ispitivanjima toksičnosti ponavljajućih doza bile su ograničene prekomjernim farmakološkim učincima retigabina (uključujući ataksiju, hipokineziju i tremor). Izloženost životinja u ispitivanjima pri razinama bez zabilježenih učinaka je općenito bila niža od one koja se postiže kod ljudi pri preporučenim kliničkim dozama.

U ispitivanjima na psima zabilježena je distenzija žučnog mjehura, ali bez dokaza kolestaze ili drugih znakova disfunkcije, a volumen izlučivane žuči ostao je nepromijenjen. Distenzija žučnog mjehura u pasa rezultirala je fokalnom kompresijom na jetru. Klinički nisu pronađeni znaci disfunkcije žučnog mjehura.

Neklinički podaci temeljeni na ispitivanjima genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala nisu pokazali posebne opasnosti za ljude.

Reproduktivna toksikologija

Retigabin nije imao učinka na plodnost ili opću reproduktivnu funkciju.

U štakora retigabin i/ili njegovi metaboliti prelaze placentu rezultirajući sličnim tkivnim koncentracijama u tijelima majki i fetusa.

Dokazi o teratogenosti nisu utvrđeni nakon primjene retigabina kod skotnih životinja tijekom razdoblja organogeneze. U ispitivanjima peri- i postnatalnog razvoja na štakorima, retigabin se povezuje s povišenom perinatalnom smrtnošću nakon primjene tijekom skotnosti. Uz to, usporen je razvoj uplašenog odgovora na auditivni podražaj. Opisani nalazi zamijećeni su pri dozama izloženosti koje su bile niže od onih koje su klinički preporučene, a pratili su ih i toksični učinci na majku (uključujući ataksiju, hipokineziju, tremor i smanjenje dobivanja na težini). Toksična djelovanja na majku su omela ispitivanja viših doza u skotnih životinja te stoga i zaključivanje o sigurnosnim granicama za terapiju u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
hipromeloza
magnezijev stearat
mikrokristalična celuloza.

Film ovojnica

Tablete od 300 mg:
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
indigo carmine aluminium lake (E132)
željezov oksid, žuti (E172)
sojin lecitin
ksantanska guma

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete od 300 mg:

Neprozirni blisteri od PVC-PVDC-aluminijske folije. Pakiranje sadrži 84 filmom obložene tableta, a višestruko pakiranje 168 (2 x 84) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. ožujka 2011.
Datum posljednje obnove: 14. siječnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 400 mg retigabina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ljubičaste, duguljaste, filmom obložene tablete dimenzija 8,1 mm x 18 mm, s oznakom "RTG-400" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Trobalt je indiciran kao dodatna terapija parcijalnih napadaja rezistentnih na lijekove sa ili bez sekundarne generalizacije bolesnika s epilepsijom, u dobi od 18 godina ili starijih, kada su se ostale odgovarajuće kombinacije s drugim lijekovima pokazale neadekvatne ili se nisu podnosile.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako bi se postigao optimalan odnos djelotvornosti i podnošljivosti, Trobalt se mora titrirati prema individualnom terapijskom odgovoru bolesnika.

Najviša ukupna dnevna početna doza je 300 mg (100 mg tri puta na dan). Nakon toga, ukupna dnevna doza povisuje se svakog tjedna za maksimalno 150 mg, prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika. Očekuje se da će djelotvorna doza održavanja biti između 600 mg/dan i 1200 mg/dan.

Najviša ukupna doza održavanja je 1200 mg/dan. Sigurnost i djelotvornost doza viših od 1200 mg/dan nije utvrđena.

Ako bolesnici propuste uzeti jednu ili više doza, preporučuje se da zadnju propuštenu dozu uzmu čim se sjetu da su je propustili.

Nakon uzimanja te propuštene doze treba proći barem tri sata prije uzimanja sljedeće doze, nakon čega treba nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Ukidanje terapije lijekom Trobalt mora se učiniti postupnim smanjivanjem doze u razdoblju od najmanje 3 tjedna (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe (65 godina i starije)

Postoje samo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti retigabina u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Kod starijih bolesnika preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg/dan, te se tijekom titracijskog razdoblja prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti bolesnika treba povišiti svakog tjedna za najviše 150 mg. Ne preporučuju se doze veće od 900 mg/dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Retigabin i njegovi metaboliti prvenstveno se eliminiraju putem bubrega.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim oštećenjima bubrega (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze i doze održavanja lijeka Trobalt za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povišiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Bolesnici u završnom stadiju bolesti bubrega na hemodijalizi moraju na dan dijalize uzeti sve tri dnevne doze prema uobičajenom rasporedu. Osim toga, preporučuje se uzimanje jedne dopunske doze neposredno nakon hemodijalize. Ako pri kraju dijalize dođe do napućaja, može se razmotriti primjena još jedne dopunske doze na početku sljedećih dijaliza.

Oštećenje jetre

Nije potrebno smanjivanje doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5-6; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova ≥ 7 ; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg, te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povišiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost retigabina u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene (vidjeti dio 5.2). Trenutno raspoloživi farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2, međutim ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Način primjene

Trobalt se se uzima kroz usta. Tablete se moraju uzimati svakog dana, podijeljene u tri doze. Tablete se trebaju progutati cijele, a ne smiju se žvakati, mrviti ili lomiti u dijelove.

Trobalt se može uzeti s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji oka

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s retigabinom prijavljene su promjene pigmentacije u tkivima oka (diskoloracija) koje uključuju i promjene na mrežnici, a ponekad su, ali ne i uvijek, bile praćene promjenama pigmentacije kože, usana ili noktiju (vidjeti sljedeći odlomak i dio 4.8). Reverzibilnost pigmentacije mrežnice nakon prekida liječenja retigabinom prijavljena je u nekih ispitanika. Trenutno nije poznata dugoročna prognoza ovakvih nalaza, ali su neke od prijava bile povezane s oštećenjem vida.

Dodatno je, također identificiran različit oblik makularne abnormalnosti sa značajkama viteliformne makulopatije (vidjeti dio 4.8), najčešće dijagnosticiran optički koherentnom tomografijom (od engl. *Optical coherence tomography (OCT)*). Stupanj progresije viteliformne makulopatije i njen utjecaj na funkciju mrežnice, makule i na vid nije jasan. Prijavljeni su poremećaji vida (suženje vidnog polja, gubitak centralne osjetljivosti i smanjena oštrina vida).

Svim bolesnicima potrebno je provesti sveobuhvatan oftalmološki pregled na početku liječenja i zatim barem svakih šest mjeseci, koji mora uključivati ispitivanje vidne oštrine, pregled slit lampom, fotografiju fundusa s dilatacijom i optički koherentnu tomografiju (OCT) makule. Ako se zamijete promjene u pigmentaciji mrežnice, viteliformna makulopatija ili promjene vida, liječenje lijekom Trobalt treba nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene potencijalnih rizika u odnosu na korist. Ako se uzimanje lijeka nastavi, bolesnika treba pažljivo pratiti.

Poremećaji kože

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s retigabinom prijavljene su promjene pigmentacije (diskoloracija) kože, usana ili noktiju, ponekad, ali ne i uvijek, praćene pigmentnim promjenama u tkivima oka, (vidjeti prethodni odlomak i dio 4.8). U bolesnika koji razviju navedene promjene, liječenje lijekom Trobalt treba se nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene omjera rizika i koristi njegove primjene.

Retencija urina

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježena je retencija urina, dizurija i odgoda početka mokrenja, općenito unutar prvih 8 tjedana liječenja (vidjeti dio 4.8). U bolesnika kod kojih postoji rizik za razvoj retencije urina, Trobalt se mora uzimati uz mjere opreza te se preporučuje upozoriti bolesnike na mogući rizik od ovih učinaka.

QT interval

Ispitivanje srčane provodljivosti u zdravih ispitanika pokazalo je da retigabin titriran na dozu od 1200 mg/dan produljuje QT interval. Unutar tri sata od doziranja zabilježen je srednji porast individualnih korigiranih QT intervala (engl. *Individual Corrected QT Interval - QTcI*) do 6,7 ms (gornja granica od 95% CI u jednom smjeru 12,6 ms). Potreban je oprez kod propisivanja lijeka Trobalt s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, kao i u bolesnika kod kojih je utvrđen produljeni QT interval, bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, ventrikularnom hipertrofijom, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom, kao i kod uvođenja liječenja bolesnicima u dobi od 65 godina ili starijih.

Prije započinjanja terapije lijekom Trobalt, kod navedenih bolesnika preporučuje se snimiti elektrokardiogram (EKG), a u onih s početnim korigiranim QT intervalom >440 ms treba snimiti EKG i nakon postizanja doze održavanja.

Psihijatrijski poremećaji

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježeni su smeteno stanje, psihotični poremećaji i halucinacije (vidjeti dio 4.8). Takvi učinci općenito su zamijećeni tijekom prvih 8 tjedana

liječenja i često su doveli do ukidanja liječenja kod bolesnika koji su imali navedene smetnje. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućem riziku od ovih učinaka.

Rizik od samoubojstva

Suicidalne ideje i ponašanje zabilježeni su kod bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Metaanalize randomiziranih ispitivanja antiepileptika kontroliranih placebom također su pokazale malo povišeni rizik od suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam djelovanja ovog rizika nije poznat te raspoloživi podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za retigabin.

Stoga treba pratiti znakove suicidalnih misli i ponašanja u bolesnika i razmotriti odgovarajuću terapiju. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako se pojave znakovi suicidalnih misli ili ponašanja.

Starije osobe (65 godina i starije)

Stariji bolesnici mogu imati povišeni rizik za poremećaje u središnjem živčanom sustavu, retenciju urina i fibrilaciju atrijsa. U toj populaciji Trobalt se mora oprezno koristiti te se preporučuje smanjenje početne doze kao i doze održavanja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Napadaji zbog prekida liječenja

Trobalt se mora ukidati postupno kako bi se mogućnost ponovljenih napadaja svela na najmanju moguću mjeru. Preporučuje se smanjivati dozu lijeka Trobalt tijekom razdoblja od najmanje 3 tjedna, osim u slučaju kada je nagli prekid nužan zbog sigurnosnih razloga (vidjeti dio 4.2).

Laboratorijske pretrage

Pokazano je da retigabin može interferirati s kliničkim laboratorijskim nalazom bilirubina u serumu i urinu što može rezultirati lažno povišenim nalazima.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija s drugim lijekovima provedena su samo na odraslim osobama.

Drugi antiepileptici

Podaci *in vitro* ukazivali su na niski potencijal za interakciju s drugim antiepileptičkim lijekovima (vidjeti dio 5.2). Potencijal interakcije lijekova procjenjivan je stoga temeljem skupne analize više kliničkih ispitivanja, iako se ne smatraju jednako robusni kao ciljano kliničko ispitivanje interakcija, rezultati potvrđuju *in vitro* podatke.

Temeljem tih skupnih podataka, retigabin nije imao klinički značajne učinke na plazmu s koncentracijama sljedećih antiepileptika:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, pregabalin, topiramat, valproat, zonisamid.

Nadalje, temeljem skupnih podataka, nije bilo klinički značajnih djelovanja sljedećih antiepileptika na farmakokinetiku retigabina:

- lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramat, valproat.

Ta analiza pokazala je i da nema klinički značajnog učinka induktora (fenitoin, karbamazepin i fenobarbital) na klirens retigabina.

Međutim, podaci stanja dinamičke ravnoteže od ograničenog broja bolesnika iz manjih ispitivanja faze II ukazuju da:

- fenitoin može smanjiti sistemsku izloženost retigabinu za 35%
- karbamazepin može smanjiti sistemsku izloženost retigabinu za 33%

Interakcije s digoksinom

Podaci dobiveni iz *in vitro* ispitivanja pokazali su da N-acetil metabolit retigabina (NAMR) inhibira prijenos digoksina posredovan P-glikoproteinom ovisno o koncentraciji.

Na temelju ispitivanja na zdravim dobrovoljcima, primjena terapijskih doza retigabina (600 – 1200 mg/dan) rezultirala je manjim porastom (8-18%) AUC digoksina nakon jednokratne peroralne doze digoksina. Porast nije bio ovisan o dozi retigabina i ne smatra se klinički značajnim. Nije bilo značajne promjene C_{max} digoksina. Prilagodba doze digoksina nije potrebna.

Interakcija s anestheticima

Trobalt može produljiti trajanje anestezije inducirane nekim anestheticima (na primjer natrijev tiopental; vidjeti dio 5.1).

Interakcija s alkoholom

Istovremena primjena etanola (1,0 g/kg) i retigabina (200 mg) u zdravim dobrovoljacima rezultirala je povišenom stopom zamućenja vida. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućim utjecajima na vid ako uzimaju Trobalt s alkoholom.

Oralni kontraceptivi

Pri dozama retigabina do 750 mg dnevno nije bilo klinički značajnog učinka retigabina na farmakokinetiku estrogenske (etinilestradiol) ili progesteronske (noretindron) komponente oralnih kontraceptiva. Nadalje, nije bilo klinički značajnog učinka niskodoznih kombiniranih oralnih kontraceptiva na farmakokinetiku retigabina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opći rizik povezan s antiepilepticima

Žene koje mogu imati djecu treba savjetovati specijalist. Kada žena planira trudnoću, potrebu za terapijom antiepilepticima treba revidirati. Treba izbjegavati nagle prekide antiepileptičke terapije kod žena s epilepsijom, jer bi to moglo uzrokovati napadaje s ozbiljnim posljedicama za ženu i nerođeno dijete.

U usporedbi s očekivanom incidencijom u općoj populaciji od oko 3%, rizik od kongenitalnih malformacija djece se kod majki koje su liječene antiepilepticima povećava 2 ili 3 puta. Najučestalije zabilježene malformacije su rascjep usana, kardiovaskularne malformacije i poremećaji neuralne cijevi. Istovremeno liječenje s više antiepileptika povezuje se s većim rizikom kongenitalnih malformacija nego monoterapija te bi se stoga, kad god je to moguće, trebala koristiti monoterapija.

Rizici povezani s lijekom Trobalt

Nema dostatnih podataka o primjeni retigabina u trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksikosti kod životinja su nedostatna budući da su razine koncentracija u plazmi u tim ispitivanjima bile manje od preporučenih doza kod ljudi (vidjeti dio 5.3). U razvojnom ispitivanju na štakorima u kojem su majke tijekom trudnoće tretirane retigabinom, u mladunaca je zabilježen zakašnjeni razvoj refleksnog odgovora na auditivni podražaj (vidjeti dio 5.3). Nije poznat klinički značaj tog nalaza.

Trobalt se ne preporučuje tijekom trudnoće, kao ni ženama u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepcijska sredstva.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se retigabin u ljudsko mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se retagabin i/ili njegovi metaboliti izlučuju putem mlijeka majke. Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije lijekom Trobalt treba donijeti uzimajući u obzir prednosti dojenja za dijete kao i prednosti terapije lijekom Trobalt za majku.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije bilo učinaka na plodnost povezanih s terapijom retigabinom. Međutim, razine koncentracije u plazmi u tim ispitivanjima bile su niže od onih koje nalazimo u ljudi pri preporučenim dozama (vidjeti dio 5.3).

Nije utvrđen učinak retigabina na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, osobito tijekom titracije (vidjeti dio 4.8), zabilježene su nuspojave poput omaglice, somnolencije, diplopije i zamućenja vida. Pri započinjanju terapije, kao i nakon svakog titracijskog koraka, preporučuje se obavijestiti bolesnika o tim rizicima te ih savjetovati da ne upravljaju vozilima i strojevima dok ne utvrde kako Trobalt djeluje na njih.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U skupnim podacima o sigurnosti iz tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana istraživanja, nuspojave su općenito bile blagog do umjerenog intenziteta, a najčešće su zabilježene tijekom prvih 8 tjedana terapije. Očigledna povezanost s dozom utvrđena je za omaglicu, pospanost, smeteno stanje, afaziju, abnormalnu koordinaciju, tremor, poremećaj ravnoteže, tegobe s pamćenjem, poremećaj hoda, zamućenje vida i konstipaciju.

Nuspojave koje su najčešće dovelo do prestanka liječenja bile su omaglica, somnolencija, umor i konfuzno stanje.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće dogovorene vrijednosti su korištene za klasifikaciju učestalosti nuspojava:

Vrlo često:	$\geq 1/10$
Često:	$\geq 1/100$ do $<1/10$
Manje često:	$\geq 1/1000$ do $<1/100$
Rijetko:	$\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$
Vrlo rijetko:	$<1/10\ 000$.

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećanje tjelesne težine povećani apetit	
Psihijatrijski poremećaji		konfuzno stanje psihotični poremećaji halucinacije dezorijentiranost anksioznost	
Poremećaji živčanog sustava	omaglica somnolencija ¹	amnezija afazija aoteškoće s koordinacijom vrtoglavica parestezija tremor poremećaj ravnoteže tegobe s pamćenjem disfazija dizartrija poremećaji pažnje poremećaji hoda mioklonus	hipokinezija
Poremećaji oka	pigmentne promjene (diskoloracija) u tkivima oka, uključujući mrežnicu, zamijećene su nakon nekoliko godina liječenja. Neke od navedenih prijava su bile povezane s poremećajima vida.	diplopija zamućenje vida stečena viteliformna makulopatija	
Poremećaji probavnog sustava		mučnina konstipacija dispepsija suha usta	disfagija
Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti jetrenih proba	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	plavo-siva diskoloracija noktiju, usana i/ili kože, zamijećena općenito uz više doze i nakon više godina liječenja		kožni osip hiperhidroza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		dizurija odgoda početka mokrenju hematurija kromaturija	retencija urina nefrolitijaza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	astenija malaksalost periferni edem	

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s tegobama pražnjenja, uključujući retenciju urina, zabilježene su u 5% bolesnika koji su primali retigabin u skupnim podacima o sigurnosti (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije i nije primijećena očigledna povezanost s dozom.

U skupnim podacima bolesnika koji su primali retigabin, u njih 9% zabilježeno je konfuzno stanje, halucinacije u 2% bolesnika i psihotični poremećaji u 1% bolesnika (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije, a očigledna povezanost s dozom primijećena je samo za smeteno stanje.

Podaci o štetnim događajima prikupljeni u ispitanika iz kliničkih ispitivanja pokazali su da stopa događaja diskoloracije noktiju, usana, kože i/ili sluznice po bolesnik-godini izloženosti iznosi 3,6%. Kumulativna incidencija događaja nakon 1, 2, 3, 4 odnosno 5 godina izloženosti iznosi približno 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% odnosno 16,7%.

U približno 30-40% ispitanika iz kliničkih ispitivanja liječenih retigabinom koji su bili podvrgnuti kožnom i/ili oftalmološkom pregledu pronađena je diskoloracija noktiju, usana, kože i/ili sluznice ili pigmentacija oka koja nije zahvaćala mrežnicu, dok su u približno 15-30% ispitanika iz kliničkih ispitivanja liječenih retigabinom i podvrgnutih oftalmološkom pregledu pronađeni znakovi pigmentacije mrežnice. Dodatno su identificirani slučajevi stečene malukopatije viteliformnog tipa iz kliničkih ispitivanja i iz spontanijh prijava.

Podaci prikupljeni od starijih bolesnika upućuju da će oni vjerojatnije iskusiti neke poremećaje središnjeg živčanog sustava, uključujući pospanost, amnezijsku, poremećenu koordinaciju, vrtoglavicu, tremor, poremećaj ravnoteže, oslabljeno pamćenje i poremećaj hodanja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Postoje ograničena iskustva kod predoziranja retigabinom.

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježena su predoziranja retigabinom s više od 2500 mg/dan. Uz nuspojave zabilježene pri terapijskim dozama, simptomi predoziranja retigabinom dodatno uključuju agitaciju, agresivno ponašanje i razdražljivost. Sekvele nisu zabilježene.

U ispitivanju na dobrovoljcima, kod dva ispitanika javila se srčana aritmija (srčani arrest/asistola ili ventrikularna tahikardija) i to unutar 3 sata nakon primanja jednostruke doze retigabina od 900 mg. Aritmije su spontano prošle i oba dobrovoljca oporavila su se bez sekvela.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja preporučuje se primijeniti odgovarajuću suportivnu terapiju prema kliničkoj indikaciji, koja obuhvaća i monitoriranje elektrokardiograma (EKG-a). Daljnji postupci zbrinjavanja trebaju biti sukladno preporukama nacionalnog centra za otrovanja na mjestima gdje on postoji.

Pokazalo se da se hemodijalizom može smanjiti koncentracija retigabina i NAMR u plazmi za oko 50%.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX21.

Mehanizam djelovanja

Kalijevi kanali su jedni od naponom reguliranih ionskih kanala koje nalazimo u živčanim stanicama i predstavljaju važnu determinantu živčane aktivnosti. *In vitro* ispitivanja ukazuju da retigabin primarno djeluje otvaranjem neuronskih kalijevih kanala (KCNQ2 [Kv7.2] i KCNQ3 [Kv7.3]). To stabilizira potencijal membrane u mirovanju i regulira električnu podražljivost neurona ispod praga podražaja sprječavajući stoga početak epileptiformnih izbijanja akcijskih potencijala. Mutacije KCNQ kanala nalazimo u nekoliko nasljednih poremećaja u ljudi, uključujući epilepsiju (KCNQ2 i 3). Mehanizam djelovanja retigabina na kalijeve kanale je dobro opisan, međutim druge mehanizme putem kojih retigabin može imati antiepileptogene učinke tek treba u potpunosti razjasniti.

U raznim modelima za ispitivanje napadaja, retigabin je povisio prag za induciranje napadaja maksimalnim elektrošokom, pentilentetrazolom, pikrotoksinom i N-metil-D-spartatom (NMDA). Retigabin je pokazao i inhibitorna svojstva u više „kindling modela“, primjerice u stanju potpuno razvijenih ponavljanih spontanijih napadaja i u nekim slučajevima tijekom razvoja ponavljanih napadaja. Uz to, retigabin je bio djelotvoran u sprječavanju napadaja tijekom epileptičkih statusa u glodavaca s kobaltom induciranim epileptogenim lezijama i u inhibiranju toničkih ekstenzornih napadaja u genetski podložnih miševa. Relevantnost ovih nalaza za epilepsiju u ljudi, međutim, nije poznata.

Farmakodinamički učinci

Kod štakora, retigabin je produljio vrijeme spavanja koje je bilo inducirano natrijevim tiopentalom s oko 4 minute na 53 minute, a vrijeme spavanja koje je bilo inducirano s propofolom s oko 8 minuta na 12 minuta. Nije bilo učinka na vrijeme spavanja koje je bilo inducirano halotanom ili natrijevim metoheksitalom. Retigabin može produljiti vrijeme trajanja anestezije koja je inducirana nekim anestetima (primjerice natrijevim tiopentalom).

Klinička djelotvornost dodatne terapije retigabinom kod parcijalnih napadaja

Kako bi se procijenila djelotvornost retigabina kao dodatne terapije kod parcijalnih napadaja s ili bez sekundarne generalizacije, provedena su tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja kontrolirana placebom na ukupno 1239 odrasla bolesnika. Svi bolesnici koji su uključeni u ispitivanja morali su imati napadaje koji nisu bili pod adekvatnom kontrolom s istovremenom primjenom jednog do tri antiepileptika, a više od 75% svih bolesnika uzimalo je istovremeno dva ili više antiepileptička lijeka. U svim ispitivanjima, bolesnici su imali srednje trajanje epilepsije od 22 godine, a medijan učestalosti napadaja bio je u rasponu od 8 do 12 tijekom 28 dana. Bolesnici su bili randomizirani za primanje placebo ili retigabina u dozama od 600, 900 ili 1200 mg/dan (vidjeti Tablicu 1). Tijekom početnog razdoblja u trajanju od 8 tjedana, bolesnici su morali imati 4 ili više parcijalnih napadaja tijekom 28 dana. Bolesnici nisu mogli biti bez napadaja tijekom razdoblja od 21 i više dana. Razdoblje faze održavanja trajalo je 8 ili 12 tjedana.

Primarne mjere ishoda za procjenu djelotvornosti bile su:

- postotak promjene ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana od početnog razdoblja do dvostruko-slijepe faze (kombinirane faze titracije i održavanja) u sva tri ispitivanja
- stopa bolesnika s odgovorom (definirano kao postotak bolesnika u kojih je došlo do $\geq 50\%$ smanjenja ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana) od početnog razdoblja do faze održavanja (samo u ispitivanjima 301 i 302).

Retigabin se pokazao učinkovitim kao dodatna terapija odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima u tri klinička ispitivanja (Tablica 1). Retigabin je bio statistički značajno superiorniji od placeba za doze od 600 mg/dan (jedno ispitivanje), 900 mg/dan (dva ispitivanja) i 1200 mg/dan (dva ispitivanja).

Ispitivanja nisu bila osmišljena za procjenu određenih kombinacija antiepileptika. Posljedično tomu, djelotvornost i sigurnost retigabina kod istovremenog uzimanja s antiepilepticima koji se rjeđe koriste kao osnovna terapija, uključujući levetiracetam, u kliničkim ispitivanjima nije sa sigurnošću dokazana.

Tablica 1. Sažetak postotka promjene ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana i stope bolesnika s odgovorom

Ispitivanje (n=populacija u dvostruko-slijepoj fazi; n=populacija u fazi održavanja)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dan	900 mg/dan	1200 mg/dan
Ispitivanje 205 (n=396; n=303)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Stopa bolesnika s odgovorom (sekundarna mjera ishoda)	26%	28%	41%	41%
Ispitivanje 301 (n=305; n=256)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-18%	~	~	-44%*
Stopa bolesnika s odgovorom	23%	~	~	56%
Ispitivanje 302 (n=538; n=471)				
Ukupna učestalost parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-16%	-28%*	-40%*	~
Stopa odgovora	19%	39%*	47%*	~

* Statistički značajno, $p \leq 0,05$

~ Doza se nije ispitivala

U otvorenim ispitivanjima koja su se provela u nastavku tri placebo kontrolirana ispitivanja zadržana je perzistentnost djelotvornosti tijekom evaluacijskog razdoblja od barem 12 mjeseci (365 bolesnika).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u pedijatrijskih bolesnika od 0 do 2 godine s Lennox Gastaut sindromom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u pedijatrijskih bolesnika starosti od 2 do 18 godina s Lennox Gastaut sindromom te u pedijatrijskih bolesnika od 0 do 18 godina s parcijalnim napadajima (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jedne i nakon više peroralnih doza retigabin se brzo apsorbira s medijanom vrijednosti $t_{\max}$ općenito između 0,5 i 2 sata. Apsolutna peroralna bioraspoloživost retigabina prema intravenskoj dozi je oko 60%.

Primjena retigabina uz obrok s velikom količinom masti nije rezultirala promjenama ukupne apsorpcije retigabina, ali je hrana umanjila varijabilnost C_{max} (23%) u usporedbi s ispitanicima natašte (41%), i dovela do povećanja C_{max} (38%). Ne očekuje se da bi učinak hrane na C_{max} u uobičajenim kliničkim uvjetima bio klinički značajan. Trobalt se stoga može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Retigabin je približno 80% vezan na proteine plazme u koncentracijskom rasponu od 0,1 do 2 µg/ml. Nakon intravenskog doziranja volumen distribucije retigabina u stanju dinamičke ravnoteže je 2 do 3 l/kg.

Biotransformacija

Retigabin se u ljudi ekstenzivno metabolizira. Značajan dio doze retigabina pretvara se u neaktivne N-glukuronide. Retigabin se metabolizira i u N-acetil metabolit (NAMR) koji se također kasnije glukuronidira. NAMR ima antiepileptičko djelovanje, ali je u životinjskim modelima napadaja manje potentan od retigabina.

Nema dokaza o oksidativnom metabolizmu putem citokrom P450 enzima u jetri ni za retigabin niti za NAMR. Stoga nije vjerojatno da bi istovremena primjena s inhibitorima ili induktorima enzima citokrom P450 utjecala na farmakokinetiku retigabina ili NAMR-a.

Ispitivanja *in vitro* u kojima su se koristili ljudski mikrosomi jetre pokazala su mali ili nikakav potencijal retigabina za inhibiranje glavnih citokrom P450 izoenzima (uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5). Uz to, retigabin i NAMR u ljudskim primarnim hepatocitima nisu inducirali CYP1A2 ili CYP3A4/5. Stoga nije vjerojatno da bi retigabin imao utjecaja na farmakokinetiku supstrata glavnih citokrom P450 izoenzima putem inhibicijskih ili induksijskih mehanizama.

Eliminacija

Eliminacija retigabina vrši se kombinacijom jetrenog metabolizma i bubrežnog izlučivanja. Ukupno oko 84% doze pronalazimo u urinu, uključujući N-acetil metabolit (18%), N-glukuronide izvorne djelatne tvari i N-acetil metabolita (24%), ili izvornu djelatnu tvar (36%). Samo 14% retigabina izlučuje se fecesom. Poluživot retigabina u plazmi je oko 6 do 10 sati. Ukupan klirens retigabina iz plazme nakon intravenoznog doziranja je tipično 0,4 do 0,6 l/h/kg.

Linearnost

Farmakokinetika retigabina je u principu linearna za jednostruke doze od 25 do 600 mg u zdravih dobrovoljaca te do 1200 mg na dan u bolesnika s epilepsijom bez neočekivanog nakupljanja nakon opetovane primjene.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje bubrega

U ispitivanju jednokratne doze, AUC retigabina je bio povišen za oko 30% u dobrovoljaca s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 50 do 80 ml/min), te za oko 100% u dobrovoljaca s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega, ali nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanju jednokratne doze na zdravim dobrovoljcima i ispitanicima u završnom stadiju bolesti bubrega, AUC retigabina bio je povišen za gotovo 100% u ispitanika u završnom stadiju bolesti bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce.

U drugom ispitivanju jednokratne doze u ispitanika u završnom stadiju bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi (n=8), početak dijalize oko 4 sata nakon primjene jedne doze retigabina (100 mg), rezultirao je medijanom smanjenja plazmatske koncentracije retigabina od 52%, od početka pa do kraja dijalize. Postotak smanjenja koncentracije lijeka u plazmi tijekom dijalize je bio u rasponu od 34% do 60% osim u jednog ispitanika u kojeg je zabilježena redukcija od 17%.

Oštećenje jetre

U ispitivanju jednokratne doze na dobrovoljcima s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5 do 6) nisu uočene klinički značajne promjene AUC-a retigabina. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, AUC retigabina je bio povišen za oko 50% u dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 7 do 9) te za oko 100% u dobrovoljaca s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova >9). Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Tjelesna težina

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi klirens retigabina povisivao se s povećanjem površine tijela. Međutim, ne smatra se da taj porast ima kliničko značenje, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doza prema tjelesnoj težini nisu potrebne.

Starije osobe (65 godina i starije)

U ispitivanju jednokratne doze retigabin se u starijih zdravih dobrovoljaca (od 66 do 82 godine), u usporedbi sa zdravim mlađim dobrovoljcima, izlučivao sporije što je rezultiralo višim AUC-om (oko 40 do 50%) i dužim terminalnim poluvijekom (30%) (vidjeti dio 4.2).

Spol

U ispitivanju jednokratne doze rezultati su pokazali da je u mlađih odraslih dobrovoljaca vrijednost C_{max} retigabina bila oko 65% viša kod žena nego kod muškaraca, a u starijih dobrovoljaca (starosti od 66 do 82 godine) vrijednost C_{max} retigabina bila je oko 75% viša kod žena nego kod muškaraca. Kada se vrijednost C_{max} normalizirala prema tjelesnoj težini, vrijednosti su bile oko 30% više kod mlađih žena nego kod mlađih muškaraca te 40% više kod starijih žena nego kod starijih muškaraca. Međutim, prema spolu nije postojala očita razlika klirensa normaliziranog po tjelesnoj težini, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doze prema spolu nisu potrebne.

Rasa

Post-hoc analiza više ispitivanja provedenih na zdravim dobrovoljcima pokazala je smanjenje od 20% klirensa retigabina kod zdravih dobrovoljaca crne rase prema vrijednostima zabilježenim kod dobrovoljaca bijele rase. Međutim, taj se učinak ne smatra klinički značajnim te se stoga ne preporučuje prilagodba doze lijeka Trobalt.

Pedijatrijska populacija

Nije se ispitivala farmakokinetika retigabina u djece mlađe od 12 godina.

U otvorenom ispitivanju farmakokinetike višestrukih doza, sigurnosti i podnošljivosti, u pet ispitanika u dobi od 12 godina do manje od 18 godina s parcijalnim napadajima, utvrđeno je da je farmakokinetika retigabina u adolescenata bila u skladu s farmakokinetikom retigabina u odraslih. Međutim, djelotvornost i sigurnost retigabina nije bila utvrđena u adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Najviše doze u ispitivanjima toksičnosti ponavljajućih doza bile su ograničene prekomjernim farmakološkim učincima retigabina (uključujući ataksiju, hipokineziju i tremor). Izloženost životinja u ispitivanjima pri razinama bez zabilježenih učinaka je općenito bila niža od one koja se postiže kod ljudi pri preporučenim kliničkim dozama.

U ispitivanjima na psima zabilježena je distenzija žučnog mjehura, ali bez dokaza kolestaze ili drugih znakova disfunkcije, a volumen izlučivane žuči ostao je nepromijenjen. Distenzija žučnog mjehura u pasa rezultirala je fokalnom kompresijom na jetru. Klinički nisu pronađeni znaci disfunkcije žučnog mjehura.

Neklinički podaci temeljeni na ispitivanjima genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala nisu pokazali posebne opasnosti za ljude.

Reproduktivna toksikologija

Retigabin nije imao učinka na plodnost ili opću reproduktivnu funkciju.

U štakora retigabin i/ili njegovi metaboliti prelaze placentu rezultirajući sličnim tkivnim koncentracijama u tijelima majki i fetusa.

Dokazi o teratogenosti nisu utvrđeni nakon primjene retigabina kod skotnih životinja tijekom razdoblja organogeneze. U ispitivanjima peri- i postnatalnog razvoja na štakorima, retigabin se povezuje s povišenom perinatalnom smrtnošću nakon primjene tijekom skotnosti. Uz to, usporen je razvoj uplašenog odgovora na auditivni podražaj. Opisani nalazi zamijećeni su pri dozama izloženosti koje su bile niže od onih koje su klinički preporučene, a pratili su ih i toksični učinci na majku (uključujući ataksiju, hipokineziju, tremor i smanjenje dobivanja na težini). Toksična djelovanja na majku su omela ispitivanja viših doza u skotnih životinja te stoga i zaključivanje o sigurnosnim granicama za terapiju u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
hipromeloza
magnezijev stearat
mikrokristalična celuloza.

Film ovojnica

Tablete od 400 mg:
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
indigo carmine aluminium lake (E132)
karmin (E120)
sojin lecitin
ksantanska guma

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete od 400 mg:

Neprozirni blisteri od PVC-PVDC-aluminijske folije. Pakiranje sadrži 84 filmom obložene tablete, a višestruko pakiranje 168 (2 x 84) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. ožujka 2011.
Datum posljednje obnove: 14. siječnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

– Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internet kom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ SIGURNOST I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je onaj korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

– Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja treba, prije dolaska lijeka na tržište u svakoj zemlji članici te također nakon promjena ključnih elemenata u edukacijskim materijalima, dogovoriti konačne verzije edukacijskih materijala s nacionalnim regulatornim tijelom.

Nositelj odobrenja treba osigurati da se, prilikom stavljanja lijeka na tržište i nakon stavljanja lijeka na tržište, neurolozima, oftalmolozima i drugim zdravstvenim radnicima (sukladno nacionalnim zahtjevima) dostavi informativni materijal za liječnike koji sadržava sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič liječnicima za propisivanje. Kada je primjenjivo, pokrovno pismo, u kojem se naglašavaju glavne promjene, treba biti uključeno kao dio edukacijskih materijala. Vodič liječnicima treba sadržavati sljedeće ključne poruke:
 - potreba informiranja bolesnika da TROBALT može uzrokovati ili potencirati simptome retencije urina/odgađanja mokrenja
 - potreba informiranja bolesnika o nuspojavama povezanim s produljenjem QT intervala
 - oprez prilikom korištenja lijeka TROBALT u bolesnika s bolestima srca ili bolesnika koji istovremeno uzimaju lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval
 - potreba informiranja bolesnika da TROBALT može uzrokovati stanje konfuzije, halucinacije i psihotične poremećaje te potreba za odgovarajućim titriranjem doze radi minimaliziranja tih rizika.
 - potreba informiranja bolesnika da TROBALT može uzrokovati promjene pigmentacije u tkivima oka (diskoloracija) koje uključuju i promjene na mrežnici, te također promjene pigmentacije (diskoloracija) kože, usana ili noktiju te poseban oblik makularnog poremećaja sa značajkama viteliformne makulopatije;
 - potreba za sveobuhvatan oftalmološki pregled koji uključuje ispitivanje oštine vida, pregled slit lampom, fotografiju fundusa s dilatacijom i makularni prikaz optički koherentnom tomografijom (OCT), na početku i potom barem svakih 6 mjeseci tijekom trajanja liječenja. Ako se zamijete pigmentacija mrežnice, viteliformna makulopatija ili promjene vida, liječenje lijekom Trobalt smije se nastaviti samo nakon pažljive ponovne procjene omjera koristi i rizika. Ako se uzimanje lijeka nastavi, bolesnika treba pažljivo pratiti.

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 50 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tableta sadrži 50 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

21 filmom obložena tableta
84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/681/001

EU/1/11/681/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

trobal 50 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 50 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Glaxo Group Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Trobalt 100 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tableta sadrži 100 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

21 filmom obložena tableta
84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

trobal 100 mg

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 100 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Glaxo Group Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Trobalt 200 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tableta sadrži 200 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/11/681/007

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMA
--

trobal 200 mg

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 200 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Glaxo Group Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Trobalt 300 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tableta sadrži 300 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/11/681/009

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMA
--

trobal 300 mg

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 300 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Glaxo Group Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Trobalt 400 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tableta sadrži 400 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/11/681/011

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMA
--

trobalt 400 mg

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 400 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Glaxo Group Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
NALJEPNICA NA KUTIJI (S PLAVIM OKVIROM-SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE)**

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 200 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tableta sadrži 200 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 168 (2 pakiranja po 84) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/11/681/008

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
NALJEPNICA NA KUTIJI (S PLAVIM OKVIROM-SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE)**

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 300 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tableta sadrži 300 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 168 (2 pakiranja po 84) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/11/681/010

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
NALJEPNICA NA KUTIJI (S PLAVIM OKVIROM-SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE)**

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 400 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tableta sadrži 400 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 168 (2 pakiranja po 84) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/11/681/012

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA (BEZ PLAVOG OKVIRA-SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE)

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 200 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tableta sadrži 200 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

84 filmom obložene tablete
Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/11/681/008

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMA
--

trobal 200 mg

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA (BEZ PLAVOG OKVIRA-SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE)

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 300 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tableta sadrži 300 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

84 filmom obložene tablete
Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEK IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/11/681/010

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMA
--

trobal 300 mg

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
UNUTARNJA KUTIJA (BEZ PLAVOG OKVIRA-SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE)**

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 400 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tableta sadrži 400 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

84 filmom obložene tablete
Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEK IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/11/681/012

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMA
--

trobal 400 mg

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Trobalt 50 mg filmom obložene tablete
Trobalt 100 mg filmom obložene tablete
Trobalt 200 mg filmom obložene tablete
Trobalt 300 mg filmom obložene tablete
Trobalt 400 mg filmom obložene tablete
retigabin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Trobalt i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Trobalt
3. Kako uzimati Trobalt
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Trobalt
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Trobalt i za što se koristi

Trobalt sadrži djelatnu tvar retigabin. Trobalt je jedan od lijekova iz skupine *antiepileptika*. Djeluje tako da sprječava pretjeranu aktivnost mozga koja uzrokuje epileptičke napadaje.

Trobalt se koristi za liječenje napadaja koji zahvaćaju jedan dio mozga (parcijalni napadaji), koji se mogu ili ne moraju proširiti na veća područja obiju strana mozga (sekundarna generalizacija). Koristi se zajedno s drugim lijekovima za liječenje epilepsije u odraslih osoba koje i dalje imaju napadaje i kod kojih kombinacije drugih lijekova za liječenje epilepsije nisu djelovale u potpunosti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Trobalt

Nemojte uzimati Trobalt

- ako ste alergični na retigabin ili neki drugi sastojak lijeka Trobalt (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Trobalt:

- imate li 65 godina ili više
- imate li problema s bubrezima ili jetrom.

Obavijestite svog liječnika ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Liječnik će možda odlučiti dati Vam manju dozu.

Obratite pozornost na ozbiljne simptome

Trobalt može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući nemogućnost mokrenja (*retenciju urina*) i probleme s mentalnim zdravljem. Kako biste umanjili rizik od mogućih problema, morate pripaziti na određene simptome tijekom uzimanja lijeka Trobalt. Pogledajte "Obratite pažnju na ozbiljne

simptome" u dijelu 4.

Promjena boje kože, noktiju, usana ili očiju i poremećaji u očima uzrokovani promjenama u centru mrežnice (makulopatija).

Promjena boje dijelova oka, uključujući mrežnicu (stražnja unutarnja strana oka) zamijećena je kod ljudi koji više godina uzimaju Trobalt (pogledajte dio 4).

Poremećaji u oku uzrokovani promjenama u središtu mrežnice (makulopatija) zamijećeni su u osoba koje uzimaju Trobalt (pogledajte dio 4).

Vaš liječnik će Vam preporučiti pregled očiju prije započinjanja liječenja. Pregled očiju tijekom uzimanja lijeka Trobalt bi trebalo ponoviti barem svakih 6 mjeseci. Ako se nađu bilo kakva odstupanja, liječenje će biti prekinuto, osim ako drugačije liječenje nije dostupno. Liječnik će Vas pominje nadzirati ako se liječenje lijekom Trobalt nastavi.

Obratite se svom liječniku ako osjetite bilo kakve promjene u vidu dok se liječite lijekom Trobalt.

Plavo-siva promjena boje kože, usana ili noktiju zabilježena je kod ljudi koji su više godina uzimali Trobalt (pogledajte dio 4). Ovo se ponekad pojavljuje zajedno sa promjenom boje ostalih dijelova oka. Ako primijetite takve promjene za vrijeme uzimanja ovog lijeka obratite se svom liječniku. Liječnik će s Vama raspraviti treba li liječenje s lijekom Trobalt nastaviti.

Srčane tegobe

Trobalt može utjecati na srčani ritam. To će se vjerojatnije dogoditi ako:

- uzimate druge lijekove
- već imate problema sa srcem
- imate nisku razinu kalija (*hipokalijemiju*) ili magnezija (*hipomagnezijemiju*) u Vašoj krvi
- imate 65 ili više godina

Obavijestite svog liječnika ako se nešto od navedenog odnosi na Vas ili ako primijetite bilo kakve promjene otkucaja srca (poput prebrzog ili presporog kucanja). Tijekom uzimanja lijeka Trobalt možda će Vam trebati dodatni pregledi (uključujući elektrokardiogram [EKG], pretragu za snimanje električne aktivnosti Vašeg srca).

Misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu

Mali broj ljudi na terapiji antiepileptičima poput lijeka Trobalt pomišljali su na samoozljeđivanje ili samoubojstvo. Ako Vam se u bilo kojem trenutku pojave takve misli, odmah obavijestite svog liječnika.

Ako trebate obaviti pretragu krvi ili urina

Trobalt može utjecati na rezultate nekih pretraga. Ako trebate obaviti pretrage krvi ili urina: obavijestite osobu koja je naručila pretragu da uzimate Trobalt.

Djeca i adolescenti

Trobalt se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina. Sigurnost i djelotvornost za ovu dobnu skupinu nisu još poznate.

Drugi lijekovi i Trobalt

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trobalt može utjecati na neke anestetike (primjerice natrijev tiopental). Ako trebate imati operaciju u općoj anesteziji:

Znatno unaprijed obavijestite svog liječnika da uzimate Trobalt.

Trobalt s alkoholom

Konzumiranje alkohola u kombinaciji s lijekom Trobalt može uzrokovati zamućenje vida. Budite osobito oprezni dok ne saznate kako Trobalt i alkohol djeluju na Vas.

Trudnoća i dojenje

Ne postoje podaci o sigurnosti primjene lijeka Trobalt u trudnica. Tijekom trudnoće se, stoga, ne preporučuje primjena lijeka Trobalt. Tijekom terapije lijekom Trobalt morate koristiti pouzdanu metodu kontracepcije kako biste izbjegli mogućnost da ostanete trudni.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Nemojte prekidati liječenje bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Vaš liječnik će procijeniti korist od uzimanja lijeka Trobalt za vrijeme trudnoće u usporedbi s bilo kojim rizikom za Vaše dijete.

Nije poznato prelazi li djelatna tvar lijeka Trobalt u majčino mlijeko.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o dojenju tijekom liječenja lijekom Trobalt. Vaš liječnik će procijeniti Vašu korist od uzimanja lijeka Trobalt dok dojite u usporedbi s bilo kojim rizikom za Vaše dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Od lijeka Trobalt možete imati omaglice ili biti pospani i možete vidjeti dvostruko ili imati zamućen vid.

Nemojte upravljati vozilima ili strojevima dok ne utvrdite kako Trobalt djeluje na Vas.

Morate razgovarati s liječnikom o tome kako epilepsija utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako uzimati Trobalt

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzimati

Najviša početna doza lijeka Trobalt je 100 mg tri puta na dan (ukupno 300 mg na dan). Liječnik Vam može tijekom nekoliko tjedana postupno prilagođavati dozu kako bi napadaji bili pod boljom kontrolom, a nuspojave svedene na minimum. Najviša doza je 400 mg tri puta na dan (ukupno 1200 mg na dan). Ako ste stariji od 65 godina, vjerojatno ćete dobiti manju početnu dozu, a liječnik Vam može ograničiti najvišu dozu na 300 mg na dan.

Liječnik Vam može dati manju dozu lijeka Trobalt ako imate problema s bubrezima ili jetrom.

Nemojte uzimati više lijeka Trobalt nego što Vam je preporučio liječnik. Možda će trebati nekoliko tjedana da bi se utvrdila doza lijeka Trobalt koja je odgovarajuća za Vas.

Kako uzimati lijek

Trobalt se uzima kroz usta. Tabletu progutajte cijelu. Nemojte ju žvakati, drobiti ili usitnjavati. Trobalt možete uzimati s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više lijeka Trobalt nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta lijeka Trobalt, možda ćete imati veću vjerojatnost za pojavu nuspojava ili nekog od sljedećih simptoma:

- osjećaj uzbuđenosti, agresivnosti ili razdraženosti
- promjene srčanog ritma.

Ako uzmete veću količinu lijeka Trobalt nego što Vam je propisano, obratite se svom liječniku ili ljekarniku. Ako bude moguće, pokažite im pakiranje lijeka.

Ako ste zaboravili uzeti Trobalt

Ako preskočite neku dozu, uzmite je čim se sjetite da ste je propustili. Nakon toga pričekajte barem 3 sata prije uzimanja sljedeće doze.

Nemojte istovremeno uzimati više od jedne doze kako bi nadoknadili propuštene. Ako niste sigurni što trebate učiniti, upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Nemojte prestati uzimati Trobalt bez savjetovanja

Uzimajte Trobalt onoliko dugo koliko Vam je liječnik preporučio. Nemojte prestati s uzimanjem osim ako Vam to ne savjetuje liječnik.

Ako prestanete uzimati Trobalt

Ako iznenada prestanete uzimati Trobalt, napadaji se mogu vratiti ili pogoršati. Nemojte smanjivati dozu osim ako Vam to ne kaže liječnik. Za prestanak uzimanja lijeka Trobalt važno je da se doza postupno smanjuje tijekom razdoblja od barem 3 tjedna.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Trobalt može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obratite pažnju na ozbiljne simptome

Promjena boje pojedinih dijelova oka, uključujući mrežnicu (stražnja, unutarnja strana oka): to može biti vrlo često u osoba koje više godina uzimaju Trobalt.

Poremećaji oka uzrokovani promjenama u središtu mrežnice (makulopatija): može biti često u osoba koje uzimaju Trobalt. Možete postati svjesni zamućenja Vašeg centralnog vida i primijetiti da imate problema s čitanjem ili prepoznavanjem lica. U početku te promjene ne moraju utjecati na Vaš vid, ali s vremenom se stanje može pogoršati.

U nekim slučajevima promjene pigmentacije u očima mogu se popraviti nakon što prekinete uzimanje lijeka Trobalt.

Liječnik bi Vam trebao preporučiti pregled očiju prije započinjanja liječenja. Pregled očiju tijekom uzimanja lijeka Trobalt bi trebalo ponoviti barem svakih 6 mjeseci. Ako se jave bilo kakva odstupanja liječenje će biti prekinuto, osim ako drugačije liječenje nije dostupno. Liječnik će Vas pomnije nadzirati ako se liječenje lijekom Trobalt nastavi.

Plavo-siva promjena boje kože, usana ili noktiju: vrlo je česta u osoba koje više godina uzimaju Trobalt. Ovo se može javiti zajedno s promjenom boje pojedinih dijelova oka. Liječnik će s Vama raspraviti treba li liječenje s lijekom Trobalt nastaviti.

Tegobe s mokrenjem

Česte su kod ljudi koji uzimaju Trobalt i mogu dovesti do nemogućnosti mokrenja. Veća vjerojatnost da se to dogodi je tijekom prvih par mjeseci liječenja lijekom Trobalt. Simptomi uključuju:

- bol pri mokrenju (*dizurija*)
- teškoće pri započinjanju mokrenja (*otežano mokrenje*)
- nemogućnost mokrenja (*retencija urina*)

Ako dobijete bilo koji od ovih simptoma, odmah obavijestite svog liječnika.

Problemi s mentalnim zdravljem

Česti su kod ljudi koji uzimaju Trobalt i najveća vjerojatnost da se dogode je tijekom prvih par mjeseci liječenja. Simptomi uključuju:

- zbunjenost
- psihotične poremećaje (teške mentalne zdravstvene tegobe)
- halucinacije (vidite ili čujete stvari koje ne postoje).

Ako dobijete bilo koji od ovih simptoma, odmah obavijestite svog liječnika. Liječnik može odlučiti da Trobalt nije prikladan lijek za Vas.

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba:

- omaglica
- pospanost
- nedostatak energije.

Česte nuspojave

Mogu se javiti u do 1 na 10 osoba:

- krv u urinu; neuobičajena boja urina
- osjećaj dezorijentiranosti; tjeskoba
- problemi s pamćenjem (*amnezija*)
- teškoće pri čitanju, pisanju ili izgovaranju svog mišljenja ili poteškoće u razumijevanju riječi
- problemi s pažnjom
- nedostatak koordinacije; osjećaj vrtnje (vrtoglavica); problemi s ravnotežom; teškoće pri hodu
- nevoljno drhtanje; iznenadni trzaji mišića (*mioklonus*)
- trnci ili utrnulost ruku i nogu
- dvoslike ili zamućen vid
- zatvor; mučnina; probavne tegobe; suha usta
- povećanje tjelesne težine; povećanje apetita
- oticanje potkoljenica i stopala
- osjećaj slabosti i općenito loše osjećanje
- promjene funkcije jetre vidljive u krvnim pretragama.

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti u do 1 na 100 osoba:

- usporena ili smanjena pokretljivost mišića
- teškoće pri gutanju
- kožni osip
- prekomjerno znojenje
- bubrežni kamenci.

Starije osobe

Ako imate 65 ili više godina, moguće je da imate veću vjerojatnost za pojavu sljedećih simptoma u usporedbi s mlađim odraslim osobama:

- pospanost
- probleme s pamćenjem
- probleme s ravnotežom, nedostatak koordinacije, osjećaj vrtnje (vrtoglavica), teškoće pri hodu
- nevoljno drhtanje

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojavu možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Trobalt

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Trobalt sadrži

Djelatna tvar je retigabin. Jedna tableta sadrži 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg ili 400 mg retigabina. Drugi sastojci su: umrežena karmelozanatrij, hipromeloza, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza, poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), talk (E553b), sojin lecitin i ksantanska guma.

Tablete od 50 mg i 400 mg također sadrže indigo carmine aluminium lake (E132) i karmin (E120). Tablete od 100 mg i 300 mg također sadrže indigo carmine aluminium lake (E132) i žuti željezov oksid (E172).

Tablete od 200 mg također sadrže žuti željezov oksid (E172).

Kako Trobalt izgleda i sadržaj pakiranja

Trobalt filmom obložene tablete od 50 mg su ljubičaste, okrugle s oznakom "RTG-50" na jednoj strani. Jedno pakiranje sadrži blistere s 21 ili 84 filmom obložene tablete.

Trobalt filmom obložene tablete od 100 mg su zelene, okrugle sa oznakom "RTG-100" na jednoj strani. Jedno pakiranje sadrži blistere s 21 ili 84 filmom obložene tablete.

Trobalt filmom obložene tablete od 200 mg su žute, duguljaste sa oznakom "RTG-200" na jednoj strani. Jedno pakiranje sadrži blistere s 84 ili 2 x 84 filmom obložene tablete.

Trobalt filmom obložene tablete od 300 mg su zelene, duguljaste sa oznakom "RTG-300" na jednoj strani. Jedno pakiranje sadrži blistere s 84 ili 2 x 84 filmom obložene tablete.

Trobalt filmom obložene tablete od 400 mg su ljubičaste, duguljaste sa oznakom "RTG-400" na jednoj strani. Jedno pakiranje sadrži blistere s 84 ili 2 x 84 filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Naziv i adresa

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 39 70 00

gskcyprus@gsk.com**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK Ltd

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel: + 370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

DODATAK IV

**TEMELJI ZA JEDNU DODATNU OBNOVU ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Lijek koji više nije odobren

TEMELJI ZA JEDNU DODATNU OBNOVU ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Na temelju podataka koji su postali dostupni nakon prvog odobrenja za stavljanje u promet, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika za lijek Trobalt ostao pozitivan, ali smatra da se njegov sigurnosni profil treba pažljivo pratiti zbog sljedećih razloga:

Poremećaji oka bili su zamijećeni uz primjenu lijeka Trobalt, uključujući pigmentne promjene u mrežnici. I dalje ostaju nejasnoće o utjecaju tog rizika na bolesnike, jer postoji mogućnost funkcionalnih abnormalnosti povezanih s retinopatijom uključujući potencijalno ozbiljno oštećenje vida.

Stoga, na temelju sigurnosnog profila lijeka Trobalt, CHMP je zaključio da nositelj odobrenja treba podnijeti još jedan zahtjev za obnovu odobrenja za stavljanje lijeka u promet, za 5 godina.

Lijek koji više nije odobren