

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trobalt 50 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg retigabin filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Bíborszínű, kerek, 5,6 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „RTG 50” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Trobalt gyógyszerrezisztens epilepsziában szenvedő, 18 éves és idősebb betegek másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamainak kiegészítő kezelésére javallott, olyan esetekben, amikor más, megfelelő gyógyszerekkel való kombinációk elégtelennek bizonyultak vagy nem voltak tolerálhatóak.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Trobalt dózisát a beteg egyéni válaszreakciójától függően kell beállítani, a hatásosság és a tolerabilitás legmegfelelőbb egyensúlyának elérése céljából.

A legnagyobb napi kezdő összadag 300 mg (100 mg naponta háromszor). Ezt követően a teljes napi adag hetente legfeljebb 150 mg-mal növelhető, az adott beteg válaszreakciójától és tolerabilitásától függően. A hatásos fenntartó adag várhatóan 600 mg/nap és 1200 mg/nap között van.

A legnagyobb teljes fenntartó adag 1200 mg/nap. A napi 1200 mg-nál nagyobb adagok biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták.

Ha a betegek egy vagy több dózist nem vettek be, ajánlott, hogy vegyenek be egyetlen adagot, amint eszükbe jut.

A kihagyott adag bevitelét követően legalább 3 órának el kell telnie a következő dózis beviteléig, majd újból a szokásos adagolási rendet kell követni.

A Trobalt szedésének leállítása esetén az adagot fokozatosan, legalább 3 hetes időtartam alatt kell csökkenteni (lásd 4.4 pont).

Idősek (65 évesek és idősebbek)

A retigabin biztonságosságáról és hatásosságáról csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre 65 éves és idősebb betegek esetében. Idős betegeknél ajánlott a Trobalt kezdő- és fenntartó dózisának

csökkentése. A kezdő összdózis 150 mg/nap, és a titrálási időszakban a napi összdózis az adott beteg válaszreakciójától és tolerabilitásától függően legfeljebb hetente 150 mg-mal emelhető. Napi 900 mg-nál nagyobb dózisok nem ajánlottak (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Veseelégtelenség

A retigabin és metabolitjai elsősorban a vesén keresztül ürülnek.

Enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Közepesen súlyos és súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) a Trobalt kezdő és fenntartó adagjának 50%-os csökkentése ajánlott (lásd 5.2 pont). A napi kezdő összdózis 150 mg, és ajánlott, hogy a titrálási időszak során a teljes napi adag hetente 50 mg-mal emelkedjen, 600 mg/nap legnagyobb összdózisig.

Hemodialízisben részesülő végstádiumú vesebetegeknek a dialízis napján a megszokott módon kell szedniük a napi három adagot. Ezen felül egyetlen kiegészítő adag ajánlott közvetlenül a dialízis-kezelés után. Ha áttöréses görcsroham alakul ki a dialízis vége felé, a soron következő dialízis-kezelések előtt mérlegelendő egy további kiegészítő adag alkalmazása.

Májelégtelenség

Enyhe májelégtelenségben szenvedő betegeknél (Child-Pugh pontszám 5-6) nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Közepesen súlyos és súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél (Child-Pugh pontszám ≥ 7) a Trobalt kezdő és fenntartó adagjának 50%-os csökkentése ajánlott (lásd 5.2 pont). A napi kezdő összdózis 150 mg, és ajánlott, hogy a titrálási időszak során a teljes napi adag hetente 50 mg-mal emelkedjen, 600 mg/nap legnagyobb összdózisig.

Gyermekek és serdülők

A retigabin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták (lásd 5.2 pont). A jelenleg rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok leírása az 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A Trobalt-ot szájon át kell szedni. A tablettát naponta három részre elosztva kell bevenni. A tablettákat egészben kell lenyelni, és nem szabad szétrágni, összetörni vagy kettétörni.

A Trobalt étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Pigmentváltozásokat (elszíneződést) jelentettek a szem szövetében, a retinát is beleértve, a retigabinnal végzett hosszú időtartamú klinikai vizsgálatokban, néha, de nem minden esetben a bőrön, az ajkakon, illetve a körmökön jelentkező pigmentváltozásokkal együtt (lásd az alábbi bekezdést és a 4.8 pontot). A retigabin alkalmazásának abbahagyását követően egyes betegeknél a retina pigmentáció reverzibilitását

jelentették. Ezen észlelések hosszútávú prognózisa jelenleg nem ismert, de a jelentések némelyikében a pigmentváltozásokhoz látáskárosodás társult.

Ezen felül – többnyire optikai koherencia tomográfiás (OCT) módszerrel – azonosították a macula rendellenesség egy különálló formáját is a vitelliform maculopathia jellemzőivel (lásd 4.8 pont). A vitelliform maculopathia progressziós rátája és hatása a retina és macula funkcióra, valamint a látásra nem ismeretes. Látási rendellenességeket (a látótér beszűkülése, a centrális szenzitivitás csökkenése és csökkent látásélesség) jelentettek.

A kezelés kezdeti időpontjában és azt követően legalább 6 havonta minden betegnél részletes szemészeti kivizsgálást kell végezni, beleértve a látásélesség vizsgálatát, a réslámpás vizsgálatot, a szemfenék fotográfiás vizsgálatát pupillatágítással, és a macularis OCT vizsgálatot. Ha a retina pigmentációjának megváltozását, vitelliform maculopathiát vagy látásváltozást észlelnek, a Trobalt-kezelés csak az előny-kockázat arány gondos újraértékelését követően folytatható. A kezelés folytatása esetén a beteget szorosabb ellenőrzés alatt kell tartani.

A bőr betegségei és tünetei

Pigmentváltozásokat (elszíneződést) jelentettek a bőrön, az ajkakon, illetve a körmökön a retigabinnal végzett hosszú időtartamú klinikai vizsgálatokban, néha, de nem minden esetben a szem szövetekben jelentkező pigmentváltozásokkal együtt (lásd az előző bekezdést és a 4.8 pontot). Azoknál a betegeknél, akiknél ilyen elváltozások alakulnak ki, a Trobalt-kezelés csak az előny-kockázat arány gondos újraértékelését követően folytatható.

Vizeletretenció

Vizeletretenciót, dysuriát és a vizeletürítés megkezdésének nehézségét jelentették retigabinnal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban, általában a kezelés első 8 hete során (lásd 4.8 pont). A Trobalt óvatosan alkalmazandó vizeletretenció kockázatának fennállása esetén és ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak ezeknek a lehetséges hatásoknak a kockázatáról.

QT-intervallum

Egy egészséges alanyokon végzett szív-elektrofiziológiai vizsgálatban kimutatták, hogy az 1200 mg/nap dóziséig emelt retigabin QT-megnyúlást okozott. Az individuális korrigált QT-intervallum (QtCI) legfeljebb 6,7 ms-os (a 95%-os egyoldalas CI felső határértéke 12,6 ms) átlagos emelkedését figyelték meg az adagolást követő 3 órán belül. Óvatosan kell eljárni, ha a Trobalt-ot a QT-intervallumot ismertén megnövelő gyógyszerekkel együtt rendelik, valamint ismertén megnyúlt QT-intervallummal rendelkezők, pangásos szívelégtelenségben, kamrai hypertrophiában, hypokalaemiában vagy hypomagnesaemiában szenvedők, továbbá a kezelést 65 éves és idősebb életkorban megkezdő betegek esetében.

Ezeknél a betegeknél a Trobalt-kezelés megkezdése előtt elektrokardiográfiás (EKG) vizsgálat ajánlott, és azoknál, akik > 440 ms kiindulási korrigált QT-intervallummal rendelkeznek, a fenntartó dózis elérésekor EKG vizsgálatot kell végezni.

Pszichiátriai kórképek

Zavart állapotot, pszichotikus zavarokat és hallucinációkat jelentettek retigabinnal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). Ezek a hatások általában a kezelés első 8 hetében fordultak elő, és gyakran vezettek az érintett betegeknél a kezelés abbahagyásához. Ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak ezeknek a lehetséges hatásoknak a kockázatáról.

Öngyilkossági kockázat

Antiepilepsziás gyógyszerekkel többféle javallatban kezelt betegeknél öngyilkossági gondolatokat és magatartást jelentettek. Antiepileptikumok randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatainak metaanalízise

az öngyilkossági gondolatok és magatartás kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert, és a rendelkezésre álló adatok a retigabin esetében nem zárják ki a fokozott kockázat lehetőségét.

Ennek következtében a betegeknél folyamatosan ellenőrizni kell az öngyilkossági gondolatok és magatartás jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegeket (és gondviselőiket) figyelmeztetni kell arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, ha öngyilkossági gondolatok vagy magatartás jelei lépnek fel.

Idősek (65 évesek és idősebbek)

Az idős betegeknél fokozottabb lehet a központi idegrendszeri események, a vizeletretenció és a pitvarfibrilláció kockázata. A Trobalt-ot ebben a populációban óvatosan kell alkalmazni, és csökkentett kezdő, illetve fenntartó dózis ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Megvonási görcsrohamok

A rebound görcsrohamok lehetőségének minimalizálása érdekében a Trobalt szedését is fokozatosan kell leállítani. A Trobalt adagjának legalább 3 hét alatt történő csökkentése ajánlott, kivéve, ha a kezelés hirtelen leállítását biztonsághoz szükséges szempontok igénylik (lásd 4.2 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok

A retigabinról kimutatták, hogy befolyásolja mind a szérum-, mind pedig a vizelet bilirubin klinikai laboratóriumi meghatározását, ami hamis emelkedett értékeket eredményezhet.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Egyéb antiepileptikumok

Az *in vitro* adatok alacsony potenciált jeleztek az egyéb antiepileptikumokkal való kölcsönhatás vonatkozásában (lásd 5.2 pont). Ezért a gyógyszerinterakciós potenciált klinikai vizsgálatok összesített elemzése alapján értékelték, és bár az eredményeket nem tekintik olyan megalapozottnak mint a specifikus klinikai gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat, azok támogatják az *in vitro* adatokat.

Ezen összesített adatok alapján a retigabin nem volt klinikailag jelentős hatással az alábbi antiepileptikumok plazma maradék koncentrációjára:

- karbamazepin, klobazám, klonazepám, gabapentin, lamotrigin, levetiracetám, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin, pregabalin, topiramát, valproát, zonisamid.

Ezen kívül, az összesített adatok alapján az alábbi antiepileptikumok nem voltak klinikailag jelentős hatással a retigabin farmakokinetikájára:

- lamotrigin, levetiracetám, oxkarbazepin, topiramát, valproát.

Ez az elemzés azt is kimutatta, hogy az induktoroknak (fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál) nem volt klinikailag jelentős hatása a retigabin clearance-ére.

Mindazonáltal, a kisebb fázis II vizsgálatokban korlátozott számú betegből származó dinamikus egyensúlyi állapotú adatok azt jelzik, hogy

- a fenitoin 35%-kal csökkentheti a retigabin szisztémás expozícióját,
- a karbamazepin 33%-kal csökkentheti a retigabin szisztémás expozícióját.

Kölcsönhatás digoxinnal

In vitro vizsgálatokból származó adatok azt mutatták, hogy a retigabin N-acetil metabolitja (NAMR) a koncentrációtól függően gátolta a digoxin P-glükoprotein által közvetített transzportját

Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálat alapján a retigabin terápiás dózisa (600-1200 mg/nap) a digoxin egyszeri orális dózist követően csak kismértékű (8-18%-os) növekedést eredményezett a digoxin AUC értékében. Úgy tűnik, a növekedés nem függött a retigabin dózistól, és nem volt klinikailag releváns. Nem volt jelentős változás a digoxin C_{max} értékében. A digoxin dózisának módosítására nincs szükség.

Kölcsönhatás anesztetikumokkal

A Trobalt fokozhatja az egyes anesztetikumok (pl. tiopentál-nátrium) által kiváltott anesztézia időtartamát (lásd 5.1 pont).

Kölcsönhatás alkohollal

Etil-alkohol (1,0 g/ttkg) együttdása retigabinnal (200 mg) egészséges önkénteseknél a látás homályosságának fokozódását eredményezte. Ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak a látásra gyakorolt lehetséges hatásokról, amennyiben a Trobalt-ot alkohollal együtt szedik.

Orális fogamzásgátlók

A retigabin legfeljebb napi 750 mg-ig terjedő dózisa esetén nem észlelték a retigabinnal az orális fogamzásgátló tabletták ösztrogén (etinil-ösztadiol) vagy progesztogén (noretindron) összetevőjének farmakokinetikájára gyakorolt, klinikailag jelentős hatását. Ezen felül az alacsony dózisú kombinált orális fogamzásgátlónak nem volt klinikailag jelentős hatása a retigabin farmakokinetikájára.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az antiepileptikumok alkalmazásával kapcsolatos általános kockázatok

A fogamzóképes nőket szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni. Ha a beteg terhességet tervez, az antiepileptikum-kezelés szükségességét felül kell vizsgálni. Az antiepileptikum-kezelés hirtelen abbahagyását kerülni kell, mert ez átöröszes görcsrohamokhoz vezethet, amelyek az anyára és a magzatra nézve egyaránt súlyos következményekkel járhatnak.

Antiepileptikumokkal kezelt anyák gyermekeinél kétszer-háromszor nagyobb a veleszületett fejlődési rendellenességek kockázata, a teljes populációban várható, kb. 3%-os incidenciához képest. A leggyakrabban jelentett rendellenességek az ajakhasadék, a cardiovascularis malformációk és a velőcső rendellenességek. Többféle antiepileptikummal végzett kezelés esetén nagyobb a congenitalis malformációk kockázata, ezért amikor csak lehetséges, monoterápiát kell alkalmazni.

A Trobalt alkalmazásával kapcsolatos kockázatok

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a retigabin tekintetében. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében, mert az ezekben a vizsgálatokban elért plazmaszintek alacsonyabbak voltak, mint az ajánlott adagolás mellett emberekben kialakuló szintek (lásd 5.3 pont). Egy patkányokon végzett, fejlődésre vonatkozó vizsgálatban, amikor az anyaállatokat retigabinnal kezelték a vemhesség alatt, késést figyeltek meg az utódok akusztikus ingerre adott válaszreakciójának kifejlődésében (lásd 5.3 pont). Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismeretes.

A Trobalt alkalmazása nem javallt a terhesség alatt, és olyan fogamzóképes nők esetén, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a retigabin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletek a retigabin és/vagy metabolitjai kiválasztódását igazolták az anyatejbe. A Trobalt alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást folytatják/függesztik fel, vagy folytatják/megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a Trobalt-terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Állatkísérletekben nem voltak a retigabin-kezeléssel összefüggő, a termékenységre hatások. Mindazonáltal, az ezekben a vizsgálatokban elért plazmaszintek alacsonyabbak voltak azoknál, mint amelyek az ajánlott dózisok mellett embereknél kialakultak (lásd 5.3 pont).

A retigabin humán termékenységre gyakorolt hatását nem értékelték.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, különösen a dózisbeállítás során, mellékhatásokat, pl. szédülést, álmoságot, diplopiát és homályos látást jelentettek (lásd 4.8 pont). Ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak az ilyen mellékhatások kockázatáról a kezelés kezdetén és ezt követően minden titrálási lépésnél, továbbá ajánlott azt tanácsolni nekik, hogy ne vezessenek, illetve ne kezeljenek gépeket, amíg meg nem állapították, hogy a Trobalt hogyan hat rájuk.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Három multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat összesített biztonságossági adatai szerint a mellékhatások intenzitása általában enyhe vagy közepesen súlyos volt, és azokat leggyakrabban a kezelés első 8 hetében jelentették. Nyilvánvaló dóziszfüggés állt fenn a szédülés, az álmoság, a zavart állapot, az aphasia, a kóros koordinációs készség, a tremor, az egyensúlyzavar, a memóriazavar, a járási rendellenesség, a homályos látás és a székrekedés esetében.

A jelentések szerint a leggyakrabban a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások a szédülés, az álmoság, a fáradtságérzet és a zavart állapot voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások osztályozása az alábbi megállapodás szerint történt:

Nagyon gyakori: $\geq 1/10$
Gyakori: $\geq 1/100 - < 1/10$
Nem gyakori: $\geq 1/1000 - < 1/100$
Ritka: $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$
Nagyon ritka: $< 1/10\,000$

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer szerinti besorolás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Testtömeg-növekedés, Étvágyfokozódás	
Pszichiátriai kórképek		Zavart állapot Pszichotikus kórképek Hallucinációk Dezorientáltság Szorongás	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Álmosság	Amnesia Aphasia Koordinációs zavar Vertigo Paraesthesia Tremor Egyensúlyzavar Memóriaromlás Dysphasia Dysarthria Figyelemzavar Járási rendellenesség Myoclonus	Hypokinesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Több éves kezelést követően pigmentváltozásokat (elszíneződést) figyeltek meg a szem szövetében beleértve a retinát is. Ezen jelenségek némelyikében ehhez látáskárosodás társult.	Diplopia Homályos látás Szerzett vitelliform maculopathia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Émelygés Székrekedés Dyspepsia Szájszárazság	Dysphagia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Emelkedett májfunkciós vizsgálati értékek	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	A körmök, az ajkak és/vagy a bőr kékeszürkés elszíneződését figyelték meg, általában nagyobb adagoknál és több évnyi kezelést követően.		Bőrkiütés Hyperhidrosis

Szervrendszer szerinti besorolás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Dysuria Nehezen induló vizelet Haematuria Chromaturia	Vizeletretenció Nephrolithiasis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság	Asthenia Általános rossz közérzet Perifériás oedema	

Egyes, kiválasztott mellékhatások leírása

Vizeletürítési rendellenességekkel (köztük vizeletretencióval) kapcsolatos mellékhatásokat jelentettek az összesített biztonságossági adatállományban a retigabinnal kezelt betegek 5%-ánál (lásd 4.4 pont). A mellékhatások többsége a kezelés első 8 hete alatt jelentkezett, és nem mutatkozott egyértelmű összefüggés a dózissal.

A retigabinnal kezelt betegekre vonatkozó összesített adatállományban zavart állapotot a betegek 9%-ánál, hallucinációt a betegek 2%-ánál, pszichotikus zavarokat pedig a betegek 1%-ánál jelentettek (lásd 4.4 pont). A mellékhatások többsége a kezelés első 8 hete alatt jelentkezett, és egyértelmű dózisfüggés csak a zavart állapot esetében állt fenn.

A klinikai vizsgálatokban résztvevő betegeknél megfigyelt nemkívánatos esemény adatok betegévenkénti expozícióra vonatkoztatva 3,6%-os köröm-, ajak-, bőr- és/vagy nyálkahártya elszíneződési rátát mutattak. Az események kumulatív incidenciája 1 évnél kb. 1%, 2 évnél 1,8%, 3 évnél 4,4%, 4 évnél 10,2% és 5 évnél 16,7%.

A klinikai vizsgálatokban résztvevő olyan betegeknél, akiket retigabinnal kezeltek és akiknél bőr és/vagy szemészeti vizsgálatot végeztek, kb. 30-40%-os arányban észleltek köröm-, ajak-, bőr és/vagy nyálkahártya-, illetve retinán kívüli ocularis pigmentációt. A klinikai vizsgálatokban résztvevő olyan betegeknél, akiket retigabinnal kezeltek és akiknél bőr és/vagy szemészeti vizsgálatot végeztek, kb. 15-30%-ban észleltek retina-pigmentációt. Ezen felül szerzett vitelliform-típusú maculopathia eseteket észleltek mind a klinikai vizsgálatokban, mind pedig a spontán mellékhatás-jelentésekben.

Az idős betegekkel szerzett adatok azt mutatják, hogy az idősök körében nagyobb valószínűséggel következhetnek be bizonyos központi idegrendszeri események, beleértve a somnolentiát, amnesiát, koordinációs zavart, vertigót, tremort, egyensúlyzavart, memóriakárosodást és járási rendellenességet is.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek és panaszok

A retigabin túlادagolásával korlátozott a tapasztalat.

A klinikai vizsgálatok során 2500 mg/nap mennyiségnél nagyobb retigabin túlادagolásokat jelentettek. A terápiás dózisoknál tapasztalt mellékhatásokon felül a retigabin túlادagolás tünetei közé az izgatottság, az agresszív magatartás és az irritabilitás tartozott. Maradandó károsodást nem jelentettek.

Egy önkéntesen végzett vizsgálatban szívritmuszavar (szívmegállás/asystole, illetve kamrai tachycardia) fordult elő két személynél egyetlen 900 mg-os retigabin dózis bevétele követően 3 órán

belül. A szívritmuszavarok spontán rendeződtek, és mindkét önkéntes állapota következmények nélkül normalizálódott.

Kezelés

Túladagolás esetén ajánlott, hogy a beteg a klinikai állapotnak megfelelő szupportív kezelésben részesüljön, beleértve az elektrokardiográfiás (EKG) monitorozást. A további kezeléseket a helyi toxikológiai központ ajánlásai alapján kell végezni (ahol rendelkezésre állnak).

A hemodialízisről kimutatták, hogy kb. 50%-kal csökkenti a retigabin és az NAMR plazmakoncentrációját.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepilepticumok, egyéb antiepilepticumok, ATC kód: N02AX21.

Hatásmechanizmus

A káliumcsatornák az idegsejtekben található feszültségfüggő ioncsatornák egyik csoportját alkotják, és a neuronális aktivitás fontos meghatározói. *In vitro* vizsgálatok azt jelzik, hogy a retigabin elsősorban a neuronális káliumcsatornák (KCNQ2 [Kv7.2] és KCNQ3 [Kv7.3]) megnyitása révén fejti ki hatását. Ez stabilizálja a nyugalmi membránpotenciált, és kontrollálja a neuronok küszöbérték alatti elektromos ingerelhetőségét, ezáltal megelőzi az epileptiform akciós potenciál kialakulását. Több humán örökletes betegség, köztük az epilepszia hátterében a KCNQ csatornák mutációi (KCNQ2 és 3) húzódnak meg. A retigabin káliumcsatornákra gyakorolt hatásmechanizmusa jól dokumentált, azonban még nincsenek teljesen feltárva más olyan mechanizmusok, amelyek révén a retigabin antiepileptikus hatást fejthet ki.

Többféle görcsmodellben a retigabin emelte a maximális eletrosokk, a pentiléntetrazol, a pikrotoxin és az N-metil-D-aszpartát (NMDA) által kiváltott görcsindukció küszöbértékét. A retigabin ugyancsak gátló tulajdonságot mutatott többféle kindling modellben, pl. a „fully kindled state” modellben, és egyes esetekben a kindling kifejlődése alatt. Ezen felül a retigabin hatásos volt status epilepticus görcsök megelőzésében kobalttal előidézett epileptogén laesiós rágszálókban, továbbá a tonusos extensor görcsök megelőzésében genetikailag hajlamos egerekben. Azonban e modellek relevanciája a humán epilepszia vonatkozásában ismeretlen.

Farmakodinámiás hatások

Patkányokban a retigabin a tiopental-nátrium által kiváltott alvás időtartamát kb. 4 percről 53 percre, míg a propofol által kiváltott alvás időtartamát kb. 8 percről 12 percre növelte. Nem volt hatása a halotán, illetve a metohexitál-nátrium által kiváltott alvás időtartamára. A retigabin fokozhatja az egyes anesztetikumok (pl. tiopental-nátrium) által előidézett anesztézia időtartamát.

A kiegészítő retigabin-kezelés klinikai hatásossága parciális görcsrohamokban

Három multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek összesen 1239 felnőtt betegen a retigabin kiegészítő kezelés hatásosságának értékelésére másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamokban. Az összes beválogatott betegnek olyan görcsrohamai kellett, hogy legyenek, amelyeket 1 – 3 egyidejűleg alkalmazott antiepileptikum nem kontrollált megfelelően, és a betegek több mint 75%-a kettő vagy több antiepileptikumot szedett egyidejűleg. Mindegyik vizsgálatban a betegek epilepsziájának átlagos fennállása 22 év volt, míg a görcsgyakoriság kiindulási medián értéke 28 nap alatt 8 és 12 között változott. A betegeket vagy a placebo-csoportba, vagy a naponta 600, 900, illetve 1200 mg retigabinnal kezelt csoportba randomizálták (lásd 1. táblázat). Egy 8-hetes kiindulási időszakban a betegeknek ≥ 4 parciális görcsrohamon kellett átesniük 28 nap alatt. A betegek nem lehettek ≥ 21 napon át görcsmentesek. A fenntartó kezelési fázis időtartama 8 vagy 12 hét volt.

Az elsődleges hatásossági végpontok az alábbiak voltak:

- a 28-napos teljes parciális görcsgyakoriság százalékos változása a vizsgálat megkezdésétől a kettős-vak fázisig (a titrálási és a fenntartó kezelési időszak együttesen), mindhárom vizsgálatban,
- a reszponder aránya (definíció szerint azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél a 28-napos teljes parciális görcsgyakoriság $\geq 50\%$ -kal csökkent) a kiindulástól a fenntartó kezelés fázisáig (csak a 301. és a 302. sz. vizsgálat).

A retigabin kiegészítő kezelés három klinikai vizsgálatban hatásos volt felnőtt parciális görcsrohamokban (1. táblázat). A retigabin 600 mg/nap dózisonál (egy vizsgálat), 900 mg/nap dózisonál (két vizsgálat) és 1200 mg/nap dózisonál (két vizsgálat) statisztikailag szignifikánsan hatásosabb volt, mint a placebo.

A vizsgálatokat nem arra tervezték, hogy konkrét antiepileptikum kombinációkat értékeljenek. Következésképpen, a retigabin hatásosságát és biztonságosságát nem mutatták ki egyértelmű módon, amikor olyan antiepileptikumokkal (köztük levetiracetammal) alkalmazták egyidejűleg, amelyeket a klinikai vizsgálatokban kevésbé gyakran használtak bázisterápiaként.

1. táblázat: Összefoglaló a 28 napos teljes parciális görcsroham gyakoriság és a reszponder arány százalékos változásairól

Vizsgálat (n = a kettős-vak fázis populációja; n = a fenntartó kezelés fázisának populációja)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/nap	900 mg/nap	1200 mg/nap
205. sz. vizsgálat (n = 396; n = 303)				
A teljes parciális görcsgyakoriság (medián) %-os változása	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Reszponder arány (másodlagos végpont)	26%	28%	41%	41%*
301. sz. vizsgálat (n = 305; n = 256)				
A teljes parciális görcsgyakoriság (medián) %-os változása	-18%	~	~	-44%*
Reszponder arány	23%	~	~	56%*
302. sz. vizsgálat (n = 538; n = 471)				
A teljes parciális görcsgyakoriság (medián) %-os változása	-16%	-28%*	-40%*	~
Reszponder arány	19%	39%*	47%*	~

* Statisztikailag szignifikáns, $p \leq 0,05$

~ Nem vizsgált dózis

A három placebo-kontrollos vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztéseiben a hatásosság a legalább 12 hónapos értékelési időtartamon át fennmaradt (365 beteg).

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség 0 – 2 év alatti gyermekeknél eltekint a Trobalt vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől Lennox-Gastaut szindróma indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség a 2 – 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél a Lennox-Gastaut szindróma, valamint a 0 – 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél a parciális görcsrohamok indikációban halasztást engedélyez a Trobalt vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Mind egyszeri, mind ismételt per os alkalmazást követően a retigabin gyorsan, általában 0,5 és 2 óra közötti t_{max} -értékkel szívódik fel. A retigabin abszolút per os biohasznosulása az intravénás dózishoz képest kb. 60%.

A retigabin nagy zsírtartalmú étellel történő egyidejű alkalmazása összességében nem eredményezett változást a retigabin felszívódásának mértékében, azonban a táplálékkal egyidejűleg alkalmazott retigabin csökkentette a C_{max} interindividuális variabilitását (23% az éhomi alkalmazáshoz képest (41%), és a C_{max} (38%-os) emelkedéséhez vezetett. Nem várható, hogy a szokásos klinikai körülmények között a táplálék C_{max} -ra gyakorolt hatása klinikailag releváns legyen. Ezért a Trobalt étellel együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

Eloszlás

A retigabin 0,1 – 2 µg/ml-es koncentráció-tartományban kb. 80%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. A retigabin dinamikus egyensúlyi állapotban mért megoszlási térfogata intravénás adagolást követően 2 – 3 l/kg.

Biotranszformáció

A retigabin az emberi szervezetben jelentős mértékben metabolizálódik. A retigabin dózisának jelentős része inaktív N-glükuronidokká alakul. A retigabin egy N-acetil metabolittá (NAMR) is átalakul, amely ezt követően szintén glükuronizálódik. Az NAMR antiepileptikus aktivitással rendelkezik, de állatkísérletes görbmodellekben kevésbé hatásos, mint a retigabin.

Nincs bizonyíték a retigabin vagy az NAMR citokróm P450 enzimeken történő hepatikus oxidatív metabolizmusára. Ezért nem valószínű, hogy a citokróm P450 enzim inhibitoraival vagy induktoraival történő együttadás befolyásolja a retigabin vagy az NAMR farmakokinetikáját.

Emberi máj mikroszomákon végzett *in vitro* vizsgálatok során a retigabin csekély vagy semmilyen potenciált sem mutatott a fő citokróm P450 izoenzimek (köztük a CYP1A2, a CYP2A6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2D6, a CYP2E1 és a CYP3A4/5) gátlására. Ezen felül a retigabin és az NAMR humán primer hepatocitákban nem indukálta sem a CYP1A2, sem pedig a CYP3A4/5 enzimet. Ezért nem valószínű, hogy a retigabin gátló vagy induktor mechanizmusokon keresztül befolyásolja a fő citokróm P450 izoenzim szubsztrátok farmakokinetikáját.

Elimináció

A retigabin eliminációja a májban történő metabolizáció és a vesén át végbemenő kiürülés kombinációjaként zajlik. A dózis összesen kb. 84%-át nyerték ki a vizeletből, beleértve az N-acetil metabolitot (18%), az eredeti hatóanyag és az N-acetil metabolit N-glükuronidjait (24%) vagy az eredeti hatóanyagot (36%). A retigabinnak csak a 14%-a ürült a széklettel. A retigabin plazma felezési ideje kb. 6 – 10 óra. A retigabin teljes clearance-e a plazmából, intravénás adagolást követően jellemzően 0,4 – 0,6 l/óra/kg.

Linearitás

A retigabin farmakokinetikája lényegében lineáris egészséges önkénteseknél egyszeri 25 – 600 mg-os dózisok esetén és epilepsziás betegeknél legfeljebb 1200 mg napi dóziséig, és az ismételt adagolást követően nem tapasztaltak nem várt akkumulációt.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban a retigabin AUC-értéke az egészséges önkéntesekhez képest enyhe vesekárosodásban szenvedő önkénteseknél (kreatinin-clearance 50 – 60 ml/perc) kb. 30%-kal, míg közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő önkénteseknél (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) kb. 100%-kal nőtt. A Trobalt dózisének módosítása ajánlott közepesen súlyos, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, de enyhe vesekárosodásban szenvedőknél dózismódosítás nem javallt (lásd 4.2 pont).

Egy egészséges önkénteseken és végstádiumú vesebeteg önkénteseken egyszeri dózissal végzett vizsgálatban a retigabin AUC-értéke az egészséges önkénteseknél mérthez képest kb. 100%-kal volt magasabb.

Egy krónikus hemodialízisben részesülő, végstádiumú vesebetegségben szenvedőkkel (n = 8) végzett második, egyszeri adagolásos vizsgálatban a retigabin egyetlen dózisének (100 mg) beadása után kb. 4 órával megkezdett dialízis a dialízis kezdetétől a végéig a retigabin plazma-koncentrációjának középtértékben 52%-os csökkenését eredményezte. A dialízis során a plazmakoncentráció százalékban kifejezett csökkenése 34%-60% közötti tartományban mozgott, egy beteget kivéve, ahol a csökkenés 17%-os volt.

Májkárosodás

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban enyhe májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child-Pugh pontszám 5-6) nem tapasztaltak jelentős hatást a retigabin AUC-értékére. A retigabin AUC-értéke az egészséges önkéntesekhez képest kb. 50%-kal emelkedett közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child-Pugh pontszám 7-9), és kb. 100%-kal súlyos májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child-Pugh pontszám > 9),. A Trobalt dózis módosítása ajánlott közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Testtömeg

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben a retigabin clearance-e a testfelszín növekedésével emelkedett. Azonban ezt az emelkedést nem tekintik klinikailag jelentősnek, és mivel a retigabin a beteg egyéni válaszügyakciójának és tolerabilitásának megfelelően kerül titrálásra, a testtömeg alapján nincs szükség dózismódosításra.

Idősek (65 évesek és idősebbek)

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban egészséges idős (66 – 82 éves) önkénteseknél a retigabin egészséges fiatal felnőtt önkéntesekhez képest lassabban eliminálódott, ami (kb. 40 – 50%-kal) magasabb AUC-értéket és hosszabb (30%-kal) terminális felezési időt eredményezett (lásd 4.2 pont).

Nem

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban fiatal felnőtt önkénteseknél kimutatták, hogy a retigabin $C_{\max}$ -értéke nők esetében kb. 65%-kal volt magasabb, mint férfiaknál, míg idős (66 – 82 éves) önkénteseknél a retigabin $C_{\max}$ nőknél kb 75%-kal volt magasabb a férfiakhoz képest. Amikor a $C_{\max}$ -értéket a testtömegre normalizálták, a fenti értékek fiatal nőknél 30%-kal, idős nőknél pedig 40%-kal voltak magasabbak, mint a férfiaknál. Mindazonáltal, nem volt egyértelmű nemi különbség a testtömegre normalizált clearance-ben, és mivel a retigabin a beteg egyéni válaszreakciójának és tolerabilitásának megfelelően kerül titrálásra, a nem alapján nincs szükség dózismódosításra.

Rassz

Egy, több egészséges önkénteseken végzett vizsgálatot magában foglaló post hoc elemzés a fehér rasszba tartozó egészséges önkéntesekhez képest a retigabin clearance-ének 20%-os csökkenését mutatta a feketebőrű egészséges önkénteseknél. Mindazonáltal, ezt a hatást nem tekintik klinikailag jelentősnek, ezért nem javasolt a Trobalt dózisának módosítása.

Gyermekek és serdülők

A retigabin farmakokinetikáját 12 év alatti gyermekeknél nem vizsgálták.

Egy nyílt elrendezésű, ismételt adagos farmakokinetikai, biztonságossági és tolerabilitási vizsgálatban, amelyben 5 parciális görcsrohamokban szenvedő, 12-18 éves beteg vett részt, megállapították, hogy a retigabin farmakokinetikája serdülőknél összhangban volt a felnőttkori farmakokinetikával. Azonban a retigabin hatásosságát és biztonságosságát serdülőknél nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt dózissal végzett toxicitási vizsgálatokban használt maximális adagok nagyságát a retigabin fokozott farmakológiai hatásai (köztük ataxia, hypokinesis és tremor) korlátozták. A kimutatható hatással nem járó hatóanyagszinteknél az állatok expozíciója ezekben a vizsgálatokban általában alacsonyabb volt, mint amit embereknél az ajánlott klinikai dózisok mellett érnek el.

Kutyákon végzett vizsgálatokban az epehólyag distenzióját észlelték, de nem volt igazolható cholestasis vagy epehólyag diszfunkcióra utaló egyéb jel, és az ürített epe térfogata is változatlan maradt. Kutyáknál az epehólyag distenziója a máj focalis kompresszióját eredményezte. Nem észleltek epehólyag diszfunkcióra utaló klinikai jeleket.

A genotoxicitási illetve a karcinogénitási vizsgálatokból származó nemklinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Reproduktív toxikológia

A retigabinnak nem volt hatása a termékenységre, illetve az általános reprodukív teljesítményre.

Patkányoknál a retigabin és/vagy metabolitjai átjutottak a placentán, és olyan szöveti koncentrációkat értek el, amelyek hasonlóak voltak az anyaállatokban és a magzatokban.

Vemhes állatoknak az organogenesis időszakában retigabint adagolva, nem volt teratogenitásra utaló bizonyíték. Patkányokon végzett peri- és postnatalis fejlődési vizsgálatokban a vemhesség alatti adagolást követően összefüggést állapítottak meg a retigabin és a perinatális mortalitás fokozódása között. Ezen felül késést figyeltek meg az akusztikus hangingerekre adott válaszreakció kifejlődésében. Ezeket a jelenségeket olyan expozíciós szinteknél észlelték, amelyek alacsonyabbak voltak a klinikailag javasolt dózisokkal elérhetőknél, és amelyeket maternális toxicitás kísért (beleértve az ataxiát, hypokinesist, tremort és csökkent testtömeg-gyarapodást). A maternális toxicitás akadályozta magasabb dózisok anyaállatoknak való adását, és ezáltal a humán terápia alatti biztonsági tartomány meghatározását.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Kroszkarmellóz-nátrium
Hipromellóz
Magnézium-sztearát
Mikrokristályos cellulóz

Filmbevonat

50 mg tabletta:

Polivinil-alkohol
Titán-dioxid (E171)
Talkum (E553b)
Indigokármin alumínium lakk (E132)
Kármin (E120)
Lecitin (szója)
Xantán gumi

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

50 mg tabletta:

Nem átlátszó PVC-PVDC-alumínium fólia buborékcsomagolás. 21 vagy 84 filmtablettát tartalmazó csomagolások.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011 március 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. január 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trobalt 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg retigabin filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Zöld, kerek, 7,1 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „RTG 100” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Trobalt gyógyszerrezisztens epilepsziában szenvedő, 18 éves és idősebb betegek másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamainak kiegészítő kezelésére javallott, olyan esetekben, amikor más, megfelelő gyógyszerekkel való kombinációk elégtelennek bizonyultak vagy nem voltak tolerálhatóak.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Trobalt dózisát, a beteg egyéni válaszreakciójától függően kell beállítani, a hatásosság és a tolerabilitás legmegfelelőbb egyensúlyának elérése céljából.

A legnagyobb napi kezdőösszdózis 300 mg (100 mg naponta háromszor). Ezt követően a teljes napi adag hetente legfeljebb 150 mg-mal növelhető, az adott beteg válaszreakciójától és tolerabilitásától függően. A hatásos fenntartó adag várhatóan 600 mg/nap és 1200 mg/nap között van.

A legnagyobb teljes fenntartó adag 1200 mg/nap. A napi 1200 mg-nál nagyobb adagok biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták.

Ha a betegek egy vagy több dózist nem vettek be, ajánlott, hogy vegyenek be egyetlen adagot, amint ezükbe jut.

A kihagyott adag bevitelét követően legalább 3 órának el kell telnie a következő dózis beviteléig, majd újból a szokásos adagolási rendet kell követni.

A Trobalt szedésének leállítása esetén az adagot fokozatosan, legalább 3 hetes időtartam alatt kell csökkenteni (lásd 4.4 pont).

Idősek (65 évesek és idősebbek)

A retigabin biztonságosságáról és hatásosságáról csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre 65 éves és idősebb betegek esetében. Idősebb betegeknel ajánlott a Trobalt kezdő- és fenntartó

dózisának csökkentése. A kezdő összdózis 150 mg/nap, és a titrálási időszakban a napi összdózis az adott beteg válaszreakciójától és tolerabilitásától függően legfeljebb hetente 150 mg-mal emelhető. Napi 900 mg-nál nagyobb dózisok nem ajánlottak (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Veseelégtelenség

A retigabin és metabolitjai elsősorban a vesén keresztül ürülnek.

Enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Közepesen súlyos és súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) a Trobalt kezdő és fenntartó adagjának 50%-os csökkentése ajánlott (lásd 5.2 pont). A napi kezdő összdózis 150 mg, és ajánlott, hogy a titrálási időszak során a teljes napi adag hetente 50 mg-mal emelkedjen, 600 mg/nap legnagyobb összdózisig.

Hemodialízisben részesülő végstádiumú vesebetegeknek a dialízis napján a megszokott módon kell szedniük a napi három adagot. Ezen felül egyetlen kiegészítő adag ajánlott közvetlenül a dialízis-kezelés után. Ha áttöréses görcsroham alakul ki a dialízis vége felé, a soron következő dialízis-kezelések előtt mérlegelendő egy további kiegészítő adag alkalmazása.

Májelégtelenség

Enyhe májelégtelenségben szenvedő betegeknél (Child-Pugh pontszám 5-6) nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Közepesen súlyos és súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél (Child-Pugh pontszám ≥ 7) a Trobalt kezdő és fenntartó adagjának 50%-os csökkentése ajánlott (lásd 5.2 pont). A napi kezdő összdózis 150 mg, és ajánlott, hogy a titrálási időszak során a teljes napi adag hetente 50 mg-mal emelkedjen, 600 mg/nap legnagyobb összdózisig.

Gyermekek és serdülők

A retigabin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták (lásd 5.2 pont). A jelenleg rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok leírása az 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A Trobalt-ot szájon át kell szedni. A tablettát naponta három részre elosztva kell bevenni. A tablettákat egészben kell lenyelni, és nem szabad szétrágni, összetörni vagy kettétörni.

A Trobalt étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Pigmentváltozásokat (elszíneződést) jelentettek szem szöveteiben, a retinát is beleértve, a retigabinnal végzett hosszú időtartamú klinikai vizsgálatokban, néha, de nem minden esetben a bőrön, az ajkakon, illetve a körmökön jelentkező pigmentváltozásokkal együtt (lásd az alábbi bekezdést és a 4.8 pontot). A retigabin alkalmazásának abbahagyását követően egyes betegeknél a retina pigmentáció reverzibilitását

jelentették. Ezen észlelések hosszútávú prognózisa jelenleg nem ismert, de a jelentések némelyikében a pigmentváltozások látáskárosodással társultak.

Ezen felül - többnyire optikai koherencia tomográfiás (OCT) módszerrel - azonosították a macula rendellenesség egy különálló formáját is a vitelliform maculopathia jellemzőivel (lásd 4.8 pont). A vitelliform maculopathia progressziós rátája és hatása a retina és macula funkcióra, valamint a látásra nem ismeretes. Látási rendellenességeket (a látótér beszűkülése, a centrális szenzitivitás csökkenése és csökkent látásélesség) jelentettek.

A kezelés kezdeti időpontjában és azt követően legalább 6 havonta minden betegnél részletes szemészeti kivizsgálást kell végezni beleértve a látásélesség vizsgálatát, a réslámpás vizsgálatot, a szemfenék fotográfiás vizsgálatát pupillatágítással, és a macularis OCT vizsgálatot. Ha a retina pigmentációjának megváltozását, vitelliform maculopathiát vagy látásváltozást észlelnek, a Trobalt-kezelés csak az előny-kockázat arány gondos újraértékelését követően folytatható. A kezelés folytatása esetén a beteget szorosabb ellenőrzés alatt kell tartani.

A bőr betegségei és tünetei

Pigmentváltozásokat (elszíneződést) jelentettek a bőrön, az ajkakon, illetve a körmökön a retigabinnal végzett hosszú időtartamú klinikai vizsgálatokban, néha, de nem minden esetben a szem szövetében jelentkező pigmentváltozásokkal együtt (lásd az előző bekezdést és a 4.8 pontot). Azoknál a betegeknél, akiknél ilyen elváltozások alakulnak ki, a Trobalt-kezelés csak az előny-kockázat arány gondos újraértékelését követően folytatható.

Vizeletretenció

Vizeletretenciót, dysuriát és a vizeletürítés megkezdésének nehézségét jelentették retigabinnal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban, általában a kezelés első 8 hete során (lásd 4.8 pont). A Trobalt óvatosan alkalmazandó vizeletretenció kockázatának fennállása esetén és ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak ezeknek a lehetséges hatásoknak a kockázatáról.

QT-intervallum

Egy egészséges alanyokon végzett szív-elektrofiziológiai vizsgálatban kimutatták, hogy az 1200 mg/nap dóziséig emelt retigabin QT-megnyúlást okozott. Az individuális korrigált QT-intervallum (QtCI) legfeljebb 6,7 ms-os (a 95%-os egyoldalas CI felső határértéke 12,6 ms) átlagos emelkedését figyelték meg az adagolást követő 3 órán belül. Óvatosan kell eljárni, ha a Trobalt-ot a QT-intervallumot ismertén megnövelő gyógyszerekkel együtt rendelik, valamint ismertén megnövelt QT-intervallummal rendelkezők, pangásos szívelégtelenségben, kamrai hypertrophiában, hypokalaemiában vagy hypomagnesaemiában szenvedők, továbbá a kezelést 65 éves és idősebb életkorban megkezdő betegek esetében.

Ezeknél a betegeknél a Trobalt-kezelés megkezdése előtt elektrokardiográfiás (EKG) vizsgálat ajánlott, és azoknál, akik > 440 ms kiindulási korrigált QT-intervallummal rendelkeznek, a fenntartó dózis elérésekor EKG vizsgálatot kell végezni.

Pszichiátriai kórképek

Zavart állapotot, pszichotikus zavarokat és hallucinációkat jelentettek retigabinnal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). Ezek a hatások általában a kezelés első 8 hetében fordultak elő, és gyakran vezettek az érintett betegeknél a kezelés abbahagyásához. Ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak ezeknek a lehetséges hatásoknak a kockázatáról.

Öngyilkossági kockázat

Antiepilepsziás gyógyszerekkel többféle javallatban kezelt betegeknél öngyilkossági gondolatokat és magatartást jelentettek. Antiepileptikumok randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatainak metaanalízise

az öngyilkossági gondolatok és viselkedés kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert, és a rendelkezésre álló adatok a retigabin esetében nem zárják ki a fokozott kockázat lehetőségét.

Ennek következtében a betegeknél folyamatosan ellenőrizni kell az öngyilkossági gondolatok és magatartás jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegeket (és gondviselőiket) figyelmeztetni kell arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, ha öngyilkossági gondolatok vagy magatartás jelei lépnek fel.

Idősek (65 évesek és idősebbek)

Az idős betegeknél fokozottabb lehet a központi idegrendszeri események, a vizeletretenció és a pitvarfibrilláció kockázata. A Trobalt-ot ebben a populációban óvatosan kell alkalmazni, és csökkentett kezdő, illetve fenntartó dózis ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Megvonási görcsrohamok

A rebound görcsrohamok lehetőségének minimalizálása érdekében a Trobalt szedését is fokozatosan kell leállítani. A Trobalt adagjának legalább 3 hét alatt történő csökkentése ajánlott, kivéve, ha a kezelés hirtelen leállítását biztonsági szempontok igénylik (lásd 4.2 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok

A retigabinról kimutatták, hogy befolyásolja mind a szérum-, mind pedig a vizelet bilirubin klinikai laboratóriumi meghatározását, ami hamis emelkedett értékeket eredményezhet.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Egyéb antiepileptikumok

Az *in vitro* adatok alacsony potenciált jeleztek az egyéb antiepileptikumokkal való kölcsönhatás vonatkozásában (lásd 5.2 pont). Ezért a gyógyszerinterakciós potenciált klinikai vizsgálatok összesített elemzése alapján értékelték, és bár az eredményeket nem tekintik olyan megalapozottnak mint a specifikus klinikai gyógyszer-kölcsönhatás vizsgálatokat, azok támogatják az *in vitro* adatokat.

Ezen összesített adatok alapján a retigabin nem volt klinikailag jelentős hatással az alábbi antiepileptikumok plazma maradék koncentrációjára:

- karbamazepin, klobazám, klonazepám, gabapentin, lamotrigin, levetiracetám, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin, pregabalin, topiramát, valproát, zonisamid.

Ezen kívül, az összesített adatok alapján az alábbi antiepileptikumok nem voltak klinikailag jelentős hatással a retigabin farmakokinetikájára:

- lamotrigin, levetiracetám, oxkarbazepin, topiramát, valproát.

Ez az elemzés azt is kimutatta, hogy az induktoroknak (fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál) nem volt klinikailag jelentős hatása a retigabin clearance-ére.

Mindazonáltal, a kisebb fázis II vizsgálatokban korlátozott számú betegről származó dinamikus egyensúlyi állapotú adatok azt jelzik, hogy

- a fenitoin 35%-kal csökkentheti a retigabin szisztémás expozícióját,
- a karbamazepin 33%-kal csökkentheti a retigabin szisztémás expozícióját.

Kölcsönhatás digoxinnal

In vitro vizsgálatokból származó adatok azt mutatták, hogy a retigabin N-acetil metabolitja (NAMR) a koncentrációtól függően gátolta a digoxin P-glükoprotein által közvetített transzportját.

Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálat alapján a retigabin terápiás dózisa (600-1200 mg/nap) a digoxin egyszeri orális dózisát követően csak kismértékű (8-18%-os) növekedést eredményezett a digoxin AUC értékében. Úgy tűnik, a növekedés nem függött a retigabin dózisától, és nem volt klinikailag releváns. Nem volt jelentős változás a digoxin C_{max} értékében. A digoxin dózisának módosítására nincs szükség.

Kölcsönhatás anesztetikumokkal

A Trobalt fokozhatja az egyes anesztetikumok (pl. tiopentál-nátrium) által kiváltott anesztézia időtartamát (lásd 5.1 pont).

Kölcsönhatás alkohollal

Etilalkohol (1,0 g/ttkg) együttadása retigabinnal (200 mg) egészséges önkénteseknél a látás homályosságának fokozódását eredményezte. Ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak a látásra gyakorolt lehetséges hatásokról, amennyiben a Trobalt-ot alkohollal együtt szedik.

Orális fogamzásgátlók

A retigabin legfeljebb napi 750 mg-ig terjedő dózisa esetén nem észlelték a retigabinnak az orális fogamzásgátló tabletták ösztrogén (etinil-ösztadiol) vagy progesztogén (noretindron) összetevőjének farmakokinetikájára gyakorolt, klinikailag jelentős hatását. Ezen felül az alacsony dózisu kombinált orális fogamzásgátlónak nem volt klinikailag jelentős hatása a retigabin farmakokinetikájára.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az antiepileptikumok alkalmazásával kapcsolatos általános kockázatok

A fogamzóképes nőket szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni. Ha a beteg terhességet tervez, az antiepileptikum-kezelés szükségességét felül kell vizsgálni. Az antiepileptikum-kezelés hirtelen abbahagyását kerülni kell, mert ez áttöréses görcsrohamokhoz vezethet, amelyek az anyára és a magzatra nézve egyaránt súlyos következményekkel járhatnak.

Antiepileptikumokkal kezelt anyák gyermekeinél kétszer-háromszor nagyobb a veleszületett fejlődési rendellenességek kockázata, a teljes populációban várható, kb. 3%-os incidenciához képest. A leggyakrabban jelentett rendellenességek az ajakhasadék, a cardiovascularis malformációk és a velőcső rendellenességek. Többféle antiepileptikummal végzett kezelés esetén nagyobb a congenitalis malformációk kockázata, ezért amikor csak lehetséges, monoterápiát kell alkalmazni.

A Trobalt alkalmazásával kapcsolatos kockázatok

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a retigabin tekintetében. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében, mert az ezekben a vizsgálatokban elért plazmaszintek alacsonyabbak voltak, mint az ajánlott adagolás mellett emberekben kialakuló szintek (lásd 5.3 pont). Egy patkányokon végzett, fejlődésre vonatkozó vizsgálatban, amikor az anyaállatokat retigabinnal kezelték a vemhesség alatt, késést figyeltek meg az utódok akusztikus ingerre adott válaszreakciójának kifejlődésében (lásd 5.3 pont). Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismeretes.

A Trobalt alkalmazása nem javallt a terhesség alatt, és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a retigabin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletek a retigabin és/vagy metabolitjai kiválasztódását igazolták az anyatejbe. A Trobalt alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást folytatják/függesztik fel, vagy folytatják/megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a Trobalt-terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Állatkísérletekben nem voltak a retigabin-kezeléssel összefüggő, a termékenységre hatások. Mindazonáltal, az ezekben a vizsgálatokban elért plazmaszintek alacsonyabbak voltak azoknál, mint amelyek az ajánlott dózisok mellett embereknél kialakultak (lásd 5.3 pont).

A retigabin humán termékenységre gyakorolt hatását nem értékelték.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, különösen a dózisbeállítás során, mellékhatásokat, pl. szédülést, álmoságot, diplopiát és homályos látást jelentettek (lásd 4.8 pont). Ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak az ilyen mellékhatások kockázatáról a kezelés kezdetén és ezt követően minden titrálási lépésnél, továbbá ajánlott azt tanácsolni nekik, hogy ne vezessenek, illetve ne kezeljenek gépeket, amíg meg nem állapították, hogy a Trobalt hogyan hat rájuk.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Három multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat összesített biztonságossági adatai szerint a mellékhatások intenzitása általában enyhe vagy közepesen súlyos volt, és azokat leggyakrabban a kezelés első 8 hetében jelentették. Nyilvánvaló dózisfüggés állt fenn a szédülés, az álmoság, a zavart állapot, az aphasia, a kóros koordinációs készség, a tremor, az egyensúlyzavar, a memóriazavar, a járási rendellenesség, a homályos látás és a székrekedés esetében.

A jelentések szerint a leggyakrabban a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások a szédülés, az álmoság, a fáradtságérzet és a zavart állapot voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások osztályozása az alábbi megállapodás szerint történt:

Nagyon gyakori:	$\geq 1/10$
Gyakori:	$\geq 1/100 - < 1/10$
Nem gyakori:	$\geq 1/1000 - < 1/100$
Ritka:	$\geq 1/10\,000 - < 1/1000$
Nagyon ritka:	$< 1/10\,000$

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer szerinti besorolás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Testtömeg-növekedés, Étvágyfokozódás	
Pszichiátriai kórképek		Zavart állapot Pszichotikus kórképek Hallucinációk Dezorientáltság Szorongás	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Álmosság	Amnesia Aphasia Koordinációs zavar Vertigo Paraesthesia Tremor Egyensúlyzavar Memóriaromlás Dysphasia Dysarthria Figyelemzavar Járási rendellenesség Myoclonus	Hypokinesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Több éves kezelést követően pigmentváltozásokat (elszíneződést) figyeltek meg a szem szövetében beleértve a retinát is. Ezen jelenségek némelyikében ehhez látáskárosodás társult.	Diplopia Homályos látás Szerzett vitelliform maculopathia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Émelygés Székrekedés Dyspepsia Szájszárazság	Dysphagia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Emelkedett májfunkciós vizsgálati értékek	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	A körmök, az ajkak és/vagy a bőr kékeszürkés elszíneződését figyelték meg, általában nagyobb adagoknál és sok évnyi kezelést követően.		Bőrkiütés Hyperhidrosis

Szervrendszer szerinti besorolás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Dysuria Nehezen induló vizelet Haematuria Chromaturia	Vizeletretenció Nephrolithiasis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság	Asthenia Általános rossz közérzet Perifériás oedema	

Egyes, kiválasztott mellékhatások leírása

Vizeletürítési rendellenességekkel (köztük vizeletretencióval) kapcsolatos mellékhatásokat jelentettek az összesített biztonságossági adatállományban a retigabinnal kezelt betegek 5%-ánál (lásd 4.4 pont). A mellékhatások többsége a kezelés első 8 hete alatt jelentkezett, és nem mutatkozott egyértelmű összefüggés a dózissal.

A retigabinnal kezelt betegekre vonatkozó összesített adatállományban zavart állapotot a betegek 9%-ánál, hallucinációt a betegek 2%-ánál, pszichotikus rendellenességeket pedig a betegek 1%-ánál jelentettek (lásd 4.4 pont). A mellékhatások többsége a kezelés első 8 hete alatt jelentkezett, és egyértelmű dózisfüggés csak a zavart állapot esetében állt fenn.

A klinikai vizsgálatokban résztvevő betegeknél megfigyelt nemkívánatos esemény adatok betegévenkénti expozícióra vonatkoztatva 3,6%-os köröm-, ajak-, bőr- és/vagy nyálkahártya elszíneződési rátát mutattak. Az események kumulatív incidenciája 1 évnél kb. 1%, 2 évnél 1,8%, 3 évnél 4,4%, 4 évnél 10,2% és 5 évnél 16,7%.

A klinikai vizsgálatokban résztvevő olyan betegeknél, akiket retigabinnal kezeltek és akiknél bőr és/vagy szemészeti vizsgálatot végeztek, kb. 30-40%-os arányban észleltek köröm-, ajak-, bőr és/vagy nyálkahártya-, illetve retinán kívüli ocularis pigmentációt. A klinikai vizsgálatokban résztvevő olyan betegeknél, akiket retigabinnal kezeltek és akiknél bőr és/vagy szemészeti vizsgálatot végeztek, kb. 15-30%-ban észleltek retina-pigmentációt. Ezen felül szerzett vitelliform-típusú maculopathia eseteket észleltek mind a klinikai vizsgálatokban, mind pedig a spontán mellékhatás-jelentésekben.

Az idős betegekkel szerzett adatok azt mutatják, hogy az idősök körében nagyobb valószínűséggel következhetnek be bizonyos központi idegrendszeri események, beleértve a somnolentiát, amnesiát, koordinációs zavart, vertigót, tremort, egyensúlyzavart, memóriakárosodást és járási rendellenességet is.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek és panaszok

A retigabin túlادagolásával korlátozott a tapasztalat.

A klinikai vizsgálatok során 2500 mg/nap mennyiségnél nagyobb retigabin túlادagolásokat jelentettek. A terápiás dózisoknál tapasztalt mellékhatásokon felül a retigabin túlادagolás tünetei közé az izgatottság, az agresszív magatartás és az irritabilitás tartozott. Maradandó károsodást nem jelentettek.

Egy önkéntesen végzett vizsgálatban szívritmuszavar (szívmegállás/asystole, illetve kamrai tachycardia) fordult elő két személynél egyetlen 900 mg-os retigabin dózis bevitelét követően 3 órán

belül. A szívritmuszavarok spontán rendeződtek, és mindkét önkéntes állapota következmények nélkül normalizálódott.

Kezelés

Túladagolás esetén ajánlott, hogy a beteg a klinikai állapotnak megfelelő támogató kezelésben részesüljön, beleértve az elektrokardiográfiás (EKG) megfigyelést. A további kezeléseket a helyi toxikológiai központ ajánlásai alapján kell végezni (ahol rendelkezésre állnak).

A hemodialízisről kimutatták, hogy kb. 50%-kal csökkenti a retigabin és az NAMR plazmakoncentrációját.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepilepticumok, egyéb antiepilepticumok, ATC kód: N02AX21.

Hatásmechanizmus

A káliumcsatornák az idegsejtekben található feszültségfüggő ioncsatornák egyik csoportját alkotják, és a neuronális aktivitás fontos meghatározói. *In vitro* vizsgálatok azt jelzik, hogy a retigabin elsősorban a neuronális káliumcsatornák (KCNQ2 [Kv7.2] és KCNQ3 [Kv7.3]) megnyitása révén fejti ki hatását. Ez stabilizálja a nyugalmi membránpotenciált, és kontrollálja a neuronok küszöbérték alatti elektromos ingerelhetőségét, ezáltal megelőzi az epileptiform akciós potenciál kialakulását. Több humán örökletes betegség, köztük az epilepszia hátterében a KCNQ csatornák mutációi (KCNQ2 és 3) húzódnak meg. A retigabin káliumcsatornákra gyakorolt hatásmechanizmusa jól dokumentált, azonban még nincsenek teljesen feltárva más olyan mechanizmusok, amelyek révén a retigabin antiepileptikus hatást fejthet ki.

Többféle görcsmodellben a retigabin emelte a maximális eletrosokk, a pentiléntetrazol, a pikrotoxin és az N-metil-D-aszpartát (NMDA) által kiváltott görcsindukció küszöbértékét. A retigabin ugyancsak gátló tulajdonságot mutatott többféle kindling modellben, pl. a „fully kindled state” modellben, és egyes esetekben a kindling kifejlődése alatt. Ezen felül a retigabin hatásos volt status epilepticus görcsök megelőzésében kobalttal előidézett epileptogén laesiós rágszálókban, továbbá a tonusos extensor görcsök megelőzésében genetikailag hajlamos egerekben. Azonban e modellek relevanciája a humán epilepszia vonatkozásában ismeretlen.

Farmakodinámiás hatások

Patkányokban a retigabin a tiopental-nátrium által kiváltott alvás időtartamát kb. 4 percről 53 percre, míg a propofol által kiváltott alvás időtartamát kb. 8 percről 12 percre növelte. Nem volt hatása a halotán, illetve a metohexitál-nátrium által kiváltott alvás időtartamára. A retigabin fokozhatja az egyes anesztetikumok (pl. tiopental-nátrium) által előidézett anesztézia időtartamát.

A kiegészítő retigabin-kezelés klinikai hatásossága parciális görcsrohamokban

Három multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek összesen 1239 felnőtt betegen a retigabin kiegészítő kezelés hatásosságának értékelésére másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamokban. Az összes beválogatott betegnek olyan görcsrohamai kellett, hogy legyenek, amelyeket 1 – 3 egyidejűleg alkalmazott antiepileptikum nem kontrollált megfelelően, és a betegek több mint 75%-a kettő vagy több antiepileptikumot szedett egyidejűleg. Mindegyik vizsgálatban a betegek epilepsziájának átlagos fennállása 22 év volt, míg a görcsgyakoriság kiindulási medián értéke 28 nap alatt 8 és 12 között változott. A betegeket vagy a placebo-csoportba, vagy a naponta 600, 900, illetve 1200 mg retigabinnal kezelt csoportba randomizálták (lásd 1. táblázat). Egy 8 hetes kiindulási időszakban a betegeknek ≥ 4 parciális görcsrohamon kellett átesniük 28 nap alatt. A betegek nem lehettek ≥ 21 napon át görcsmentesek. A fenntartó kezelési fázis időtartama 8 vagy 12 hét volt.

Az elsődleges hatásossági végpontok az alábbiak voltak:

- a 28-napos teljes parciális görcsgyakoriság százalékos változása a vizsgálat megkezdésétől a kettős-vak fázisig (a titrálási és a fenntartó kezelési időszak együttesen), mindhárom vizsgálatban,
- a reszponder aránya (definíció szerint azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél a 28-napos teljes parciális görcsgyakoriság $\geq 50\%$ -kal csökkent) a kiindulástól a fenntartó kezelés fázisáig (csak a 301. és a 302. sz. vizsgálat).

A retigabin kiegészítő kezelés három klinikai vizsgálatban hatásos volt, felmérték parciális görcsrohamaikban (1. táblázat). A retigabin 600 mg/nap dózisonál (egy vizsgálat), 900 mg/nap dózisonál (két vizsgálat) és 1200 mg/nap dózisonál (két vizsgálat) statisztikailag szignifikánsan hatásosabb volt, mint a placebo.

A vizsgálatokat nem arra tervezték, hogy konkrét antiepileptikum kombinációkat értékeljenek. Következésképpen, a retigabin hatásosságát és biztonságosságát nem mutatták ki egyértelmű módon, amikor olyan antiepileptikumokkal (köztük levetiracetammal) alkalmazták egyidejűleg, amelyeket a klinikai vizsgálatokban kevésbé gyakran használtak bázisterápiaként.

1. táblázat: Összefoglaló a 28-napos teljes parciális görcsroham gyakoriság és a reszponder arány százalékos változásairól

Vizsgálat (n = a kettős-vak fázis populációja; n = a fenntartó kezelés fázisának populációja)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/nap	900 mg/nap	1200 mg/nap
205. sz. vizsgálat (n = 396; n = 303)				
A teljes parciális görcsgyakoriság (medián) %-os változása	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Reszponder arány (másodlagos végpont)	26%	28%	41%	41%*
301. sz. vizsgálat (n = 305; n = 256)				
A teljes parciális görcsgyakoriság (medián) %-os változása	-18%	~	~	-44%*
Reszponder arány	23%	~	~	56%*
302. sz. vizsgálat (n = 538; n = 471)				
A teljes parciális görcsgyakoriság (medián) %-os változása	-16%	-28%*	-40%*	~
Reszponder arány	19%	39%*	47%*	~

* Statisztikailag szignifikáns, $p \leq 0,05$

~ Nem vizsgált dózis

A három placebo-kontrollos vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztéseiben a hatásosság a legalább 12 hónapos értékelési időtartamon át fennmaradt (365 beteg).

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség 0 – 2 év alatti gyermekeknél eltekint a Trobalt vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől Lennox-Gastaut szindróma indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség a 2 – 18 év alatti életkorú gyermekeknél a Lennox-Gastaut szindróma, valamint a 0 – 18 év alatti életkorú gyermekeknél a parciális görcsrohamok indikációban halasztást engedélyez a Trobalt vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Mind egyszeri, mind ismételt per os alkalmazást követően a retigabin gyorsan, általában 0,5 és 2 óra közötti t_{max} -értékkel szívódik fel. A retigabin abszolút per os biohasznosulása az intravénás dózishoz képest kb. 60%.

A retigabin nagy zsírtartalmú étellel történő egyidejű alkalmazása összességében nem eredményezett változást a retigabin felszívódásának mértékében, azonban a táplálékkal egyidejűleg alkalmazott retigabin csökkentette a C_{max} interindividuális variabilitását (23% az éhomi alkalmazáshoz képest (41%), és a C_{max} (38%-os) emelkedéséhez vezetett. Nem várható, hogy a szokásos klinikai körülmények között a táplálék C_{max} -ra gyakorolt hatása klinikailag releváns legyen. Ezért a Trobalt étellel együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

Eloszlás

A retigabin 0,1 – 2 µg/ml koncentráció-tartományban kb. 80%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. A retigabin dinamikus egyensúlyi állapotban mért megoszlási térfogata intravénás adagolást követően 2 – 3 l/kg.

Biotranszformáció

A retigabin az emberi szervezetben jelentős mértékben metabolizálódik. A retigabin dózisának jelentős része inaktív N-glükuronidokká alakul. A retigabin egy N-acetil metabolittá (NAMR) is átalakul, amely ezt követően szintén glükuronizálódik. Az NAMR antiepileptikus aktivitással rendelkezik, de állatkísérletes görsemodellekben kevésbé hatásos, mint a retigabin.

Nincs bizonyíték a retigabin vagy az NAMR citokróm P450 enzimeken történő hepatikus oxidatív metabolizmusára. Ezért nem valószínű, hogy a citokróm P450 enzim inhibitoraival vagy induktoraival történő együttladás befolyásolja a retigabin vagy az NAMR farmakokinetikáját.

Emberi máj mikroszomákon végzett *in vitro* vizsgálatok során a retigabin csekély vagy semmilyen potenciált sem mutatott a fő citokróm P450 izoenzimek (köztük a CYP1A2, a CYP2A6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2D6, a CYP2E1 és a CYP3A4/5) gátlására. Ezen felül a retigabin és az NAMR humán primer hepatocitákban nem indukálta sem a CYP1A2, sem pedig a CYP3A4/5 enzimet. Ezért nem valószínű, hogy a retigabin gátló vagy induktor mechanizmusokon keresztül befolyásolja a fő citokróm P450 izoenzim szubsztrátok farmakokinetikáját.

Elimináció

A retigabin eliminációja a májban történő metabolizáció és a vesén át végbemenő kiürülés kombinációjaként zajlik. A dózis összesen kb. 84%-át nyerték ki a vizeletből, beleértve az N-acetil metabolitot (18%), az eredeti hatóanyag és az N-acetil metabolit N-glükuronidjait (24%), vagy az eredeti hatóanyagot (36%). A retigabinnak csak a 14%-a ürült a széklettel. A retigabin plazma felezési ideje kb. 6 – 10 óra. A retigabin teljes clearance-e a plazmából, intravénás adagolást követően jellemzően 0,4 – 0,6 l/óra/kg.

Linearitás

A retigabin farmakokinetikája lényegében lineáris egészséges önkénteseknél egyszeri 25 – 600 mg-os dózisok esetén és epilepsziás betegeknél legfeljebb 1200 mg napi dóziséig, és az ismételt adagolást követően nem tapasztaltak nem várt akkumulációt.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban a retigabin AUC-értéke az egészséges önkéntesekhez képest enyhe vesekárosodásban szenvedő önkénteseknél (kreatinin-clearance 50 – 80 ml/perc) kb. 30%-kal, míg közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő önkénteseknél (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) kb. 100%-kal nőtt. A Trobalt dózisának módosítása ajánlott közepesen súlyos, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, de enyhe vesekárosodásban szenvedőknél dózismódosítás nem javallt (lásd 4.2 pont).

Egy egészséges önkénteseken és végstádiumú vesebeteg önkénteseken egyszeri dózissal végzett vizsgálatban a retigabin AUC-értéke az egészséges önkénteseknél mérthez képest kb. 100%-kal volt magasabb.

Egy krónikus hemodialízisben részesülő, végstádiumú vesebetegségben szenvedőkkel (n = 8) végzett második, egyszeri adagolásos vizsgálatban a retigabin egyetlen dózisának (100 mg) beadása után kb. 4 órával megkezdett dialízis a dialízis kezdetétől a végéig a retigabin plazma-koncentrációjának középtértékben 52%-os csökkenését eredményezte. A dialízis során a plazmakoncentráció százalékban kifejezett csökkenése 34%-60% közötti tartományban mozgott, egy beteget kivéve, ahol a csökkenés 17%-os volt.

Májkárosodás

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban enyhe májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child-Pugh pontszám 5-6) nem tapasztaltak jelentős hatást a retigabin AUC-értékére. A retigabin AUC-értéke az egészséges önkéntesekhez képest kb. 50%-kal emelkedett közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child-Pugh pontszám 7-9), és kb. 100%-kal súlyos májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child-Pugh pontszám > 9). A Trobalt dózis módosítása ajánlott közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Testtömeg

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben a retigabin clearance-e a testfelszín növekedésével emelkedett. Azonban ezt az emelkedést nem tekintik klinikailag jelentősnek, és mivel a retigabin a beteg egyéni válaszreakciójának és tolerabilitásának megfelelően kerül titrálásra, a testtömeg alapján nincs szükség dózismódosításra.

Idősek(65 évesek és idősebbek)

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban egészséges idős (66 – 82 éves) önkénteseknél a retigabin egészséges fiatal felnőtt önkéntesekhez képest lassabban eliminálódott, ami (kb. 40 – 50%-kal) magasabb AUC-értéket és hosszabb (30%-kal) terminális felezési időt eredményezett (lásd 4.2 pont).

Nem

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban fiatal felnőtt önkénteseknél kimutatták, hogy a retigabin C_{max} -értéke nők esetében kb. 65%-kal volt magasabb, mint férfiaknál, míg idős (66 – 82 éves) önkénteseknél a retigabin C_{max} nőknél kb 75%-kal volt magasabb a férfiakhoz képest. Amikor a

C_{max} -értéket a testtömegre normalizálták, a fenti értékek fiatal nőknél 30%-kal, idős nőknél pedig 40%-kal voltak magasabbak, mint a férfiaknál. Mindazonáltal, nem volt egyértelmű nemi különbség a testtömegre normalizált clearance-ben, és mivel a retigabin a beteg egyéni válaszreakciójának és tolerabilitásának megfelelően kerül titrálásra, a nem alapján nincs szükség dózismódosításra.

Rassz

Egy, több egészséges önkénteseken végzett vizsgálatot magában foglaló post hoc elemzés a fehér rasszba tartozó egészséges önkéntesekhez képest a retigabin clearance-ének 20%-os csökkenését mutatta a feketebőrű egészséges önkénteseknél. Mindazonáltal, ezt a hatást nem tekintik klinikailag jelentősnek, ezért nem javasolt a Trobalt dózisának módosítása.

Gyermekek és serdülők

A retigabin farmakokinetikáját 12 év alatti gyermekeknél nem vizsgálták.

Egy nyílt elrendezésű, ismételt adagos farmakokinetikai, biztonságossági és tolerabilitási vizsgálatban, amelyben 5 parciális görcsrohamokban szenvedő, 12-18 éves beteg vett részt, megállapították, hogy a retigabin farmakokinetikája serdülőknél összhangban volt a felnőttkori farmakokinetikával. Azonban a retigabin hatásosságát és biztonságosságát serdülőknél nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt dózissal végzetttoxicitási vizsgálatokban használt maximális adagok nagyságát a retigabin fokozott farmakológiai hatásai (köztük ataxia, hypokinesia és tremor) korlátozták. A kimutatható hatással nem járó hatóanyagszinteknél az állatok expozíciója ezen vizsgálatokban általában alacsonyabb volt, mint amit embereknél az ajánlott klinikai dózisok mellett érnek el.

Kutyákon végzett vizsgálatokban az epehólyag tágulata észlelték, de nem volt igazolható cholestasis vagy epehólyag diszfunkcióra utaló egyéb jel, és az ürített epeváladék térfogata is változatlan maradt. Kutyákban az epehólyag tágulata a máj focalis kompresszióját eredményezte. Nem észleltek epehólyag diszfunkcióra utaló klinikai jeleket.

A genotoxicitási, illetve a karcinogenitási vizsgálatokból származó nemklinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Reproduktív toxikológia

A retigabinnak nem volt hatása a termékenységre, illetve az általános reprodukzív teljesítményre.

Patkányoknál a retigabin és/vagy metabolitjai átjutottak a placentán, és olyan szöveti koncentrációkat értek el, amelyek hasonlóak voltak az anyaállatokban és a magzatokban.

Vemhes állatoknak az organogenesis időszakában retigabint adagolva, nem volt teratogenitásra utaló bizonyíték. Patkányokon végzett peri- és postnatalis fejlődési vizsgálatokban a vemhesség alatti adagolást követően összefüggést állapítottak meg a retigabin és a perinatális mortalitás fokozódása között. Ezen felül késést figyeltek meg az akusztikus hangingerekre adott válaszreakció kifejlődésében. Ezeket a jelenségeket olyan expozíciós szinteknél észlelték, amelyek alacsonyabbak voltak a klinikailag javasolt dózisokkal elérhetőknél, és amelyeket maternális toxicitás kísért (beleértve az ataxiát, hypokinesiót, tremort és csökkent testtömeg-gyarapodást). A maternális toxicitás akadályozta magasabb dózisok anyaállatoknak való adását, és ezáltal a biztonsági tartomány meghatározását a humán terápia vonatkozásában.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Kroszkarmellóz-nátrium
Hipromellóz
Magnézium-sztearát
Mikrokristályos cellulóz

Filmbevonat

100 mg tabletta:

Polivinil-alkohol
Titán-dioxid (E171)
Talkum (E553b)
Indigokármin alumínium lakk (E132)
Sárga vas-oxid (E172)
Lecitin (szója)
Xantán gumi

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

100 mg tabletta:

Nem átlátszó PVC-PVDC-alumínium buborékfólia. 21 vagy 84 filmtablettát tartalmazó csomagolások.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011 március 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. január 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trobalt 200 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg retigabin filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Sárga, hosszúkás alakú, 7,1 mm x 14 mm-es filmtabletta, egyik oldalán „RTG-200” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Trobalt gyógyszerrezisztens epilepsziában szenvedő, 18 éves és idősebb betegeknél másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamainak kiegészítő kezelésére javallott, olyan esetekben, amikor más, megfelelő gyógyszerekkel való kombinációk elégtelennek bizonyultak vagy nem voltak tolerálhatóak bizonyultak.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Trobalt dózisát, a beteg egyéni válaszreakciójától függően kell beállítani, a hatásosság és a tolerabilitás legmegfelelőbb egyensúlyának elérése céljából.

A legnagyobb napi kezdőösszdózis 300 mg (100 mg naponta háromszor). Ezt követően a teljes napi adag hetente legfeljebb 150 mg-mal növelhető, az adott beteg válaszreakciójától és tolerabilitásától függően. A hatásos fenntartó adag várhatóan 600 mg/nap és 1200 mg/nap között van.

A legnagyobb teljes fenntartó adag 1200 mg/nap. A napi 1200 mg-nál nagyobb adagok biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták.

Ha a betegek egy vagy több dózist nem vettek be, ajánlott, hogy vegyenek be egyetlen adagot, amint ezükbe jut.

A kihagyott adag bevitelét követően legalább 3 órának el kell telnie a következő dózis beviteléig, majd újból a szokásos adagolási rendet kell követni.

A Trobalt szedésének leállítása esetén az adagot fokozatosan, legalább 3 hetes időtartam alatt kell csökkenteni (lásd 4.4 pont).

Idősek (65 évesek és idősebbek)

A retigabin biztonságosságáról és hatásosságáról csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre 65 éves és idősebb betegek esetében. Idős betegeknél ajánlott a Trobalt kezdő- és fenntartó dózisának

csökkentése. A kezdő összdózis 150 mg/nap, és a titrálási időszakban a napi összdózis az adott beteg válaszreakciójától és tolerabilitásától függően legfeljebb hetente 150 mg-mal emelhető. Napi 900 mg-nál nagyobb dózisok nem ajánlottak (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

A retigabin és metabolitjai elsősorban a vesén keresztül ürülnek.

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) a Trobalt kezdő és fenntartó adagjának 50%-os csökkentése ajánlott (lásd 5.2 pont). A napi kezdő összdózis 150 mg, és ajánlott, hogy a titrálási időszak során a teljes napi adag hetente 50 mg-mal emelkedjen, 600 mg/nap legnagyobb összdózisig.

Hemodialízisben részesülő végstádiumú vesebetegeknek a dialízis napján a megszokott módon kell szedniük a napi három adagot. Ezen felül egyetlen kiegészítő adag ajánlott közvetlenül a dialízis-kezelés után. Ha áttöréses görcsroham alakul ki a dialízis vége felé, a soron következő dialízis-kezelések előtt mérlegelendő egy további kiegészítő adag alkalmazása.

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh pontszám 5-6) nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh pontszám ≥ 7) a Trobalt kezdő és fenntartó adagjának 50%-os csökkentése ajánlott (lásd 5.2 pont). A napi kezdő összdózis 150 mg, és ajánlott, hogy a titrálási időszak során a teljes napi adag hetente 50 mg-mal emelkedjen, 600 mg/nap legnagyobb összdózisig.

Gyermekek és serdülők

A retigabin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták (lásd 5.2 pont). A jelenleg rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok leírása az 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A Trobalt-ot szájon át kell szedni. A tablettát naponta három részre elosztva kell bevenni. A tablettákat egészben kell lenyelni, és nem szabad szétrágni, összetörni vagy kettétörni.

A Trobalt étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Pigmentváltozásokat (elszíneződést) jelentettek szem szöveteiben, a retinát is beleértve, a retigabinnal végzett hosszú időtartamú klinikai vizsgálatokban, néha, de nem minden esetben a bőrön, az ajkakon, illetve a körmökön jelentkező pigmentváltozásokkal együtt (lásd az alábbi bekezdést és a 4.8 pontot). A retigabin alkalmazásának abbahagyását követően egyes betegeknél a retina pigmentáció reverzibilitását

jelentették. Ezen észlelések hosszútávú prognózisa jelenleg nem ismert, de a jelentések némelyikében a pigmentváltozásokhoz látáskárosodás társult.

Ezen felül - többnyire optikai koherencia tomográfiás (OCT) módszerrel - azonosították a macula rendellenesség egy különálló formáját is a vitelliform maculopathia jellemzőivel (lásd 4.8 pont). A vitelliform maculopathia progressziós rátája és hatása a retina és macula funkcióra, valamint a látásra nem ismeretes. Látási rendellenességeket (a látótér beszűkülése, a centrális szenzitivitás csökkenése és csökkent látásélesség) jelentettek.

A kezelés kezdeti időpontjában és azt követően legalább 6 havonta minden betegnél részletes szemészeti kivizsgálást kell végezni, beleértve a látásélesség vizsgálatát, a réslámpás vizsgálatot, a szemfenék fotográfiásvizsgálatát pupillatágítással, és a macularis OCT vizsgálatot. Ha a retina pigmentációjának megváltozását, vitelliform maculopathiát vagy látásváltozást észlelnek, a Trobalt-kezelés csak az előny-kockázat arány gondos újraértékelését követően folytatható. A kezelés folytatása esetén a beteget szorosabb ellenőrzés alatt kell tartani.

A bőr betegségei és tünetei

Pigmentváltozásokat (elszíneződést) jelentettek a bőrön, az ajkakon, illetve a körmökön a retigabinnal végzett hosszú időtartamú klinikai vizsgálatokban, néha, de nem minden esetben a szem szövetekben jelentkező pigmentváltozásokkal együtt (lásd az előző bekezdést és a 4.8 pontot). Azoknál a betegeknél, akiknél ilyen elváltozások alakulnak ki, a Trobalt-kezelés csak az előny-kockázat arány gondos újraértékelését követően folytatható.

Vizeletretenció

Vizeletretenciót, dysuriát és a vizeletürítés megkezdésének nehézségét jelentették retigabinnal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban, általában a kezelés első 8 hete során (lásd 4.8 pont). A Trobalt óvatosan alkalmazandó vizeletretenció kockázatának fennállása esetén és ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak ezeknek a lehetséges hatásoknak a kockázatáról.

QT-intervallum

Egy egészséges alanyokon végzett szív-elektrofiziológiai vizsgálatban kimutatták, hogy az 1200 mg/nap dóziséig emelt retigabin QT-megnyúlást okozott. Az individuális korrigált QT-intervallum (QtCI) legfeljebb 6,7 ms-os (a 95%-os egyoldalas CI felső határértéke 12,6 ms) átlagos emelkedését figyelték meg az adagolást követő 3 órán belül. Óvatosan kell eljárni, ha a Trobalt-ot a QT-intervallumot ismertén megnövelő gyógyszerekkel együtt rendelik, valamint ismertén megnyúlt QT-intervallummal rendelkezők, pangásos szívélgtelenségben, kamrai hypertrophiában, hypokalaemiában vagy hypomagnesaemiában szenvedők, továbbá a kezelést 65 éves és idősebb életkorban megkezdő betegek esetében.

Ezeknél a betegeknél a Trobalt-kezelés megkezdése előtt elektrokardiográfiás (EKG) vizsgálat ajánlott, és azoknál, akik > 440 ms kiindulási korrigált QT-intervallummal rendelkeznek, a fenntartó dózis elérésekor EKG vizsgálatot kell végezni.

Pszichiátriai kórképek

Zavart állapotot, pszichotikus zavarokat és hallucinációkat jelentettek retigabinnal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). Ezek a hatások általában a kezelés első 8 hetében fordultak elő, és gyakran vezettek az érintett betegeknél a kezelés abbahagyásához. Ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak ezeknek a lehetséges hatásoknak a kockázatáról.

Öngyilkossági kockázat

Antiepilepsziás gyógyszerekkel többféle javallatban kezelt betegeknél öngyilkossági gondolatokat és magatartást jelentettek. Antiepileptikumok randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatainak metaanalízise

az öngyilkossági gondolatok és magatartás kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert, és a rendelkezésre álló adatok a retigabin esetében nem zárják ki a fokozott kockázat lehetőségét.

Ennek következtében a betegeknel folyamatosan ellenőrizni kell az öngyilkossági gondolatok és magatartás jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegeket (és gondviselőiket) figyelmeztetni kell arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, ha öngyilkossági gondolatok vagy magatartás jelei lépnek fel.

Idősek (65 évesek és idősebbek)

Az idős betegeknel fokozottabb lehet a központi idegrendszeri események, a vizeletretenció és a pitvarfibrilláció kockázata. A Trobalt-ot ebben a populációban óvatosan kell alkalmazni, és csökkentett kezdő, illetve fenntartó dózis ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Megvonási görcsrohamok

A rebound görcsrohamok lehetőségének minimalizálása érdekében a Trobalt szedését is fokozatosan kell leállítani. A Trobalt adagjának legalább 3 hét alatt történő csökkentése ajánlott, kivéve, ha a kezelés hirtelen leállítását biztonságsági szempontok igénylik (lásd 4.2 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok

A retigabinról kimutatták, hogy befolyásolja mind a szérum-, mind pedig a vizeletbilirubin klinikai laboratóriumi meghatározását, ami hamis emelkedett értékeket eredményezhet.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Egyéb antiepileptikumok

Az *in vitro* adatok alacsony potenciált jeleztek az egyéb antiepileptikumokkal való kölcsönhatás vonatkozásában (lásd 5.2 pont). Ezért a gyógyszerinterakciós potenciált klinikai vizsgálatok összesített elemzése alapján értékelték, és bár az eredményeket nem tekintik olyan megalapozottnak mint a specifikus klinikai gyógyszer-kölcsönhatás vizsgálatokat, azok támogatják az *in vitro* adatokat.

Ezen összesített adatok alapján a retigabin nem volt klinikailag jelentős hatással az alábbi antiepileptikumok plazma maradék koncentrációjára:

- karbamazepin, klobazám, klonazepám, gabapentin, lamotrigin, levetiracetám, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin, pregabalin, topiramát, valproát, zonisamid.

Ezen kívül, az összesített adatok alapján az alábbi antiepileptikumok nem voltak klinikailag jelentős hatással a retigabin farmakokinetikájára:

- lamotrigin, levetiracetám, oxkarbazepin, topiramát, valproát.

Ez az elemzés azt is kimutatta, hogy az induktoroknak (fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál) nem volt klinikailag jelentős hatása a retigabin clearance-ére.

Mindazonáltal, a kisebb fázis II vizsgálatokban korlátozott számú betegről származó dinamikus egyensúlyi állapotú adatok azt jelzik, hogy

- a fenitoin 35%-kal csökkentheti a retigabin szisztémás expozícióját,
- a karbamazepin 33%-kal csökkentheti a retigabin szisztémás expozícióját.

Kölcsönhatás digoxinnal

In vitro vizsgálatokból származó adatok azt mutatták, hogy a retigabin N-acetil metabolitja (NAMR) a koncentrációtól függően gátolta a digoxin P-glükoprotein által közvetített transzportját.

Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálat alapján a retigabin terápiás dózisa (600-1200 mg/nap) a digoxin egyszeri orális dózisát követően csak kismértékű (8-18%-os) növekedést eredményezett a digoxin AUC értékében. Úgy tűnik, a növekedés nem függött a retigabin dózisától, és nem volt klinikailag releváns. Nem volt jelentős változás a digoxin C_{max} értékében. A digoxin dózisának módosítására nincs szükség.

Kölcsönhatás anesztetikumokkal

A Trobalt fokozhatja az egyes anesztetikumok (pl. tiopentál-nátrium) által kiváltott anesztézia időtartamát (lásd 5.1 pont).

Kölcsönhatás alkohollal

Etilalkohol (1,0 g/ttkg) együttadása retigabinnal (200 mg) egészséges önkénteseknél a látás homályosságának fokozódását eredményezte. Ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak a látásra gyakorolt lehetséges hatásokról, amennyiben a Trobalt-ot alkohollal együtt szedik.

Orális fogamzásgátlók

A retigabin legfeljebb napi 750 mg-ig terjedő dózisa esetén nem észlelték a retigabinnak az orális fogamzásgátló tabletták ösztrogén (etinil-ösztadiol) vagy progesztogén (noretindron) összetevőjének farmakokinetikájára gyakorolt, klinikailag jelentős hatását. Ezen felül az alacsony dózisu kombinált orális fogamzásgátlónak nem volt klinikailag jelentős hatása a retigabin farmakokinetikájára.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az antiepileptikumok alkalmazásával kapcsolatos általános kockázatok

A fogamzóképes nőt szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni. Ha a beteg terhességet tervez, az antiepileptikum-kezelés szükségességét felül kell vizsgálni. Az antiepileptikum-kezelés hirtelen abbahagyását kerülni kell, mert ez áttöréses görcsrohamokhoz vezethet, amelyek az anyára és a magzatra nézve egyaránt súlyos következményekkel járhatnak.

Antiepileptikumokkal kezelt anyák gyermekeinél kétszer-háromszor nagyobb a veleszületett fejlődési rendellenességek kockázata, a teljes populációban várható, kb. 3%-os incidenciához képest. A leggyakrabban jelentett rendellenességek az ajakhasadék, a cardiovascularis malformációk és a velőcső rendellenességek. Többféle antiepileptikummal végzett kezelés esetén nagyobb a congenitalis malformációk kockázata, ezért amikor csak lehetséges, monoterápiát kell alkalmazni.

A Trobalt alkalmazásával kapcsolatos kockázatok

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a retigabin tekintetében. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében, mert az ezekben a vizsgálatokban elért plazmaszintek alacsonyabbak voltak, mint az ajánlott adagolás mellett emberekben kialakuló szintek (lásd 5.3 pont). Egy patkányokon végzett, fejlődésre vonatkozó vizsgálatban, amikor az anyaállatokat retigabinnal kezelték a vemhesség alatt, késést figyeltek meg az utódok akusztikus ingerre adott válaszreakciójának kifejlődésében (lásd 5.3 pont). Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismeretes.

A Trobalt alkalmazása nem javallt a terhesség alatt, és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a retigabin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletek a retigabin és/vagy metabolitjai kiválasztódását igazolták az anyatejbe. A Trobalt alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást folytatják/függesztik fel, vagy folytatják/megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a Trobalt-terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Állatkísérletekben nem voltak a retigabin-kezeléssel összefüggő, a termékenységre hatások. Mindazonáltal, az ezekben a vizsgálatokban elért plazmaszintek alacsonyabbak voltak azoknál, mint amelyek az ajánlott dózisok mellett embereknél kialakultak (lásd 5.3 pont).

A retigabin humán termékenységre gyakorolt hatását nem értékelték.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, különösen a dózisbeállítás során, mellékhatásokat, pl. szédülést, álmoságot, diplopiát és homályos látást jelentettek (lásd 4.8 pont). Ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak az ilyen mellékhatások kockázatáról a kezelés kezdetén és ezt követően minden titrálási lépésnél, továbbá ajánlott azt tanácsolni nekik, hogy ne vezessenek, illetve ne kezeljenek gépeket, amíg meg nem állapították, hogy a Trobalt hogyan hat rájuk.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Három multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat összesített biztonságossági adatai szerint a mellékhatások intenzitása általában enyhe vagy közepesen súlyos volt, és azokat leggyakrabban a kezelés első 8 hetében jelentették. Nyilvánvaló dózisfüggés állt fenn a szédülés, az álmoság, a zavart állapot, az aphasia, a kóros koordinációs készség, a tremor, az egyensúlyzavar, a memóriazavar, a járási rendellenesség, a homályos látás és a székrekedés esetében.

A jelentések szerint a leggyakrabban a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások a szédülés, az álmoság, a fáradtságérzet és a zavart állapot voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások osztályozása az alábbi megállapodás szerint történt:

Nagyon gyakori:	$\geq 1/10$
Gyakori:	$\geq 1/100 - < 1/10$
Nem gyakori:	$\geq 1/1000 - < 1/100$
Ritka:	$\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$
Nagyon ritka:	$< 1/10\ 000$

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer szerinti besorolás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Testtömeg-növekedés, Étvágyfokozódás	
Pszichiátriai kórképek		Zavart állapot Pszichotikus állapot Hallucinációk Dezorientáltság Szorongás	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Álmosság	Amnesia Aphasia Koordinációs zavar Vertigo Paraesthesia Tremor Egyensúlyzavar Memóriaromlás Dysphasia Dysarthria Figyelemzavar Járási rendellenesség Myoclonus	Hypokinesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Több éves kezelést követően pigmentváltozásokat (elszíneződést) figyeltek meg a szem szövetében beleértve a retinát is. Ezen jelenségek némelyikében ehhez látáskárosodás társult.	Diplopia Homályos látás Szerzett vitelliform maculopathia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Émelygés Székrekedés Dyspepsia Szájszárazság	Dysphagia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Emelkedett májfunkciós vizsgálati értékek	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	A körmök, az ajkak és/vagy a bőr kékeszürkés elszíneződését figyelték meg általában nagyobb adagoknál és sok évnyi kezelést követően.		Bőrkiütés Hyperhidrosis

Szervrendszer szerinti besorolás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Dysuria Nehezen induló vizelet Haematuria Chromaturia	Vizeletretenció Nephrolithiasis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság	Asthenia Általános rossz közérzet Perifériás oedema	

Egyes, kiválasztott mellékhatások leírása

Vizeletürítési rendellenességekkel (köztük vizeletretencióval) kapcsolatos mellékhatásokat jelentettek az összesített biztonságossági adatállományban a retigabinnal kezelt betegek 5%-ánál (lásd 4.4 pont). A mellékhatások többsége a kezelés első 8 hete alatt jelentkezett, és nem mutatkozott egyértelmű összefüggés a dózissal.

A retigabinnal kezelt betegekre vonatkozó összesített adatállományban zavart állapotot a betegek 9%-ánál, hallucinációt a betegek 2%-ánál, pszichotikus rendellenességeket pedig a betegek 1%-ánál jelentettek (lásd 4.4 pont). A mellékhatások többsége a kezelés első 8 hete alatt jelentkezett, és egyértelmű dózisfüggés csak a zavart állapot esetében állt fenn.

A klinikai vizsgálatokban résztvevő betegeknél megfigyelt nemkívánatos esemény adatok betegévenkénti expozícióra vonatkoztatva 3,6%-os köröm-,ajak-, bőr- és/vagy nyálkahártya elszíneződési rátát mutattak. Az események kumulatív incidenciája 1 évnél kb. 1%, 2 évnél 1,8%, 3 évnél 4,4%, 4 évnél 10,2% és 5 évnél 16,7%.

A klinikai vizsgálatokban résztvevő olyan betegeknél, akiket retigabinnal kezeltek és akiknél bőr és/vagy szemészeti vizsgálatot végeztek, kb. 30-40%-os arányban észleltek köröm-,ajak-, bőr és/vagy nyálkahártya-, illetve retinán kívüli oculáris pigmentációt. A klinikai vizsgálatokban résztvevő olyan betegeknél, akiket retigabinnal kezeltek és akiknél bőr és/vagy szemészeti vizsgálatot végeztek, kb. 15-30%-ban észleltek retina-pigmentációt. Ezen felül szerzett vitelliform-típusú maculopathia eseteket észleltek mind a klinikai vizsgálatokban, mind pedig a spontán mellékhatás-jelentésekben.

Az idős betegekkel szerzett adatok azt mutatják, hogy az idősök körében nagyobb valószínűséggel következhetnek be bizonyos központi idegrendszeri események, beleértve a somnolentiát, amnesiát, kordinációs zavart, vertigót, tremort, egyensúlyzavart, memóriakárosodást és járási rendellenességet is.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek és panaszok

A retigabin túlادagolásával korlátozott a tapasztalat.

A klinikai vizsgálatok során 2500 mg/nap mennyiségnél nagyobb retigabin túlادagolásokat jelentettek. A terápiás dózisoknál tapasztalt mellékhatásokon felül a retigabin túlادagolás tünetei közé az izgatottság, az agresszív magatartás és az irritabilitás tartozott. Maradandó károsodást nem jelentettek.

Egy önkéntesen végzett vizsgálatban szívritmuszavar (szívmegállás/asystole, illetve kamrai tachycardia) fordult elő két személynél egyetlen 900 mg-os retigabin dózis bevétele követően 3 órán belül. A szívritmuszavarok spontán rendeződtek, és mindkét önkéntes állapota következmények nélkül normalizálódott.

Kezelés

Túladagolás esetén ajánlott, hogy a beteg a klinikai állapotnak megfelelő támogató kezelésben részesüljön, beleértve az elektrokardiográfiás (EKG) megfigyelést. A további kezeléseket a helyi toxikológiai központ ajánlásai alapján kell végezni (ahol rendelkezésre állnak).

A hemodialízisről kimutatták, hogy kb. 50%-kal csökkenti a retigabin és az NAMR plazmakoncentrációját.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepilepticumok, egyéb antiepilepticumok, ATC kód: N03AX21.

Hatásmechanizmus

A káliumcsatornák az idegsejtekben található feszültségfüggő ioncsatornák egyik csoportját alkotják, és a neuronális aktivitás fontos meghatározói. *In vitro* vizsgálatok azt jelzik, hogy a retigabin elsősorban a neuronális káliumcsatornák (KCNQ2 [Kv7.2] és KCNQ3 [Kv7.3]) megnyitása révén fejti ki hatását. Ez stabilizálja a nyugalmi membránpotenciált, és kontrollálja a neuronok küszöbérték alatti elektromos ingerelhetőségét, ezáltal megelőzi az epileptiform akciók potenciál kialakulását. Több humán örökletes betegség, köztük az epilepszia hátterében a KCNQ csatornák mutációi (KCNQ2 és 3) húzódnak meg. A retigabin káliumcsatornákra gyakorolt hatásmechanizmusa jól dokumentált, azonban még nincsenek teljesen feltárva más olyan mechanizmusok, amelyek révén a retigabin antiepileptikus hatást fejthet ki.

Többféle görcsmodellben a retigabin emelte a maximális elektrosokk, a pentiléntetrazol, a pikrotoxin és az N-metil-D-aszpartát (NMDA) által kiváltott görcsindukció küszöbértékét. A retigabin ugyancsak gátló tulajdonságot mutatott többféle kindling modellben, pl. a „fully kindled state” modellben, és egyes esetekben a kindling kifejlődése alatt. Ezen felül a retigabin hatásos volt status epilepticus görcsök megelőzésében kobalttal előidézett epileptogén laesiók rágszálókban, továbbá a tonikus extensor görcsök megelőzésében genetikailag hajlamos egerekben. Azonban e modellek relevanciája a humán epilepszia vonatkozásában ismeretlen.

Farmakodinámiás hatások

Patkányokban a retigabin a tiopental-nátrium által kiváltott alvás időtartamát kb. 4 percről 53 percre, míg a propofol által kiváltott alvás időtartamát kb. 8 percről 12 percre növelte. Nem volt hatása a halotán, illetve a metohexitál-nátrium által kiváltott alvás időtartamára. A retigabin fokozhatja az egyes anesztetikumok (pl. tiopental-nátrium) által előidézett anesztézia időtartamát.

A kiegészítő retigabin-kezelés klinikai hatásossága parciális görcsrohamokban

Három multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek összesen 1239 felnőtt betegen a retigabin kiegészítő kezelés hatásosságának értékelésére másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamokban. Az összes beálogatott betegnek olyan görcsrohamai kellett, hogy legyenek, amelyeket 1 – 3 egyidejűleg alkalmazott antiepileptikum nem kontrollált megfelelően, és a betegek több mint 75%-a kettő vagy több antiepileptikumot szedett egyidejűleg. Mindegyik vizsgálatban a betegek epilepsziájának átlagos fennállása 22 év volt, míg a görcsgyakoriság kiindulási medián értéke 28 nap alatt 8 és 12 között változott. A betegeket vagy a placebo-csoportba, vagy a naponta 600, 900, illetve 1200 mg retigabinnal kezelt csoportba randomizálták (lásd 1. táblázat). Egy 8 hetes kiindulási időszakban a betegeknek ≥ 4 parciális

görcsrohamon kellett átesniük 28 nap alatt. A betegek nem lehettek ≥ 21 napon át görcsmentesek. A fenntartó kezelési fázis időtartama 8 vagy 12 hét volt.

Az elsődleges hatásossági végpontok az alábbiak voltak:

- a 28-napos teljes parciális görcsgyakoriság százalékos változása a vizsgálat megkezdésétől a kettős-vak fázisig (a titrálási és a fenntartó kezelési időszak együttesen), mindhárom vizsgálatban,
- a reszponderek aránya (definíció szerint azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél a 28-napos teljes parciális görcsgyakoriság $\geq 50\%$ -kal csökkent) a kiindulástól a fenntartó kezelés fázisáig (csak a 301. és a 302. sz. vizsgálat).

A retigabin kiegészítő kezelés három klinikai vizsgálatban hatásos volt felnőttek parciális görcsrohamaiban (1. táblázat). A retigabin 600 mg/nap dózisonál (egy vizsgálat), 900 mg/nap dózisonál (két vizsgálat) és 1200 mg/nap dózisonál (két vizsgálat) statisztikailag szignifikánsan hatásosabb volt, mint a placebo.

A vizsgálatokat nem arra tervezték, hogy konkrét antiepileptikum kombinációkat értékeljenek. Következésképpen, a retigabin hatásosságát és biztonságosságát nem mutatták ki egyértelmű módon, amikor olyan antiepileptikumokkal (köztük levetiracetammal) alkalmazták egyidejűleg, amelyeket a klinikai vizsgálatokban kevésbé gyakran használtak bázisterápiaként.

1. táblázat: Összefoglaló a 28-napos teljes parciális görcsroham gyakorisága és a reszponder arány százalékos változásairól

Vizsgálat (n = a kettős-vak fázis populációja; n = a fenntartó kezelés fázisának populációja)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/nap	900 mg/nap	1200 mg/nap
205. sz. vizsgálat (n = 396; n = 303)				
A teljes parciális görcsgyakoriság (medián) %-os változása	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Reszponder arány (másodlagos végpont)	26%	28%	41%	41%*
301. sz. vizsgálat (n = 305; n = 256)				
A teljes parciális görcsgyakoriság (medián) %-os változása	-18%	~	~	-44%*
Reszponder arány	23%	~	~	56%*
302. sz. vizsgálat (n = 538; n = 471)				
A teljes parciális görcsgyakoriság (medián) %-os változása	-16%	-28%*	-40%*	~
Reszponder arány	19%	39%*	47%*	~

* Statisztikailag szignifikáns, $p \leq 0,05$

~ Nem vizsgált dózis

A három placebo-kontrollos vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztéseiben a hatásosság a legalább 12 hónapos értékelési időtartamon át fennmaradt (365 beteg).

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség 0 – 2 év alatti gyermekeknél eltekint a Trobalt vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől Lennox-Gastaut szindróma indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség a 2 – 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél a Lennox-Gastaut szindróma, valamint a 0 – 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél a parciális görcsrohamok indikációban

halasztást engedélyez a Trobalt vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Mind egyszeri, mind ismételt per os alkalmazást követően a retigabin gyorsan, általában 0,5 és 2 óra közötti t_{max} -értékkel szívódik fel. A retigabin abszolút per os biohasznosulása az intravénás dózishoz képest kb. 60%.

A retigabin nagy zsírtartalmú étellel történő egyidejű alkalmazása összességében nem eredményezett változást a retigabin felszívódásának mértékében, azonban a táplálékkal egyidejűleg alkalmazott retigabin csökkentette a C_{max} interindividuális variabilitását (23%) az éhomi alkalmazáshoz képest (41%), és a C_{max} (38%-os) emelkedéséhez vezetett. Nem várható, hogy a szokásos klinikai körülmények között a táplálék C_{max} -ra gyakorolt hatása klinikailag releváns legyen. Ezért a Trobalt étellel együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

Eloszlás

A retigabin 0,1 – 2 µg/ml koncentráció-tartományban kb. 80%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. A retigabin dinamikus egyensúlyi állapotban mért megoszlási térfogata intravénás adagolást követően 2 – 3 l/kg.

Biotranszformáció

A retigabin az emberi szervezetben jelentős mértékben metabolizálódik. A retigabin dózisának jelentős része inaktív N-glükuronidokká alakul. A retigabin egy N-acetil metabolittá (NAMR) is átalakul, amely ezt követően szintén glükuronizálódik. Az NAMR antiepileptikus aktivitással rendelkezik, de állatkísérletes görcsmodellekben kevésbé hatásos, mint a retigabin.

Nincs bizonyíték a retigabin vagy az NAMR citokróm P450 enzimeken történő hepatikus oxidatív metabolizmusára. Ezért nem valószínű, hogy a citokróm P450 enzim inhibitoraival vagy induktoraival történő együttadás befolyásolja a retigabin vagy az NAMR farmakokinetikáját.

Emberi máj mikroszomákon végzett *in vitro* vizsgálatok során a retigabin csekély vagy semmilyen potenciált sem mutatott a fő citokróm P450 izoenzimek (köztük a CYP1A2, a CYP2A6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2D6, a CYP2E1 és a CYP3A4/5) gátlására. Ezen felül a retigabin és az NAMR humán primer hepatocitákban nem indukálta sem a CYP1A2, sem pedig a CYP3A4/5 enzimet. Ezért nem valószínű, hogy a retigabin gátló vagy induktor mechanizmusokon keresztül befolyásolja a fő citokróm P450 izoenzim szubsztrátok farmakokinetikáját.

Elimináció

A retigabin eliminációja a májban történő metabolizáció és a vesén át végbemenő kiürülés kombinációjaként zajlik. A dózis összesen kb. 84%-át nyerték ki a vizeletből, beleértve az N-acetil metabolitot (18%), az eredeti hatóanyag és az N-acetil metabolit N-glükuronidjait (24%), vagy az eredeti hatóanyagot (36%). A retigabinnak csak a 14%-a ürült a széklettel. A retigabin plazma felezési ideje kb. 6 – 10 óra. A retigabin teljes clearance-e a plazmából, intravénás adagolást követően jellemzően 0,4 – 0,6 l/óra/kg.

Linearitás

A retigabin farmakokinetikája lényegében lineáris egészséges önkénteseknél egyszeri 25 – 600 mg-os dózisok esetén és epilepsziás betegeknek legfeljebb 1200 mg napi dóziséig, és az ismételt adagolást követően nem tapasztaltak nem várt akkumulációt.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban a retigabin AUC-értéke az egészséges önkéntesekhez képest enyhe vesekárosodásban szenvedő önkénteseknél (kreatinin-clearance 50 – 80 ml/perc) kb. 30%-kal, míg közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő önkénteseknél (kreatinin clearance < 50 ml/perc) kb. 100%-kal nőtt. A Trobalt dózisának módosítása ajánlott közepesen súlyos, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek, de enyhe vesekárosodásban szenvedőknél dózismódosítás nem javallt (lásd 4.2 pont).

Egy egészséges önkénteseken és végstádiumú vesebeteg önkénteseken egyszeri dózissal végzett vizsgálatban a retigabin AUC-értéke az egészséges önkénteseknél mérthez képest kb. 100%-kal volt magasabb.

Egy krónikus hemodialízisben részesülő, végstádiumú vesebetegségben szenvedőkkel (n = 8) végzett második, egyszeri adagolásos vizsgálatban a retigabin egyetlen dózisának (100 mg) beadása után kb. 4 órával megkezdett dialízis a dialízis kezdetétől a végéig a retigabin plazma-koncentrációjának középértékben 52%-os csökkenését eredményezte. A dialízis során a plazmakoncentráció százalékban kifejezett csökkenése 34%-60% közötti tartományban mozgott, egy beteget kivéve, ahol a csökkenés 17%-os volt.

Májkárosodás

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban enyhe májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child-Pugh pontszám 5-6) nem tapasztaltak jelentős hatást a retigabin AUC-értékére. A retigabin AUC-értéke az egészséges önkéntesekhez képest kb. 50%-kal emelkedett közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child-Pugh pontszám 7-9), és kb. 100%-kal súlyos májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child-Pugh pontszám > 9). A Trobalt dózis módosítása ajánlott közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.2 pont).

Testtömeg

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben a retigabin clearance-a testfelszín növekedésével emelkedett. Azonban ezt az emelkedést nem tekintik klinikailag jelentősnek, és mivel a retigabin a beteg egyéni válaszügyének és tolerabilitásának megfelelően kerül titrálásra, a testtömeg alapján nincs szükség dózismódosításra.

Idősek (65 évesek és idősebbek)

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban egészséges idős (66 – 82 éves) önkénteseknél a retigabin egészséges fiatal felnőtt önkéntesekhez képest lassabban eliminálódott, ami (kb. 40 – 50%-kal) magasabb AUC-értéket és hosszabb (30%-kal) terminális felezési időt eredményezett (lásd 4.2 pont).

Nem

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban fiatal felnőtt önkénteseknél kimutatták, hogy a retigabin C_{max} -értéke nők esetében kb. 65%-kal volt magasabb, mint férfiaknál, míg idős (66 – 82 éves) önkénteseknél a retigabin C_{max} nőknél kb 75%-kal volt magasabb a férfiakhoz képest. Amikor a C_{max} -értéket a testtömegre normalizálták, a fenti értékek fiatal nőknél 30%-kal, idős nőknél pedig 40%-kal voltak magasabbak, mint a férfiaknál. Mindazonáltal, nem volt egyértelmű nemi különbség a testtömegre normalizált clearance-ben, és mivel a retigabin a beteg egyéni válaszügyének és tolerabilitásának megfelelően kerül titrálásra, a nem alapján nincs szükség dózismódosításra.

Rassz

Egy, több egészséges önkénteseken végzett vizsgálatot magában foglaló post hoc elemzés a fehér rasszba tartozó egészséges önkéntesekhez képest a retigabin clearance-ének 20%-os csökkenését mutatta a feketebőrű egészséges önkénteseknél. Mindazonáltal, ezt a hatást nem tekintik klinikailag jelentősnek, ezért nem javasolt a Trobalt dózisának módosítása.

Gyermekek és serdülők

A retigabin farmakokinetikáját 12 év alatti gyermekeknél nem vizsgálták.

Egy nyílt elrendezésű, ismételt adagos farmakokinetikai, biztonságossági és tolerabilitási vizsgálatban, amelyben 5 parciális görcsrohamokban szenvedő, 12-18 éves beteg vett részt, megállapították, hogy a retigabin farmakokinetikája serdülőknél összhangban volt a felnőttkori farmakokinetikával. Azonban a retigabin hatásosságát és biztonságosságát serdülőknél nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt dózissal végzett toxicitási vizsgálatokban használt maximális adagok nagyságát a retigabin fokozott farmakológiai hatásai (köztük ataxia, hypokinesis és tremor) korlátozták. A kimutatható hatással nem járó hatóanyagszinteknél az állatok expozíciója ezekben a vizsgálatokban általában alacsonyabb volt, mint amit embereknél az ajánlott klinikai dózisok mellett érnek el.

Kutyákon végzett vizsgálatokban az epehólyag distenzióját észlelték, de nem volt igazolható cholestasis vagy epehólyag diszfunkcióra utaló egyéb jel, és az ürített epe térfogata is változatlan maradt. Kutyáknál az epehólyag distenziója a máj focalis kompresszióját eredményezte. Nem észleltek epehólyag diszfunkcióra utaló klinikai jeleket.

A genotoxicitási illetve a karcinogenitási vizsgálatokból származó nemklinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Reproduktív toxikológia

A retigabinnak nem volt hatása a termékenységre, illetve az általános reprodukív teljesítményre.

Patkányoknál a retigabin és/vagy metabolitjai átjutottak a placentán, és olyan szöveti koncentrációkat értek el, amelyek hasonlóak voltak az anyaállatokban és a magzatokban.

Vemhes állatoknak az organogenesis időszakában retigabint adagolva, nem volt teratogenitásra utaló bizonyíték. Patkányokon végzett peri- és postnatalis fejlődési vizsgálatokban a vemhesség alatti adagolást követően összefüggést állapítottak meg a retigabin és a perinatális mortalitás fokozódása között. Ezen felül kísérték meg az akusztikus hangingerekre adott válaszreakció kifejlődésében. Ezeket a jelenségeket olyan expozíciós szinteknél észlelték, amelyek alacsonyabbak voltak a klinikailag javasolt dózissal elérhetőknél, és amelyeket maternális toxicitás kísért (beleértve az ataxiát, hypokinesist, tremort és csökkent testtömeg-gyarapodást). A maternális toxicitás akadályozta magasabb dózisok anyaállatoknak való adását, és ezáltal a humán terápia alatti biztonsági tartomány meghatározását.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Kroszkarmellóz-nátrium
Hipromellóz
Magnézium-sztearát

Mikrokristályos cellulóz

Filmbevonat

200 mg tabletta:

Polivinil-alkohol

Titán-dioxid (E171)

Talkum (E553b)

Sárga vas-oxid (E172)

Lecitin (szója)

Xantán gumi

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

200 mg tabletta:

Nem átlátszó PVC-PVDC-alumínium fólia buboréksomagolás. 84 filmtablettát tartalmazó csomagolás;
168 (2 x 84) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011 március 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. január 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trobalt 300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg retigabin filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Zöld, hosszúkás alakú, 7,1 mm x 16 mm-es filmtabletta, egyik oldalán „RTG-300” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Trobalt gyógyszerrezisztens epilepsziában szenvedő, 18 éves és idősebb betegek másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamainak kiegészítő kezelésére javallott, olyan esetekben, amikor más, megfelelő gyógyszerekkel való kombinációk elégtelennek bizonyultak vagy nem voltak tolerálhatóak.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Trobalt dózisát, a beteg egyéni válaszreakciójától függően kell beállítani, a hatásosság és a tolerabilitás legmegfelelőbb egyensúlyának elérése céljából.

A legnagyobb napi kezdőösszdózis 300 mg (100 mg naponta háromszor). Ezt követően a teljes napi adag hetente legfeljebb 150 mg-mal növelhető, az adott beteg válaszreakciójától és tolerabilitásától függően. A hatásos fenntartó adag várhatóan 600 mg/nap és 1200 mg/nap között van.

A legnagyobb teljes fenntartó adag 1200 mg/nap. A napi 1200 mg-nál nagyobb adagok biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták.

Ha a betegek egy vagy több dózist nem vettek be, ajánlott, hogy vegyenek be egyetlen adagot, amint eszükbe jut.

A kihagyott adag bevitelét követően legalább 3 órának el kell telnie a következő dózis beviteléig, majd újból a szokásos adagolási rendet kell követni.

A Trobalt szedésének leállítása esetén az adagot fokozatosan, legalább 3 hetes időtartam alatt kell csökkenteni (lásd 4.4 pont).

Idősek (65 évesek és idősebbek)

A retigabin biztonságosságáról és hatásosságáról csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre 65 éves és idősebb betegek esetében. Idős betegeknél ajánlott a Trobalt kezdő- és fenntartó dózisának

csökkentése. A kezdő összdózis 150 mg/nap, és a titrálási időszakban a napi összdózis az adott beteg válaszreakciójától és tolerabilitásától függően legfeljebb hetente 150 mg-mal emelhető. Napi 900 mg-nál nagyobb dózisok nem ajánlottak (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Veseelégtelenség

A retigabin és metabolitjai elsősorban a vesén keresztül ürülnek.

Enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Közepesen súlyos és súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) a Trobalt kezdő és fenntartó adagjának 50%-os csökkentése ajánlott (lásd 5.2 pont). A napi kezdő összdózis 150 mg, és ajánlott, hogy a titrálási időszak során a teljes napi adag hetente 50 mg-mal emelkedjen, 600 mg/nap legnagyobb összdózisig.

Hemodialízisben részesülő végstádiumú vesebetegeknek a dialízis napján a megszokott módon kell szedniük a napi három adagot. Ezen felül egyetlen kiegészítő adag ajánlott közvetlenül a dialízis-kezelés után. Ha áttörésszerű görcsroham alakul ki a dialízis vége felé, a soron következő dialízis-kezelések előtt mérlegelendő egy további kiegészítő adag alkalmazása.

Májelégtelenség

Enyhe májelégtelenségben szenvedő betegeknél (Child-Pugh pontszám 5-6) nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Közepesen súlyos és súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél (Child-Pugh pontszám ≥ 7) a Trobalt kezdő és fenntartó adagjának 50%-os csökkentése ajánlott (lásd 5.2 pont). A napi kezdő összdózis 150 mg, és ajánlott, hogy a titrálási időszak során a teljes napi adag hetente 50 mg-mal emelkedjen, 600 mg/nap legnagyobb összdózisig.

Gyermekek és serdülők

A retigabin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták (lásd 5.2 pont). A jelenleg rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok leírása az 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A Trobalt-ot szájon át kell szedni. A tablettát naponta három részre elosztva kell bevenni. A tablettákat egészben kell lenyelni, és nem szabad szétrágni, összetörni vagy kettétörni.

A Trobalt étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Pigmentváltozásokat (elszíneződést) jelentettek szem szöveteiben, a retinát is beleértve, a retigabinnal végzett hosszú időtartamú klinikai vizsgálatokban, néha, de nem minden esetben a bőrön, az ajkakon, illetve a körmökön jelentkező pigmentváltozásokkal együtt (lásd az alábbi bekezdést és a 4.8 pontot). A retigabin alkalmazásának abbahagyását követően egyes betegeknél a retina pigmentáció reverzibilitását jelentették. Ezen észlelések hosszútávú prognózisa jelenleg nem ismert, de a jelentések némelyikében a pigmentváltozásokhoz látáskárosodás társult.

Ezen felül - többnyire optikai koherencia tomográfiás (OCT) módszerrel - azonosították a macula rendellenesség egy különálló formáját is a vitelliform maculopathia jellemzőivel (lásd 4.8 pont). A vitelliform maculopathia progressziós rátája és hatása a retina és macula funkcióra, valamint a látásra nem ismeretes. Látási rendellenességeket (a látótér beszűkülése, a centrális szenzitivitás csökkenése és csökkent látásélesség) jelentettek.

A kezelés kezdeti időpontjában és azt követően legalább 6 havonta minden betegnél részletes szemészeti kivizsgálást kell végezni, beleértve a látásélesség vizsgálatát, a réslámpás vizsgálatot, a szemfenék fotográfiás vizsgálatát pupillatágítással, és a macularis OCT vizsgálatot. Ha a retina pigmentációjának megváltozását, vitelliform maculopathiát, vagy látásváltozást észlelnek, a Trobalt-kezelés csak az előny-kockázat arány gondos újraértékelését követően folytatható. A kezelés folytatása esetén a beteget szorosabb ellenőrzés alatt kell tartani.

A bőr betegségei és tünetei

Pigmentváltozásokat (elszíneződést) jelentettek a bőrön, az ajkakon, illetve a körmökön a retigabinnal végzett hosszú időtartamú klinikai vizsgálatokban, néha, de nem minden esetben a szem szöveteiben jelentkező pigmentváltozásokkal együtt (lásd az előző bekezdést és a 4.8 pontot). Azoknál a betegeknél, akiknél ilyen elváltozások alakulnak ki, a Trobalt-kezelés csak az előny-kockázat arány gondos újraértékelését követően folytatható.

Vizeletretenció

Vizeletretenciót, dysuriát és a vizeletürítés megkezdésének nehézségét jelentették retigabinnal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban, általában a kezelés első 8 hete során (lásd 4.8 pont). A Trobalt óvatosan alkalmazandó vizeletretenció kockázatának fennállása esetén és ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak ezeknek a lehetséges hatásoknak a kockázatáról.

QT-intervallum

Egy egészséges fiatalokon végzett szív elektrofiziológiás vizsgálatban kimutatták, hogy az 1200 mg/nap dózissal emelt retigabin QT-megnyúlást okozott. Az individuális korrigált QT-intervallum (QTcI) legfeljebb 67 ms-os (a 95%-os egyoldalas CI felső határértéke 12,6 ms) átlagos emelkedését figyelték meg az adagolást követő 3 órán belül. Óvatosan kell eljárni, ha a Trobalt-ot a QT-intervallumot ismertén megnyújtó gyógyszerekkel együtt rendelik, valamint ismertén megnyúlt QT-intervallummal rendelkezők, pangásos szívelégtelenségben, kamrai hypertrophiában, hypokalaemiában vagy hypomagnesaemiában szenvedők, továbbá a kezelést 65 éves és idősebb életkorban megkezdő betegek esetében.

Ezeknél a betegeknél a Trobalt-kezelés megkezdése előtt elektrokardiográfiás (EKG) vizsgálat ajánlott, és azoknál, akik > 440 ms kiindulási korrigált QT-intervallummal rendelkeznek, a fenntartó dózis elérésekor EKG vizsgálatot kell végezni.

Pszichiátriai kórképek

Zavart állapotot, pszichotikus zavarokat és hallucinációkat jelentettek retigabinnal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). Ezek a hatások általában a kezelés első 8 hetében fordultak elő,

és gyakran vezettek az érintett betegeknek a kezelés abbahagyásához. Ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak ezeknek a lehetséges hatásokról a kockázatáról.

Öngyilkossági kockázat

Antiepileptikus gyógyszerekkel többféle javallatban kezelt betegeknek öngyilkossági gondolatokat és magatartást jelentettek. Antiepileptikumok randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatának metaanalízise az öngyilkossági gondolatok és magatartás kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert, és a rendelkezésre álló adatok a retigabin esetében nem zárják ki a fokozott kockázat lehetőségét.

Ennek következtében a betegeknek folyamatosan ellenőrizni kell az öngyilkossági gondolatok és magatartás jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegeket (és gondviselőiket) figyelmeztetni kell arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, ha öngyilkossági gondolatok vagy magatartás jelei lépnek fel.

Idősek (65 évesek és idősebbek)

Az idős betegeknek fokozottabb lehet a központi idegrendszeri események, a vizeletretenció és a pitvarfibrilláció kockázata. A Trobalt-ot ebben a populációban óvatosan kell alkalmazni, és csökkentett kezdő, illetve fenntartó dózis ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Megvonási görcsrohamok

A rebound görcsrohamok lehetőségének minimalizálása érdekében a Trobalt szedését is fokozatosan kell leállítani. A Trobalt adagjának legalább 3 hét alatt történő csökkentése ajánlott, kivéve, ha a kezelés hirtelen leállítását biztonságossági szempontok igénylik (lásd 4.2 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok

A retigabinról kimutatták, hogy befolyásolja mind a szérumszintet, mind pedig a vizeletbilirubin klinikai laboratóriumi meghatározását, ami hamis emelkedett értékeket eredményezhet.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Egyéb antiepileptikumok

Az *in vitro* adatok alacsony potenciált jeleztek az egyéb antiepileptikumokkal való kölcsönhatás vonatkozásában (lásd 5.2 pont). Ezért a gyógyszerinterakciós potenciált klinikai vizsgálatok összesített elemzése alapján értékelték, és bár az eredményeket nem tekintik olyan megalapozottnak mint a specifikus klinikai gyógyszer-kölcsönhatás vizsgálatokat, azok támogatják az *in vitro* adatokat.

Ezen összesített adatok alapján a retigabin nem volt klinikailag jelentős hatással az alábbi antiepileptikumok plazma maradék koncentrációjára:

- karmamazepin, klobazám, klonazepám, gabapentin, lamotrigin, levetiracetám, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin, pregabalin, topiramát, valproát, zonisamid.

Ezen kívül, az összesített adatok alapján az alábbi antiepileptikumok nem voltak klinikailag jelentős hatással a retigabin farmakokinetikájára:

- lamotrigin, levetiracetám, oxkarbazepin, topiramát, valproát.

Ez az elemzés azt is kimutatta, hogy az induktoroknak (fenitoin, karmamazepin és fenobarbitál) nem volt klinikailag jelentős hatása a retigabin clearance-ére.

Mindazonáltal, a kisebb fázis II vizsgálatokban korlátozott számú betegről származó dinamikus egyensúlyi állapotú adatok azt jelzik, hogy

- a fenitoin 35%-kal csökkentheti a retigabin szisztémás expozícióját,
- a karbamazepin 33%-kal csökkentheti a retigabin szisztémás expozícióját.

Kölcsönhatás digoxinnal

In vitro vizsgálatokból származó adatok azt mutatták, hogy a retigabin N-acetil metabolitja (NAMR) a koncentrációtól függően gátolta a digoxin P-glükoprotein által közvetített transzportját.

Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálat alapján a retigabin terápiás dózisa (600-1200 mg/nap) a digoxin egyszeri orális dózisát követően csak kismértékű (8-18%-os) növekedést eredményezett a digoxin AUC értékében. Úgy tűnik, a növekedés nem függött a retigabin dózisától, és nem volt klinikailag releváns. Nem volt jelentős változás a digoxin C_{max} értékében. A digoxin dózisának módosítására nincs szükség.

Kölcsönhatás anesztetikumokkal

A Trobalt fokozhatja az egyes anesztetikumok (pl. tiopentál-nátrium) által kiváltott anesztézia időtartamát (lásd 5.1 pont).

Kölcsönhatás alkohollal

Etilalkohol (1,0 g/ttkg) együttdózisa retigabinnal (200 mg) egészséges önkénteseknél a látás homályosságának fokozódását eredményezte. Ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak a látásra gyakorolt lehetséges hatásokról, amennyiben a Trobalt-ot alkohollal együtt szedik.

Orális fogamzásgátlók

A retigabin legfeljebb napi 750 mg-ig terjedő dózisai esetén nem észlelték a retigabinnak az orális fogamzásgátló tabletták ösztrogén (etinil-ösztradiol) vagy progesztogén (noretindron) összetevőjének farmakokinetikájára gyakorolt, klinikailag jelentős hatását. Ezen felül az alacsony dózisú kombinált orális fogamzásgátlónak nem volt klinikailag jelentős hatása a retigabin farmakokinetikájára.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az antiepileptikumok alkalmazásával kapcsolatos általános kockázatok

A fogamzóképes nőket szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni. Ha a beteg terhességet tervez, az antiepileptikum-kezelés szükségességét felül kell vizsgálni. Az antiepileptikum-kezelés hirtelen abbahagyását kerülni kell, mert ez áttöréses görcsrohamokhoz vezethet, amelyek az anyára és a magzatra nézve egyaránt súlyos következményekkel járhatnak.

Antiepileptikumokkal kezelt anyák gyermekeinél kétszer-háromszor nagyobb a veleszületett fejlődési rendellenességek kockázata, a teljes populációban várható, kb. 3%-os incidenciához képest. A leggyakrabban jelentett rendellenességek az ajakhasadék, a cardiovascularis malformációk és a velőcső rendellenességek. Többféle antiepileptikummal végzett kezelés esetén nagyobb a congenitalis malformációk kockázata, ezért amikor csak lehetséges, monoterápiát kell alkalmazni.

A Trobalt alkalmazásával kapcsolatos kockázatok

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a retigabin tekintetében. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében, mert az ezekben a vizsgálatokban elért plazmaszintek alacsonyabbak voltak, mint az ajánlott adagolás mellett emberekben kialakuló szintek (lásd 5.3 pont). Egy patkányokon végzett, fejlődésre vonatkozó vizsgálatban, amikor az anyaállatokat retigabinnal kezelték a vemhesség alatt, késést figyeltek meg az

utódok akusztikus ingerre adott válaszreakciójának kifejlődésében (lásd 5.3 pont). Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismeretes.

A Trobalt alkalmazása nem javasolt a terhesség alatt, és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a retigabin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletek a retigabin és/vagy metabolitjai kiválasztódását igazolták az anyatejbe. A Trobalt alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást folytatják/függesztik fel, vagy folytatják/megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a Trobalt-terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Állatkísérletekben nem voltak a retigabin-kezeléssel összefüggő, a termékenységre hatások. Mindazonáltal, az ezekben a vizsgálatokban elért plazmaszintek alacsonyabbak voltak azoknál, mint amelyek az ajánlott dózisok mellett embereknél kialakultak (lásd 5.3 pont).

A retigabin humán termékenységre gyakorolt hatását nem értékelték.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, különösen a dózisbeállítás során, mellékhatásokat, pl. szédülést, álmoságot, diplopiát és homályos látást jelentettek (lásd 4.8 pont). Ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak az ilyen mellékhatások kockázatáról a kezelés kezdetén és ezt követően minden titrálási lépésnél, továbbá ajánlott azt tanácsolni nekik, hogy ne vezessenek, illetve ne kezeljenek gépeket, amíg meg nem állapították, hogy a Trobalt hogyan hat rájuk.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Három multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat összesített biztonságossági adatai szerint a mellékhatások intenzitása általában enyhe vagy közepesen súlyos volt, és azokat leggyakrabban a kezelés első 8 hetében jelentették. Nyilvánvaló dóziszfüggés állt fenn a szédülés, az álmoság, a zavart állapot, az aphasia, a kóros koordinációs készség, a tremor, az egyensúlyzavar, a memóriazavar, a járási rendellenesség, a homályos látás és a székrekedés esetében.

A jelentések szerint a leggyakrabban a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások a szédülés, az álmoság, a fáradtságérzet és a zavart állapot voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások osztályozása az alábbi megállapodás szerint történt:

Nagyon gyakori:	$\geq 1/10$
Gyakori:	$\geq 1/100 - < 1/10$
Nem gyakori:	$\geq 1/1000 - < 1/100$
Ritka:	$\geq 1/10\,000 - < 1/1000$
Nagyon ritka:	$< 1/10\,000$

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer szerinti besorolás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Testtömeg-növekedés, Étvágyfokozódás	
Pszichiátriai kórképek		Zavart állapot Pszichotikus állapot Hallucinációk Dezorientáltság Szorongás	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Álmosság	Amnesia Aphasia Koordinációs zavar Vertigo Paraesthesia Tremor Egyensúlyzavar Memóriaromlás Dysphasia Dysarthria Figyelemzavar Járási rendellenesség Myoclonus	Hypokinesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Több éves kezelést követően pigmentváltozásokat (elszíneződést) figyeltek meg a szem szövetében beleértve a retinát is. Ezen jelenségek némelyikében ehhez látáskárosodás társult.	Diplopia Homályos látás Szerzett vitelliform maculopathia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Émelygés Székrekedés Dyspepsia Szájszárazság	Dysphagia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Emelkedett májfunkciós vizsgálati értékek	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	A körmök, az ajkak és/vagy a bőr kékeszürkés elszíneződését figyelték meg általában nagyobb adagoknál és sok évnyi kezelést követően.		Bőrkiütés Hyperhidrosis

Szervrendszer szerinti besorolás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Dysuria Nehezen induló vizelet Haematuria Chromaturia	Vizeletretenció Nephrolithiasis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság	Asthenia Általános rossz közérzet Perifériás oedema	

Egyes, kiválasztott mellékhatások leírása

Vizeletürítési rendellenességekkel (köztük vizeletretencióval) kapcsolatos mellékhatásokat jelentettek az összesített biztonságossági adatállományban a retigabinnal kezelt betegek 5%-ánál (lásd 4.4 pont). A mellékhatások többsége a kezelés első 8 hete alatt jelentkezett, és nem mutatkozott egyértelmű összefüggés a dózissal.

A retigabinnal kezelt betegekre vonatkozó összesített adatállományban zavart állapotot a betegek 9%-ánál, hallucinációt a betegek 2%-ánál, pszichotikus rendellenességeket pedig a betegek 1%-ánál jelentettek (lásd 4.4 pont). A mellékhatások többsége a kezelés első 8 hete alatt jelentkezett, és egyértelmű dózisfüggés csak a zavart állapot esetében állt fenn.

A klinikai vizsgálatokban résztvevő betegeknél megfigyelt nemkívánatos esemény adatok betegévenkénti expozícióra vonatkoztatva 3,6%-os köröm-,ajak-, bőr- és/vagy nyálkahártya elszíneződési rátát mutattak. Az események kumulatív incidenciája 1 évnél kb. 1%, 2 évnél 1,8%, 3 évnél 4,4%, 4 évnél 10,2% és 5 évnél 16,7%.

A klinikai vizsgálatokban résztvevő olyan betegeknél, akiket retigabinnal kezeltek és akiknél bőr és/vagy szemészeti vizsgálatot végeztek, kb. 30-40%-os arányban észleltek köröm-,ajak-, bőr és/vagy nyálkahártya-, illetve retinán kívüli oculáris pigmentációt. A klinikai vizsgálatokban résztvevő olyan betegeknél, akiket retigabinnal kezeltek és akiknél bőr és/vagy szemészeti vizsgálatot végeztek, kb. 15-30%-ban észleltek retina-pigmentációt. Ezen felül szerzett vitelliform-típusú maculopathia eseteket észleltek mind a klinikai vizsgálatokban, mind pedig a spontán mellékhatás-jelentésekben.

Az idős betegekkel szerzett adatok azt mutatják, hogy az idősök körében nagyobb valószínűséggel következhetnek be bizonyos központi idegrendszeri események, beleértve a somnolentiát, amnesiát, koordinációs zavart, vertigót, tremort, egyensúlyzavart, memóriakárosodást és járási rendellenességet is.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek és panaszok

A retigabin túlادagolásával korlátozott a tapasztalat.

A klinikai vizsgálatok során 2500 mg/nap mennyiségnél nagyobb retigabin túlادagolásokat jelentettek. A terápiás dózisoknál tapasztalt mellékhatásokon felül a retigabin túlادagolás tünetei közé az izgatottság, az agresszív magatartás és az irritabilitás tartozott. Maradandó károsodást nem jelentettek.

Egy önkéntesen végzett vizsgálatban szívritmuszavar (szívmegállás/asystole, illetve kamrai tachycardia) fordult elő két személynél egyetlen 900 mg-os retigabin dózis bevitelét követően 3 órán

belül. A szívritmuszavarok spontán rendeződtek, és mindkét önkéntes állapota következmények nélkül normalizálódott.

Kezelés

Túladagolás esetén ajánlott, hogy a beteg a klinikai állapotnak megfelelő támogató kezelésben részesüljön, beleértve az elektrokardiográfiás (EKG) megfigyelést. A további kezeléseket a helyi toxikológiai központ ajánlásai alapján kell végezni (ahol rendelkezésre állnak).

A hemodialízisről kimutatták, hogy kb. 50%-kal csökkenti a retigabin és az NAMR plazmakoncentrációját.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepilepticumok, egyéb antiepilepticumok, ATC kód: N02BA021.

Hatásmechanizmus

A káliumcsatornák az idegsejtekben található feszültségfüggő ioncsatornák egyik csoportját alkotják, és a neuronális aktivitás fontos meghatározói. *In vitro* vizsgálatok azt jelzik, hogy a retigabin elsősorban a neuronális káliumcsatornák (KCNQ2 [Kv7.2] és KCNQ3 [Kv7.3]) megnyitása révén fejti ki hatását. Ez stabilizálja a nyugalmi membránpotenciált, és kontrollálja a neuronok küszöbérték alatti elektromos ingerelhetőségét, ezáltal megelőzi az epileptiform akciós potenciál kialakulását. Több humán örökletes betegség, köztük az epilepszia hátterében a KCNQ csatornák mutációi (KCNQ2 és 3) húzódnak meg. A retigabin káliumcsatornákra gyakorolt hatásmechanizmusa jól dokumentált, azonban még nincsenek teljesen feltárva más olyan mechanizmusok, amelyek révén a retigabin antiepileptikus hatást fejthet ki.

Többféle görcsmodellben a retigabin emelte a maximális eletrosokk, a pentiléntetrazol, a pikrotoxin és az N-metil-D-aszpartát (NMDA) által kiváltott görcsindukció küszöbértékét. A retigabin ugyancsak gátló tulajdonságot mutatott többféle kindling modellben, pl. a „fully kindled state” modellben, és egyes esetekben a kindling kifejlődése alatt. Ezen felül a retigabin hatásos volt status epilepticus görcsök megelőzésében kobalittal előidézett epileptogén laesiók rácsálókban, továbbá a tonusos extensor görcsök megelőzésében genetikailag hajlamos egerekben. Azonban e modellek relevanciája a humán epilepszia vonatkozásában ismeretlen.

Farmakodinámiás hatások

Patkányokban a retigabin a tiopentál-nátrium által kiváltott alvás időtartamát kb. 4 percről 53 percre, míg a propofol által kiváltott alvás időtartamát kb. 8 percről 12 percre növelte. Nem volt hatása a halotán, illetve a metohexitál-nátrium által kiváltott alvás időtartamára. A retigabin fokozhatja az egyes anesztetikumok (pl. tiopentál-nátrium) által előidézett anesztézia időtartamát.

A kiegészítő retigabin-kezelés klinikai hatásossága parciális görcsrohamokban

Három multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek összesen 1289 felnőtt betegen a retigabin kiegészítő kezelés hatásosságának értékelésére másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamokban. Az összes beválogatott betegnek olyan görcsrohamai kellett, hogy legyenek, amelyeket 1 – 3 egyidejűleg alkalmazott antiepileptikum nem kontrollált megfelelően, és a betegek több mint 75%-a kettő vagy több antiepileptikumot szedett egyidejűleg. Mindegyik vizsgálatban a betegek epilepsziájának átlagos fennállása 22 év volt, míg a görcsgyakoriság kiindulási medián értéke 28 nap alatt 8 és 12 között változott. A betegeket vagy a placebo-csoportba, vagy a naponta 600, 900, illetve 1200 mg retigabinnal kezelt csoportba randomizálták (lásd 1. táblázat). Egy 8 hetes kiindulási időszakban a betegeknek ≥ 4 parciális görcsrohamon kellett átesniük 28 nap alatt. A betegek nem lehettek ≥ 21 napon át görcsmentesek. A fenntartó kezelési fázis időtartama 8 vagy 12 hét volt.

Az elsődleges hatásossági végpontok az alábbiak voltak:

- a 28-napos teljes parciális görcsgyakoriság százalékos változása a vizsgálat megkezdésétől a kettős-vak fázisig (a titrálási és a fenntartó kezelési időszak együttesen), mindhárom vizsgálatban,
- a reszponder aránya (definíció szerint azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél a 28-napos teljes parciális görcsgyakoriság $\geq 50\%$ -kal csökkent) a kiindulástól a fenntartó kezelési fázisáig (csak a 301. és a 302. sz. vizsgálat).

A retigabin kiegészítő kezelés három klinikai vizsgálatban hatásos volt felnőttek parciális görcsrohaiban (1. táblázat). A retigabin 600 mg/nap dózisonál (egy vizsgálat), 900 mg/nap dózisonál (két vizsgálat) statisztikailag szignifikánsan hatásosabb volt, mint a placebo.

A vizsgálatokat nem arra tervezték, hogy konkrét antiepileptikum kombinációkat értékeljenek. Következésképpen, a retigabin hatásosságát és biztonságosságát nem mutatták ki egyértelmű módon, amikor olyan antiepileptikumokkal (köztük levetiracetammal) alkalmazták egyidejűleg, amelyeket a klinikai vizsgálatokban kevésbé gyakran használtak bázisterápiaként.

1. táblázat: Összefoglaló a 28-napos teljes parciális görcsroham gyakoriság és a reszponder arány százalékos változásairól

Vizsgálat (n = a kettős-vak fázis populációja; n = a fenntartó kezelés fázisának populációja)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/nap	900 mg/nap	1200 mg/nap
205. sz. vizsgálat (n = 396; n = 303)				
A teljes parciális görcsgyakoriság (medián) %-os változása	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Reszponder arány (másodlagos végpont)	26%	28%	41%	41%*
301. sz. vizsgálat (n = 305; n = 256)				
A teljes parciális görcsgyakoriság (medián) %-os változása	-18%	~	~	-44%*
Reszponder arány	23%	~	~	56%*
302. sz. vizsgálat (n = 538; n = 471)				
A teljes parciális görcsgyakoriság (medián) %-os változása	-16%	-28%*	-40%*	~
Reszponder arány	19%	39%*	47%*	~

* Statisztikailag szignifikáns, $p \leq 0,05$

~ Nem vizsgált dózis

A három placebo-kontrollos vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztéseiben a hatásosság a legalább 12 hónapos értékelési időtartamon át fennmaradt (365 beteg).

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség 0 – 2 év alatti gyermekeknél eltekint a Trobalt vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől Lennox-Gastaut szindróma indikációban (lásd a 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség a 2 – 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél a Lennox-Gastaut szindróma, valamint a 0 – 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél a parciális görcsrohamok indikációban halasztást engedélyez a Trobalt vizsgálati eredményei benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Mind egyszeri, mind ismételt per os alkalmazást követően a retigabin gyorsan, általában 0,5 és 2 óra közötti t_{max} -értékkel szívódik fel. A retigabin abszolút per os biohasznosulása az intravénás dózishoz képest kb. 60%.

A retigabin nagy zsírtartalmú étellel történő egyidejű alkalmazása összességében nem eredményezett változást a retigabin felszívódásának mértékében, azonban a táplálékkal egyidejűleg alkalmazott retigabin csökkentette a C_{max} interindividuális variabilitását (23%) az éhomi alkalmazáshoz képest (41%), és a C_{max} (38%-os) emelkedéséhez vezetett. Nem várható, hogy a szokásos klinikai körülmények között a táplálék C_{max} -ra gyakorolt hatása klinikailag releváns legyen. Ezért a Trobalt étellel együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

Eloszlás

A retigabin 0,1 – 2 µg/ml koncentráció-tartományban kb. 80%-ban kötődik a plazmafehérjéhez. A retigabin dinamikus egyensúlyi állapotban mért megoszlási térfogata intravénás adagolást követően 2 – 3 l/kg.

Biotranszformáció

A retigabin az emberi szervezetben jelentős mértékben metabolizálódik. A retigabin dózisának jelentős része inaktív N-glükuronidokká alakul. A retigabin egy N-acetil metabolittá (NAMR) is átalakul, amely ezt követően szintén glükuronizálódik. Az NAMR antiepileptikus aktivitással rendelkezik, de állatkísérletes görcsmodellekben kevésbé hatásos, mint a retigabin.

Nincs bizonyíték a retigabin vagy az NAMR citokróm P450 enzimeken történő hepatikus oxidatív metabolizmusára. Ezért nem valószínű, hogy a citokróm P450 enzim inhibitoraival vagy induktoraival történő együttadás befolyásolja a retigabin vagy az NAMR farmakokinetikáját.

Emberi máj mikroszomákon végzett *in vitro* vizsgálatok során a retigabin csekély vagy semmilyen potenciált sem mutatott a fő citokróm P450 izoenzimek (köztük a CYP1A2, a CYP2A6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2D6, a CYP2E1 és a CYP3A4/5) gátlására. Ezen felül a retigabin és az NAMR humán primer hepatocitákban nem indukálta sem a CYP1A2, sem pedig a CYP3A4/5 enzimet. Ezért nem valószínű, hogy a retigabin gátló vagy induktor mechanizmusokon keresztül befolyásolja a fő citokróm P450 izoenzim szubsztrátok farmakokinetikáját.

Elimináció

A retigabin eliminációja a májban történő metabolizáció és a vesén át végbemenő kiürülés kombinációjaként zajlik. A dózis összesen kb. 84%-át nyerték ki a vizeletből, beleértve az N-acetil metabolitot (18%), az eredeti hatóanyag és az N-acetil metabolit N-glükuronidjait (24%), vagy az eredeti hatóanyagot (36%). A retigabinnak csak a 14%-a ürült a széklettel. A retigabin plazma felezési ideje kb. 6 – 10 óra. A retigabin teljes clearance-e a plazmából, intravénás adagolást követően jellemzően 0,4 – 0,6 l/óra/kg.

Linearitás

A retigabin farmakokinetikája lényegében lineáris egészséges önkénteseknél egyszeri 25 – 600 mg-os dózisok esetén és epilepsziás betegeknél legfeljebb 1200 mg napi dózisig, és az ismételt adagolást követően nem tapasztaltak nem várt akkumulációt.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban a retigabin AUC-értéke az egészséges önkéntesekhez képest enyhe vesekárosodásban szenvedő önkénteseknél (kreatinin-clearance 50 – 80 ml/perc) kb. 30%-kal, míg közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő önkénteseknél (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) kb. 100%-kal nőtt. A Trobalt dózisának módosítása ajánlott közepesen súlyos, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek, de enyhe vesekárosodásban szenvedőknél dózismódosítás nem javallt (lásd 4.2 pont).

Egy egészséges önkénteseken és végstádiumú vesebeteg önkénteseken egyszeri dózissal végzett vizsgálatban a retigabin AUC-értéke az egészséges önkénteseknél mérthez képest kb. 100%-kal volt magasabb.

Egy krónikus hemodialízisben részesülő, végstádiumú vesebetegségben szenvedőkkel (n = 8) végzett második, egyszeri adagolásos vizsgálatban a retigabin egyetlen dózisának (100 mg) beadása után kb. 4 órával megkezdett dialízis a dialízis kezdetétől a végéig a retigabin plazma-koncentrációjának középértékben 52%-os csökkenését eredményezte. A dialízis során a plazmakoncentráció százalékban kifejezett csökkenése 34%-60% közötti tartományban mozgott, egy beteget kivéve, ahol a csökkenés 17%-os volt.

Májkárosodás

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban enyhe májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child-Pugh pontszám 5-6) nem tapasztaltak jelentős hatást a retigabin AUC-értékére. A retigabin AUC-értéke az egészséges önkéntesekhez képest kb. 50%-kal emelkedett közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child-Pugh pontszám 7-9), és kb. 100%-kal súlyos májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child-Pugh pontszám > 9). A Trobalt dózis módosítása ajánlott közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.2 pont).

Testtömeg

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben a retigabin clearance-e a testfelszín növekedésével emelkedett. Azonban ezt az emelkedést nem tekintik klinikailag jelentősnek, és mivel a retigabin a beteg egyéni válaszügyének és tolerabilitásának megfelelően kerül titrálásra, a testtömeg alapján nincs szükség dózismódosításra.

Idősek (65 évesek és idősebbek)

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban egészséges idős (66 – 82 éves) önkénteseknél a retigabin egészséges fiatal felnőtt önkéntesekhez képest lassabban eliminálódott, ami (kb. 40 – 50%-kal) magasabb AUC-értéket és hosszabb (30%-kal) terminális felezési időt eredményezett (lásd 4.2 pont).

Nem

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban fiatal felnőtt önkénteseknél kimutatták, hogy a retigabin C_{max} -értéke nők esetében kb. 65%-kal volt magasabb, mint férfiaknál, míg idős (66 – 82 éves) önkénteseknél a retigabin C_{max} nőknél kb. 75%-kal volt magasabb a férfiakhoz képest. Amikor a C_{max} értéket a testtömegre normalizálták, a fenti értékek fiatal nőknél 30%-kal, idős nőknél pedig 40%-kal voltak magasabbak, mint a férfiaknál. Mindazonáltal, nem volt egyértelmű nemi különbség a testtömegre normalizált clearance-ben, és mivel a retigabin a beteg egyéni válaszügyének és tolerabilitásának megfelelően kerül titrálásra, a nem alapján nincs szükség dózismódosításra.

Rassz

Egy, több egészséges önkénteseken végzett vizsgálatot magában foglaló post hoc elemzés a fehér rasszba tartozó egészséges önkéntesekhez képest a retigabin clearance-ének 20%-os csökkenését mutatta a feketebőrű egészséges önkénteseknél. Mindazonáltal, ezt a hatást nem tekintik klinikailag jelentősnek, ezért nem javasolt a Trobalt dózisának módosítása.

Gyermekek és serdülők

A retigabin farmakokinetikáját 12 év alatti gyermekeknél nem vizsgálták.

Egy nyílt elrendezésű, ismételt adagos farmakokinetikai, biztonságossági és tolerabilitási vizsgálatban, amelyben 5 parciális görcsrohamokban szenvedő, 12-18 éves beteg vett részt, megállapították, hogy a retigabin farmakokinetikája serdülőknél összhangban volt a felnőttkori farmakokinetikával. Azonban a retigabin hatásosságát és biztonságosságát serdülőknél nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt dózissal végzett toxicitási vizsgálatokban használt maximális adagok nagyságát a retigabin fokozott farmakológiai hatásai (köztük ataxia, hypokinesis és tremor) korlátozták. A kimutatható hatással nem járó hatóanyagszinteknél az állatok expozíciója ezekben a vizsgálatokban általában alacsonyabb volt, mint amit embereknél az ajánlott klinikai dózisok mellett érnek el.

Kutyákon végzett vizsgálatokban az epehólyag distenzióját észlelték, de nem volt igazolható cholestasis vagy epehólyag diszfunkcióra utaló egyéb jel, és az ürített epe térfogata is változatlan maradt. Kutyáknál az epehólyag distenziója a máj focalis kompresszióját eredményezte. Nem észleltek epehólyag diszfunkcióra utaló klinikai jeleket.

A genotoxicitási illetve a karcinogenitási vizsgálatokból származó nemklinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Reproduktív toxikológia

A retigabinnak nem volt hatása a termékenységre, illetve az általános reprodukzív teljesítményre.

Patkányoknál a retigabin és/vagy metabolitjai átjutottak a placentán, és olyan szöveti koncentrációkat értek el, amelyek hasonlóak voltak az anyaállatokban és a magzatokban.

Vemhes állatoknak az organogenesis időszakában retigabint adagolva, nem volt teratogenitásra utaló bizonyíték. Patkányokon végzett peri- és postnatalis fejlődési vizsgálatokban a vemhesség alatti adagolást követően összefüggést állapítottak meg a retigabin és a perinatális mortalitás fokozódása között. Ezen felül késést figyeltek meg az akusztikus hangingerekre adott válaszreakció kifejlődésében. Ezeket a jelenségeket olyan expozíciós szinteknél észlelték, amelyek alacsonyabbak voltak a klinikailag javasolt dózisokkal elérhetőknél, és amelyeket maternális toxicitás kísért (beleértve az ataxiát, hypokinesist, tremort és csökkent testtömeg-gyarapodást). A maternális toxicitás akadályozta magasabb dózisok anyaállatoknak való adását, és ezáltal a humán terápia alatti biztonsági tartomány meghatározását.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Kroszkarmellóz-nátrium
Hipromellóz
Magnézium-sztearát
Mikrokristályos cellulóz

Filmbevonat

300 mg tableta:
Polivinil-alkohol

Titán-dioxid (E171)
Talkum (E553b)
Indigokármin alumínium lakk (E132)
Sárga vas-oxid (E172)
Lecitin (szója)
Xantán gumi

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

300 mg tabletta:

Nem átlátszó PVC-PVDC-alumínium fólia buboréksomagolás. 84 filmtablettát tartalmazó csomagolás;
168 (2 x 84) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011 március 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. január 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trobalt 400 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

400 mg retigabin filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Bíborszínű, hosszúkás alakú, 8,1 mm x 18 mm-es filmtabletta, egyik oldalán „RTG-400” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Trobalt gyógyszerrezisztens epilepsziában szenvedő, 18 éves és idősebb betegek másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamainak kiegészítő kezelésére javallott, olyan esetekben, amikor más, megfelelő gyógyszerekkel való kombinációk elégtelennek bizonyultak vagy nem voltak tolerálhatóak.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Trobalt dózisát, a beteg egyéni válaszreakciójától függően kell beállítani, a hatásosság és a tolerabilitás legmegfelelőbb egyensúlyának elérése céljából.

A legnagyobb napi kezdőösszdózis 300 mg (100 mg naponta háromszor). Ezt követően a teljes napi adag hetente legfeljebb 150 mg-mal növelhető, az adott beteg válaszreakciójától és tolerabilitásától függően. A hatásos fenntartó adag várhatóan 600 mg/nap és 1200 mg/nap között van.

A legnagyobb teljes fenntartó adag 1200 mg/nap. A napi 1200 mg-nál nagyobb adagok biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták.

Ha a betegek egy vagy több dózist nem vettek be, ajánlott, hogy vegyenek be egyetlen adagot, amint eszükbe jut.

A kihagyott adag bevitelét követően legalább 3 órának el kell telnie a következő dózis beviteléig, majd újból a szokásos adagolási rendet kell követni.

A Trobalt szedésének leállítása esetén az adagot fokozatosan, legalább 3 hetes időtartam alatt kell csökkenteni (lásd 4.4 pont).

Idősek (65 évesek és idősebbek)

A retigabin biztonságosságáról és hatásosságáról csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre 65 éves és idősebb betegek esetében. Idős betegeknél ajánlott a Trobalt kezdő- és fenntartó dózisának

csökkentése. A kezdő összdózis 150 mg/nap, és a titrálási időszakban a napi összdózis az adott beteg válaszreakciójától és tolerabilitásától függően legfeljebb hetente 150 mg-mal emelhető. Napi 900 mg-nál nagyobb dózisok nem ajánlottak (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

A retigabin és metabolitjai elsősorban a vesén keresztül ürülnek.

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) a Trobalt kezdő és fenntartó adagjának 50%-os csökkentése ajánlott (lásd 5.2 pont). A napi kezdő összdózis 150 mg, és ajánlott, hogy a titrálási időszak során a teljes napi adag hetente 50 mg-mal emelkedjen, 600 mg/nap legnagyobb összdózisig.

Hemodialízisben részesülő végstádiumú vesebetegeknek a dialízis napján a megszokott módon kell szedniük a napi három adagot. Ezen felül egyetlen kiegészítő adag ajánlott közvetlenül a dialízis-kezelés után. Ha áttöréses görcsroham alakul ki a dialízis vége felé, a soron következő dialízis-kezelések előtt mérlegelendő egy további kiegészítő adag alkalmazása.

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh pontszám 5-6) nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh pontszám ≥ 7) a Trobalt kezdő és fenntartó adagjának 50%-os csökkentése ajánlott (lásd 5.2 pont). A napi kezdő összdózis 150 mg, és ajánlott, hogy a titrálási időszak során a teljes napi adag hetente 50 mg-mal emelkedjen, 600 mg/nap legnagyobb összdózisig.

Gyermekek és serdülők

A retigabin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták (lásd 5.2 pont). A jelenleg rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok leírása az 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A Trobalt-ot szájon át kell szedni. A tablettát naponta három részre elosztva kell bevenni. A tablettákat egészben kell lenyelni, és nem szabad szétrágni, összetörni vagy kettétörni.

A Trobalt étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Pigmentváltozásokat (elszíneződést) jelentettek szem szöveteiben a retinát is beleértve a retagabinnal végzett hosszú időtartamú klinikai vizsgálatokban, néha, de nem minden esetben a bőrön, az ajkakon, illetve a körmökön jelentkező pigmentváltozásokkal együtt (lásd az alábbi bekezdést és a 4.8 pontot). A retigabin alkalmazásának abbahagyását követően egyes betegeknél a retina pigmentáció reverzibilitását

jelentették. Ezen észlelések hosszútávú prognózisa jelenleg nem ismert, de a jelentések némelyikében a pigmentváltozásokhoz látáskárosodás társult.

Ezen felül - többnyire optikai koherencia tomográfiás (OCT) módszerrel - azonosították a macula rendellenesség egy különálló formáját is a vitelliform maculopathia jellemzőivel (lásd 4.8 pont). A vitelliform maculopathia progressziós rátája és hatása a retina és macula funkcióra, valamint a látásra nem ismeretes. Látási rendellenességeket (a látótér beszűkülése, a centrális szenzitivitás csökkenése és csökkent látásélesség) jelentettek.

A kezelés kezdeti időpontjában és azt követően legalább 6 havonta minden betegnél részletes szemészeti kivizsgálást kell végezni beleértve a látásélesség vizsgálatát, a réslámpás vizsgálatot, a szemfenék fotográfiás vizsgálatát pupillatágítással, és a macularis OCT vizsgálatot. Ha a retina pigmentációjának megváltozását, vitelliform maculopathiát, vagy látásváltozást észlelnek, a Trobalt-kezelés csak az előny-kockázat arány gondos újraértékelését követően folytatható. A kezelés folytatása esetén a beteget szorosabb ellenőrzés alatt kell tartani.

A bőr betegségei és tünetei

Pigmentváltozásokat (elszíneződést) jelentettek a bőrön, az ajkakon, illetve a körmökön a retigabinnal végzett hosszú időtartamú klinikai vizsgálatokban, néha, de nem minden esetben a szem szövetekben jelentkező pigmentváltozásokkal együtt (lásd az előző bekezdést és a 4.8 pontot). Azoknál a betegeknél, akiknél ilyen elváltozások alakulnak ki, a Trobalt-kezelés csak az előny-kockázat arány gondos újraértékelését követően folytatható.

Vizeletretenció

Vizeletretenciót, dysuriát és a vizeletürítés megkezdésének nehézségét jelentették retigabinnal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban, általában a kezelés első 8 hete során (lásd 4.8 pont). A Trobalt óvatosan alkalmazandó vizeletretenció kockázatának fennállása esetén és ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak ezeknek a lehetséges hatásoknak a kockázatáról.

QT-intervallum

Egy egészséges alanyokon végzett szív-elektrofiziológiai vizsgálatban kimutatták, hogy az 1200 mg/nap dóziséig emelt retigabin QT-megnyúlást okozott. Az individuális korrigált QT-intervallum (QtCI) legfeljebb 6,7 ms-os (a 95%-os egyoldalas CI felső határértéke 12,6 ms) átlagos emelkedését figyelték meg az adagolást követő 3 órán belül. Óvatosan kell eljárni, ha a Trobalt-ot a QT-intervallumot ismertén megnövelő gyógyszerekkel együtt rendelik, valamint ismertén megnövelt QT-intervallummal rendelkezők, pangásos szívelégtelenségben, kamrai hypertrophiában, hypokalaemiában vagy hypomagnesaemiában szenvedők, továbbá a kezelést 65 éves és idősebb életkorban megkezdő betegek esetében.

Ezeknél a betegeknél a Trobalt-kezelés megkezdése előtt elektrokardiográfiás (EKG) vizsgálat ajánlott, és azoknál, akik > 440 ms kiindulási korrigált QT-intervallummal rendelkeznek, a fenntartó dózis elérésekor EKG vizsgálatot kell végezni.

Pszichiátriai kórképek

Zavart állapotot, pszichotikus zavarokat és hallucinációkat jelentettek retigabinnal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). Ezek a hatások általában a kezelés első 8 hetében fordultak elő, és gyakran vezettek az érintett betegeknél a kezelés abbahagyásához. Ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak ezeknek a lehetséges hatásoknak a kockázatáról.

Öngyilkossági kockázat

Antiepilepsziás gyógyszerekkel többféle javallatban kezelt betegeknél öngyilkossági gondolatokat és magatartást jelentettek. Antiepileptikumok randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatainak metaanalízise

az öngyilkossági gondolatok és magatartás kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert, és a rendelkezésre álló adatok a retigabin esetében nem zárják ki a fokozott kockázat lehetőségét.

Ennek következtében a betegeknel folyamatosan ellenőrizni kell az öngyilkossági gondolatok és magatartás jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegeket (és gondviselőiket) figyelmeztetni kell arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, ha öngyilkossági gondolatok vagy magatartás jelei lépnek fel.

Idősek (65 évesek és idősebbek)

Az idős betegeknel fokozottabb lehet a központi idegrendszeri események, a vizeletretenció és a pitvarfibrilláció kockázata. A Trobalt-ot ebben a populációban óvatosan kell alkalmazni, és csökkentett kezdő, illetve fenntartó dózis ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Megvonási görcsrohamok

A rebound görcsrohamok lehetőségének minimalizálása érdekében a Trobalt szedését is fokozatosan kell leállítani. A Trobalt adagjának legalább 3 hét alatt történő csökkentése ajánlott, kivéve, ha a kezelés hirtelen leállítását biztonsági szempontok igénylik (lásd 4.2 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok

A retigabinról kimutatták, hogy befolyásolja mind a szérum-, mind pedig a vizelet bilirubin klinikai laboratóriumi meghatározását, ami hamis emelkedett értékeket eredményezhet.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Egyéb antiepileptikumok

Az *in vitro* adatok alacsony potenciált jeleztek az egyéb antiepileptikumokkal való kölcsönhatás vonatkozásában (lásd 5.2 pont). Ezért a gyógyszerinterakciós potenciált klinikai vizsgálatok összesített elemzése alapján értékelték, és bár az eredményeket nem tekintik olyan megalapozottnak mint a specifikus klinikai gyógyszer-kölcsönhatás vizsgálatokat, azok támogatják az *in vitro* adatokat.

Ezen összesített adatok alapján a retigabin nem volt klinikailag jelentős hatással az alábbi antiepileptikumok plazma maradék koncentrációjára:

- karbamazepin, klobazám, klonazepám, gabapentin, lamotrigin, levetiracetám, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin, pregabalin, topiramát, valproát, zonisamid.

Ezen kívül, az összesített adatok alapján az alábbi antiepileptikumok nem voltak klinikailag jelentős hatással a retigabin farmakokinetikájára:

- lamotrigin, levetiracetám, oxkarbazepin, topiramát, valproát.

Ez az elemzés azt is kimutatta, hogy az induktoroknak (fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál) nem volt klinikailag jelentős hatása a retigabin clearance-ére.

Mindazonáltal, a kisebb fázis II vizsgálatokban korlátozott számú betegről származó dinamikus egyensúlyi állapotú adatok azt jelzik, hogy

- a fenitoin 35%-kal csökkentheti a retigabin szisztémás expozícióját,
- a karbamazepin 33%-kal csökkentheti a retigabin szisztémás expozícióját.

Kölcsönhatás digoxinnal

In vitro vizsgálatokból származó adatok azt mutatták, hogy a retigabin N-acetil metabolitja (NAMR) a koncentrációtól függően gátolta a digoxin P-glükoprotein által közvetített transzportját.

Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálat alapján a retigabin terápiás dózisa (600-1200 mg/nap) a digoxin egyszeri orális dózist követően csak kismértékű (8-18%-os) növekedést eredményezett a digoxin AUC értékében. Úgy tűnik, a növekedés nem függött a retigabin dózistól, és nem volt klinikailag releváns. Nem volt jelentős változás a digoxin C_{max} értékében. A digoxin dózisának módosítására nincs szükség.

Kölcsönhatás anesztetikumokkal

A Trobalt fokozhatja az egyes anesztetikumok (pl. tiopentál-nátrium) által kiváltott anesztézia időtartamát (lásd 5.1 pont).

Kölcsönhatás alkohollal

Etilalkohol (1,0 g/ttkg) együttadása retigabinnal (200 mg) egészséges önkénteseknél a látás homályosságának fokozódását eredményezte. Ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak a látásra gyakorolt lehetséges hatásokról, amennyiben a Trobalt-ot alkohollal együtt szedik.

Orális fogamzásgátlók

A retigabin legfeljebb napi 750 mg-ig terjedő dózisa esetén nem észlelték a retigabinnal az orális fogamzásgátló tabletták ösztrogén (etinil-ösztadiol) vagy progesztogén (noretindron) összetevőjének farmakokinetikájára gyakorolt, klinikailag jelentős hatását. Ezen felül az alacsony dózisú kombinált orális fogamzásgátlónak nem volt klinikailag jelentős hatása a retigabin farmakokinetikájára.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az antiepileptikumok alkalmazásával kapcsolatos általános kockázatok

A fogamzóképes nőt szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni. Ha a beteg terhességet tervez, az antiepileptikum-kezelés szükségességét felül kell vizsgálni. Az antiepileptikum-kezelés hirtelen abbahagyását kerülni kell, mert ez átöröszes görcsrohamokhoz vezethet, amelyek az anyára és a magzatra nézve egyaránt súlyos következményekkel járhatnak.

Antiepileptikumokkal kezelt anyák gyermekeinél kétszer-háromszor nagyobb a veleszületett fejlődési rendellenességek kockázata, a teljes populációban várható, kb. 3%-os incidenciához képest. A leggyakrabban jelentett rendellenességek az ajakhasadék, a cardiovascularis malformációk és a velőcső rendellenességek. Többféle antiepileptikummal végzett kezelés esetén nagyobb a congenitalis malformációk kockázata, ezért amikor csak lehetséges, monoterápiát kell alkalmazni.

A Trobalt alkalmazásával kapcsolatos kockázatok

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a retigabin tekintetében. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében, mert az ezekben a vizsgálatokban elért plazmaszintek alacsonyabbak voltak, mint az ajánlott adagolás mellett emberekben kialakuló szintek (lásd 5.3 pont). Egy patkányokon végzett, fejlődésre vonatkozó vizsgálatban, amikor az anyaállatokat retigabinnal kezelték a vemhesség alatt, késést figyeltek meg az utódok akusztikus ingerre adott válaszreakciójának kifejlődésében (lásd 5.3 pont). Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismeretes.

A Trobalt alkalmazása nem javallt a terhesség alatt, és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a retigabin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletek a retigabin és/vagy metabolitjai kiválasztódását igazolták az anyatejbe. A Trobalt alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást folytatják/függesztik fel, vagy folytatják/megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a Trobalt-terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Állatkísérletekben nem voltak a retigabin-kezeléssel összefüggő, a termékenységre hatások. Mindazonáltal, az ezekben a vizsgálatokban elért plazmaszintek alacsonyabbak voltak azoknál, mint amelyek az ajánlott dózisok mellett embereknél kialakultak (lásd 5.3 pont).

A retigabin humán termékenységre gyakorolt hatását nem értékelték.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, különösen a dózisbeállítás során, mellékhatásokat, pl. szédülést, álmoságot, diplopiát és homályos látást jelentettek (lásd 4.8 pont). Ajánlott, hogy a betegek tájékoztatást kapjanak az ilyen mellékhatások kockázatáról a kezelés kezdetén és ezt követően minden titrálási lépésnél, továbbá ajánlott azt tanácsolni nekik, hogy ne vezessenek, illetve ne kezeljenek gépeket, amíg meg nem állapították, hogy a Trobalt hogyan hat rájuk.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Három multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat összesített biztonságossági adatai szerint a mellékhatások intenzitása általában enyhe vagy közepesen súlyos volt, és azokat leggyakrabban a kezelés első 8 hetében jelentették. Nyilvánvaló dóziszfüggés állt fenn a szédülés, az álmoság, a zavart állapot, az aphasia, a kóros koordinációs készség, a tremor, az egyensúlyzavar, a memóriazavar, a járási rendellenesség, a homályos látás és a székrekedés esetében.

A jelentések szerint a leggyakrabban a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások a szédülés, az álmoság, a fáradtságérzet és a zavart állapot voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások osztályozása az alábbi megállapodás szerint történt:

Nagyon gyakori: $\geq 1/10$
Gyakori: $\geq 1/100 - < 1/10$
Nem gyakori: $\geq 1/1000 - < 1/100$
Ritka: $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$
Nagyon ritka: $< 1/10\,000$

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer szerinti besorolás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Testtömeg-növekedés, Étvágyfokozódás	
Pszichiátriai kórképek		Zavart állapot Pszichotikus kórképek Hallucinációk Dezorientáltság Szorongás	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Álmosság	Amnesia Aphasia Koordinációs zavar Vertigo Paraesthesia Tremor Egyensúlyzavar Memóriaromlás Dysphasia Dysarthria Figyelemzavar Járási rendellenesség Myoclonus	Hypokinesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Több éves kezelést követően pigmentváltozásokat (elszíneződést) figyeltek meg a szem szövetében beleértve a retinát is. Ezen jelenségek némelyikében ehhez látáskárosodás társult.	Diplopia Homályos látás Szerzett vitelliform maculopathia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Émelygés Székrekedés Dyspepsia Szájszárazság	Dysphagia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Emelkedett májfunkciós vizsgálati értékek	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	A körmök, az ajkak és/vagy a bőr kékeszürkés elszíneződését figyelték meg általában nagyobb adagoknál és sok évnyi kezelést követően.		Bőrkiütés Hyperhidrosis

Szervrendszer szerinti besorolás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Dysuria Nehezen induló vizelet Haematuria Chromaturia	Vizeletretenció Nephrolithiasis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság	Asthenia Általános rossz közérzet Perifériás oedema	

Egyes, kiválasztott mellékhatások leírása

Vizeletürítési rendellenességekkel (köztük vizeletretencióval) kapcsolatos mellékhatásokat jelentettek az összesített biztonságossági adatállományban a retigabinnal kezelt betegek 5%-ánál (lásd 4.4 pont). A mellékhatások többsége a kezelés első 8 hete alatt jelentkezett, és nem mutatkozott egyértelmű összefüggés a dózissal.

A retigabinnal kezelt betegekre vonatkozó összesített adatállományban zavart állapotot a betegek 9%-ánál, hallucinációt a betegek 2%-ánál, pszichotikus rendellenességeket pedig a betegek 1%-ánál jelentettek (lásd 4.4 pont). A mellékhatások többsége a kezelés első 8 hete alatt jelentkezett, és egyértelmű dózisfüggés csak a zavart állapot esetében állt fenn.

A klinikai vizsgálatokban résztvevő betegeknél megfigyelt nemkívánatos esemény adatok betegévenkénti expozícióra vonatkoztatva 3,6%-os köröm-, ajak-, bőr- és/vagy nyálkahártya elszíneződési rátát mutattak. Az események kumulatív incidenciája 1 évnél kb. 1%, 2 évnél 1,8%, 3 évnél 4,4%, 4 évnél 10,2% és 5 évnél 16,7%.

A klinikai vizsgálatokban résztvevő olyan betegeknél, akiket retigabinnal kezeltek és akiknél bőr és/vagy szemészeti vizsgálatot végeztek, kb. 30-40%-os arányban észleltek köröm-, ajak-, bőr és/vagy nyálkahártya-, illetve retinán kívüli oculáris pigmentációt. A klinikai vizsgálatokban résztvevő olyan betegeknél, akiket retigabinnal kezeltek és akiknél bőr és/vagy szemészeti vizsgálatot végeztek, kb. 15-30%-ban észleltek retina-pigmentációt. Ezen felül szerzett vitelliform-típusú maculopathia eseteket észleltek mind a klinikai vizsgálatokban, mind pedig a spontán mellékhatás-jelentésekben.

Az idős betegekkel szerzett adatok azt mutatják, hogy az idősök körében nagyobb valószínűséggel következhetnek be bizonyos központi idegrendszeri események, beleértve a somnolentiát, amnesiát, koordinációs zavart, vertigót, tremort, egyensúlyzavart, memóriakárosodást és járási rendellenességet is.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek és panaszok

A retigabin túlادagolásával korlátozott a tapasztalat.

A klinikai vizsgálatok során 2500 mg/nap mennyiségnél nagyobb retigabin túlادagolásokat jelentettek. A terápiás dózisoknál tapasztalt mellékhatásokon felül a retigabin túlادagolás tünetei közé az izgatottság, az agresszív magatartás és az irritabilitás tartozott. Maradandó károsodást nem jelentettek.

Egy önkéntesen végzett vizsgálatban szívritmuszavar (szívmegállás/asystole, illetve kamrai tachycardia) fordult elő két személynél egyetlen 900 mg-os retigabin dózis bevétele követően 3 órán belül. A szívritmuszavarok spontán rendeződtek, és mindkét önkéntes állapota következmények nélkül normalizálódott.

Kezelés

Túladagolás esetén ajánlott, hogy a beteg a klinikai állapotnak megfelelő támogató kezelésben részesüljön, beleértve az elektrokardiográfiás (EKG) megfigyelést. A további kezeléseket a helyi toxikológiai központ ajánlásai alapján kell végezni (ahol rendelkezésre állnak).

A hemodialízisről kimutatták, hogy kb. 50%-kal csökkenti a retigabin és az NAMR plazmakoncentrációját.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepilepticumok, egyéb antiepilepticumok, ATC kód: N03AX21.

Hatásmechanizmus

A káliumcsatornák az idegsejtekben található feszültségfüggő ioncsatornák egyik csoportját alkotják, és a neuronális aktivitás fontos meghatározói. *In vitro* vizsgálatok azt jelzik, hogy a retigabin elsősorban a neuronális káliumcsatornák (KCNQ2 [Kv7.2] és KCNQ3 [Kv7.3]) megnyitása révén fejti ki hatását. Ez stabilizálja a nyugalmi membránpotenciált, és kontrollálja a neuronok küszöbérték alatti elektromos ingerelhetőségét, ezáltal megelőzi az epileptiform akciók potenciál kialakulását. Több humán örökletes betegség, köztük az epilepszia hátterében a KCNQ csatornák mutációi (KCNQ2 és 3) húzódnak meg. A retigabin káliumcsatornákra gyakorolt hatásmechanizmusa jól dokumentált, azonban még nincsenek teljesen feltárva más olyan mechanizmusok, amelyek révén a retigabin antiepileptikus hatást fejthet ki.

Többféle görcsmodellben a retigabin emelte a maximális elektrosokk, a pentiléntetrazol, a pikrotoxin és az N-metil-D-aszpartát (NMDA) által kiváltott görcsindukció küszöbértékét. A retigabin ugyancsak gátló tulajdonságot mutatott többféle kindling modellben, pl. a „fully kindled state” modellben, és egyes esetekben a kindling kifejlődése alatt. Ezen felül a retigabin hatásos volt status epilepticus görcsök megelőzésében kobalttal előidézett epileptogén laesiók rágszálókban, továbbá a tonusos extensor görcsök megelőzésében genetikailag hajlamos egerekben. Azonban e modellek relevanciája a humán epilepszia vonatkozásában ismeretlen.

Farmakodinámiás hatások

Patkányokban a retigabin a tiopental-nátrium által kiváltott alvás időtartamát kb. 4 percről 53 percre, míg a propofol által kiváltott alvás időtartamát kb. 8 percről 12 percre növelte. Nem volt hatása a halotán, illetve a metohexitál-nátrium által kiváltott alvás időtartamára. A retigabin fokozhatja az egyes anesztetikumok (pl. tiopental-nátrium) által előidézett anesztézia időtartamát.

A kiegészítő retigabin-kezelés klinikai hatásossága parciális görcsrohamokban

Három multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek összesen 1239 felnőtt betegen a retigabin kiegészítő kezelés hatásosságának értékelésére másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamokban. Az összes beálogatott betegnek olyan görcsrohamai kellettek, hogy legyenek, amelyeket 1 – 3 egyidejűleg alkalmazott antiepileptikum nem kontrollált megfelelően, és a betegek több mint 75%-a kettő vagy több antiepileptikumot szedett egyidejűleg. Mindegyik vizsgálatban a betegek epilepsziájának átlagos fennállása 22 év volt, míg a görcsgyakoriság kiindulási medián értéke 28 nap alatt 8 és 12 között változott. A betegeket vagy a placebo-csoportba, vagy a naponta 600, 900, illetve 1200 mg retigabinnal kezelt csoportba randomizálták (lásd 1. táblázat). Egy 8 hetes kiindulási időszakban a betegeknek ≥ 4 parciális

görcsrohamon kellett átesniük 28 nap alatt. A betegek nem lehettek ≥ 21 napon át görcsmentesek. A fenntartó kezelési fázis időtartama 8 vagy 12 hét volt.

Az elsődleges hatásossági végpontok az alábbiak voltak:

- a 28-napos teljes parciális görcsgyakoriság százalékos változása a vizsgálat megkezdésétől a kettős-vak fázisig (a titrálási és a fenntartó kezelési időszak együttesen), mindhárom vizsgálatban,
- a reszponderek aránya (definíció szerint azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél a 28-napos teljes parciális görcsgyakoriság $\geq 50\%$ -kal csökkent) a kiindulástól a fenntartó kezelés fázisáig (csak a 301. és a 302. sz. vizsgálat).

A retigabin kiegészítő kezelés három klinikai vizsgálatban hatásos volt felnőttek parciális görcsrohamaiban (1. táblázat). A retigabin 600 mg/nap dózisonál (egy vizsgálat), 900 mg/nap dózisonál (két vizsgálat) és 1200 mg/nap dózisonál (két vizsgálat) statisztikailag szignifikánsan hatásosabb volt, mint a placebo.

A vizsgálatokat nem arra tervezték, hogy konkrét antiepileptikum kombinációkat értékeljenek. Következésképpen, a retigabin hatásosságát és biztonságosságát nem mutatták ki egyértelmű módon, amikor olyan antiepileptikumokkal (köztük levetiracetammal) alkalmazták egyidejűleg, amelyeket a klinikai vizsgálatokban kevésbé gyakran használtak bázisterápiaként.

1. táblázat: Összefoglaló a 28-napos teljes parciális görcsroham gyakorisága és a reszponder arány százalékos változásairól

Vizsgálat (n = a kettős-vak fázis populációja; n = a fenntartó kezelés fázisának populációja)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/nap	900 mg/nap	1200 mg/nap
205. sz. vizsgálat (n = 396; n = 303)				
A teljes parciális görcsgyakoriság (medián) %-os változása	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Reszponder arány (másodlagos végpont)	26%	28%	41%	41%*
301. sz. vizsgálat (n = 305; n = 256)				
A teljes parciális görcsgyakoriság (medián) %-os változása	-18%	~	~	-44%*
Reszponder arány	23%	~	~	56%*
302. sz. vizsgálat (n = 538; n = 471)				
A teljes parciális görcsgyakoriság (medián) %-os változása	-16%	-28%*	-40%*	~
Reszponder arány	19%	39%*	47%*	~

* Statisztikailag szignifikáns, $p \leq 0,05$

~ Nem vizsgált dózis

A három placebo-kontrollos vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztéseiben a hatásosság a legalább 12 hónapos értékelési időtartamon át fennmaradt (365 beteg).

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség 0 – 2 év alatti gyermekeknél eltekint a Trobalt vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől Lennox-Gastaut szindróma indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség a 2 – 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél a Lennox-Gastaut szindróma, valamint a 0 – 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél a parciális görcsrohamok indikációban

halasztást engedélyez a Trobalt vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Mind egyszeri, mind ismételt per os alkalmazást követően a retigabin gyorsan, általában 0,5 és 2 óra közötti t_{max} -értékkel szívódik fel. A retigabin abszolút per os biohasznosulása az intravénás dózishoz képest kb. 60%.

A retigabin nagy zsírtartalmú étellel történő egyidejű alkalmazása összességében nem eredményezett változást a retigabin felszívódásának mértékében, azonban a táplálékkal egyidejűleg alkalmazott retigabin csökkentette a C_{max} interindividuális variabilitását (23%) az éhomi alkalmazáshoz képest (41%), és a C_{max} (38%-os) emelkedéséhez vezetett. Nem várható, hogy a szokásos klinikai körülmények között a táplálék C_{max} -ra gyakorolt hatása klinikailag releváns legyen. Ezért a Trobalt étellel együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

Eloszlás

A retigabin 0,1 – 2 µg/ml koncentráció-tartományban kb. 80%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. A retigabin dinamikus egyensúlyi állapotban mért megoszlási térfogata intravénás adagolást követően 2 – 3 l/kg.

Biotranszformáció

A retigabin az emberi szervezetben jelentős mértékben metabolizálódik. A retigabin dózisának jelentős része inaktív N-glükuronidokká alakul. A retigabin egy N-acetil metabolittá (NAMR) is átalakul, amely ezt követően szintén glükuronizálódik. Az NAMR antiepileptikus aktivitással rendelkezik, de állatkísérletes görcsmodellekben kevésbé hatásos, mint a retigabin.

Nincs bizonyíték a retigabin vagy az NAMR citokróm P450 enzimeken történő hepatikus oxidatív metabolizmusára. Ezért nem valószínű, hogy a citokróm P450 enzim inhibitoraival vagy induktoraival történő együttadás befolyásolja a retigabin vagy az NAMR farmakokinetikáját.

Emberi máj mikroszomákon végzett *in vitro* vizsgálatok során a retigabin csekély vagy semmilyen potenciált sem mutatott a fő citokróm P450 izoenzimek (köztük a CYP1A2, a CYP2A6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2D6, a CYP2E1 és a CYP3A4/5) gátlására. Ezen felül a retigabin és az NAMR humán primer hepatocitákban nem indukálta sem a CYP1A2, sem pedig a CYP3A4/5 enzimet. Ezért nem valószínű, hogy a retigabin gátló vagy induktor mechanizmusokon keresztül befolyásolja a fő citokróm P450 izoenzim szubsztrátok farmakokinetikáját.

Elimináció

A retigabin eliminációja a májban történő metabolizáció és a vesén át végbemenő kiürülés kombinációjaként zajlik. A dózis összesen kb. 84%-át nyerték ki a vizeletből, beleértve az N-acetil metabolitot (18%), az eredeti hatóanyag és az N-acetil metabolit N-glükuronidjait (24%), vagy az eredeti hatóanyagot (36%). A retigabinnak csak a 14%-a ürült a széklettel. A retigabin plazma felezési ideje kb. 6 – 10 óra. A retigabin teljes clearance-e a plazmából, intravénás adagolást követően jellemzően 0,4 – 0,6 l/óra/kg.

Linearitás

A retigabin farmakokinetikája lényegében lineáris egészséges önkénteseknél egyszeri 25 – 600 mg-os dózisok esetén és epilepsziás betegeknél legfeljebb 1200 mg napi dóziséig, és az ismételt adagolást követően nem tapasztaltak nem várt akkumulációt.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban a retigabin AUC-értéke az egészséges önkéntesekhez képest enyhe vesekárosodásban szenvedő önkénteseknél (kreatinin-clearance 50 – 80 ml/perc) kb. 30%-kal, míg közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő önkénteseknél (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) kb. 100%-kal nőtt. A Trobalt dózisának módosítása ajánlott közepesen súlyos, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, de enyhe vesekárosodásban szenvedőknél dózismódosítás nem javallt (lásd 4.2 pont).

Egy egészséges önkénteseken és végstádiumú vesebeteg önkénteseken egyszeri dózissal végzett vizsgálatban a retigabin AUC-értéke az egészséges önkénteseknél mérthez képest kb. 100%-kal volt magasabb.

Egy krónikus hemodialízisben részesülő, végstádiumú vesebetegségben szenvedőkkel (n = 8) végzett második, egyszeri adagolásos vizsgálatban a retigabin egyetlen dózisának (100 mg) beadása után kb. 4 órával megkezdett dialízis a dialízis kezdetétől a végéig a retigabin plazma-koncentrációjának középértékben 52%-os csökkenését eredményezte. A dialízis során a plazmakoncentráció százalékban kifejezett csökkenése 34%-60% közötti tartományban mozgott, egy beteget kivéve, ahol a csökkenés 17%-os volt.

Májkárosodás

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban enyhe májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child-Pugh pontszám 5-6) nem tapasztaltak jelentős hatást a retigabin AUC-értékére. A retigabin AUC-értéke az egészséges önkéntesekhez képest kb. 50%-kal emelkedett közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child-Pugh pontszám 7-9), és kb. 100%-kal súlyos májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child-Pugh pontszám > 9). A Trobalt dózis módosítása ajánlott közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Testtömeg

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben a retigabin clearance-e a testfelszín növekedésével emelkedett. Azonban ezt az emelkedést nem tekintik klinikailag jelentősnek, és mivel a retigabin a beteg egyéni válaszreakciójának és tolerabilitásának megfelelően kerül titrálásra, a testtömeg alapján nincs szükség dózismódosításra.

Idősek (65 évesek és idősebbek)

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban egészséges idős (66 – 82 éves) önkénteseknél a retigabin egészséges fiatal felnőtt önkéntesekhez képest lassabban eliminálódott, ami (kb. 40 – 50%-kal) magasabb AUC-értéket és hosszabb (30%-kal) terminális felezési időt eredményezett (lásd 4.2 pont).

Nem

Egy egyszeri dózissal végzett vizsgálatban fiatal felnőtt önkénteseknél kimutatták, hogy a retigabin C_{max} -értéke nők esetében kb. 65%-kal volt magasabb, mint férfiaknál, míg idős (66 – 82 éves) önkénteseknél a retigabin C_{max} nőknél kb. 75%-kal volt magasabb a férfiakhoz képest. Amikor a C_{max} -értéket a testtömegre normalizálták, a fenti értékek fiatal nőknél 30%-kal, idős nőknél pedig 40%-kal voltak magasabbak, mint a férfiaknál. Mindazonáltal, nem volt egyértelmű nemi különbség a testtömegre normalizált clearance-ben, és mivel a retigabin a beteg egyéni válaszreakciójának és tolerabilitásának megfelelően kerül titrálásra, a nem alapján nincs szükség dózismódosításra.

Rassz

Egy, több egészséges önkénteseken végzett vizsgálatot magában foglaló post hoc elemzés a fehér rasszba tartozó egészséges önkéntesekhez képest a retigabin clearance-ének 20%-os csökkenését mutatta a feketebőrű egészséges önkénteseknél. Mindazonáltal, ezt a hatást nem tekintik klinikailag jelentősnek, ezért nem javasolt a Trobalt dózisának módosítása.

Gyermekek és serdülők

A retigabin farmakokinetikáját 12 év alatti gyermekeknél nem vizsgálták.

Egy nyílt elrendezésű, ismételt adagos farmakokinetikai, biztonságossági és tolerabilitási vizsgálatban, amelyben 5 parciális görcsrohamokban szenvedő, 12-18 éves beteg vett részt, megállapították, hogy a retigabin farmakokinetikája serdülőknél összhangban volt a felnőttkori farmakokinetikával. Azonban a retigabin hatásosságát és biztonságosságát serdülőknél nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt dózissal végzett toxicitási vizsgálatokban használt maximális adagok nagyságát a retigabin fokozott farmakológiai hatásai (köztük ataxia, hypokinesis és tremor) korlátozták. A kimutatható hatással nem járó hatóanyagszinteknél az állatok expozíciója ezekben a vizsgálatokban általában alacsonyabb volt, mint amit embereknél az ajánlott klinikai dózisok mellett érnek el.

Kutyákon végzett vizsgálatokban az epehólyag distenzióját észlelték, de nem volt igazolható cholestasis vagy epehólyag diszfunkcióra utaló egyéb jel, és az ürített epe térfogata is változatlan maradt. Kutyáknál az epehólyag distenziója a máj focalis kompresszióját eredményezte. Nem észleltek epehólyag diszfunkcióra utaló klinikai jeleket.

A genotoxicitási illetve a karcinogenitási vizsgálatokból származó nemklinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Reproduktív toxikológia

A retigabinnak nem volt hatása a termékenységre, illetve az általános reprodukzív teljesítményre.

Patkányoknál a retigabin és/vagy metabolitjai átjutottak a placentán, és olyan szöveti koncentrációkat értek el, amelyek hasonlóak voltak az anyaállatokban és a magzatokban.

Vemhes állatoknak az organogenezis időszakában retigabint adagolva, nem volt teratogenitásra utaló bizonyíték. Patkányokon végzett peri- és postnatalis fejlődési vizsgálatokban a vemhesség alatti adagolást követően összefüggést állapítottak meg a retigabin és a perinatális mortalitás fokozódása között. Ezen felül képet figyeltek meg az akusztikus hangingerekre adott válaszreakció kifejlődésében. Ezeket a jelenségeket olyan expozíciós szinteknél észlelték, amelyek alacsonyabbak voltak a klinikailag javasolt dózisokkal elérhetőknél, és amelyeket maternális toxicitás kísért (beleértve az ataxiát, hypokinesist, tremort és csökkent testtömeg-gyarapodást). A maternális toxicitás akadályozta magasabb dózisok anyaállatoknak való adását, és ezáltal a humán terápia alatti biztonsági tartomány meghatározását.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Kroszkarmellóz-nátrium
Hipromellóz
Magnézium-sztearát
Mikrokristályos cellulóz

Filmbevonat

400 mg tabletta:

Polivinil-alkohol

Titán-dioxid (E171)

Talkum (E553b)

Indigokármin alumínium lakk (E132)

Kármin (E120)

Lecitin (szója)

Xantán gumi

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

400 mg tabletta:

Nem átlátszó PVC-PVDC-alumínium fólia buborékcsoomagolás. 84 filmtablettát tartalmazó csomagolás;
168 (2 x 84) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. január 14.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv (RMP)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatal előtt és a módosításokaz követően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának az oktatási anyagban történt fő változtatásokat minden tagállamban egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy a forgalmazás kezdetén és a forgalmazást követően a neurológusokat, szemesz szakorvosokat és más egészségügyi szakembereket (a nemzeti követelményeknek megfelelően), ellásson egy, az alábbi elemeket tartalmazó, orvosoknak szóló információs csomaggal:

- Alkalmazási előírás

- Orvosi útmutató a gyógyszer rendeléséhez. Ha lehetséges, egy kísérőlevelet is mellékelni kell az oktató anyagok részeként, amely ismerteti a fő változásokat. Az orvosi útmutatónak tartalmaznia kell az alábbi, fontos üzeneteket:
 - A betegek tájékoztatásának szükségessége arról, hogy a Trobalt vizeletretenciót/a vizeletürítés megkezdésének nehézségét okozhatja vagy súlyosbíthatja.
 - A betegek tájékoztatásának szükségessége a QT-intervallum megnyúlásával kapcsolatos mellékhatásokról.
 - Óvatosság a Trobalt használata esetén olyan betegeknél, akik szívbetegek, vagy akik egyidejűleg olyan gyógyszereket szednek, amelyek közismerten QT-megnyúlást okoznak.
 - A betegek tájékoztatásának szükségessége arról, hogy a TROBALT konfúz állapotot, hallucinációkat és a pszichotikus zavarokat idézhet elő, valamint arról, hogy ezek kockázatának minimalizálása érdekében a dózistitrálást tartsák be.
 - A betegek tájékoztatásának szükségessége arról, hogy a TROBALT pigmentelváltozásokat okozhat a szem szöveteiben a retinát is beleértve, továbbá a bőrön, az ajkakon és/vagy a körmökön, valamint előidézhet egy különálló macula rendellenességet a vitelliform maculopathia jellemzőivel.
 - A részletes szemészeti vizsgálat szükségessége, beleértve a látásélesség vizsgálatát, a réslámpás vizsgálatot, a szemfenék fotográfiásvizsgálatát pupillatágítással a macula optikai koherencia tomográfiás (OCT) vizsgálatát a kezelés kezdetén és azután legalább 6 hónonta, mindaddig, amíg a kezelés tart. Ha a retina pigmentációjának megváltozását, vitelliform maculopathiát vagy látásváltozást észlelnek, a Trobalt-kezelés csak a előny-kockázat arány gondos újraértékelését követően folytatható. A kezelés folytatása esetén a beteget szorosabb ellenőrzés alatt kell tartani.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trobalt 50 mg filmtabletta
retigabin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg retigabin tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

21 filmtabletta
84 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

trobalt 50 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trobalt 50 mg filmtabletta
retigabin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Glaxo Group Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trobalt 100 mg filmtabletta
retigabin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg retigabin tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

21 filmtabletta
84 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVABBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

trobalt 100 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trobalt 100 mg filmtabletta
retigabin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Glaxo Group Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trobalt 200 mg filmtabletta
retigabin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg retigabin tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

84 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtanácsot!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/681/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

trobalt 200 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trobalt 200 mg filmtabletta
retigabin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Glaxo Group Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trobalt 300 mg filmtabletta
retigabin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg retigabin tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

84 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/681/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

trobalt 300 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trobalt 300 mg filmtabletta
retigabin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Glaxo Group Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Trobalt 400 mg filmtabletta
retigabin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg retigabin tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

84 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtanácsot!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/681/011

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

trobalt 400 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trobalt 400 mg filmtabletta
retigabin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Glaxo Group Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ CÍMKE (BLUE BOX-SZAL – CSAK GYŰJTŐCSOMAGOLÁS)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Trobalt 200 mg filmtabletta
retigabin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg retigabin tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gyűjtőcsomagolás: 168 filmtabletta (2, egyenként 84 filmtablettát tartalmazó csomagolásban)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ****9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/681/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ CÍMKE (BLUE BOX-SZAL – CSAK GYŰJTŐCSOMAGOLÁS)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Trobalt 300 mg filmtabletta
retigabin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg retigabin tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gyűjtőcsomagolás: 168 filmtabletta (2, egyenként 84 filmtablettát tartalmazó csomagolásban)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ****9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/11/681/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ CÍMKE (BLUE BOX-SZAL – CSAK GYŰJTŐCSOMAGOLÁS)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Trobalt 400 mg filmtabletta
retigabin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg retigabin tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gyűjtőcsomagolás: 168 filmtabletta (2, egyenként 84 filmtablettát tartalmazó csomagolásban)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ****9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/11/681/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÖZBÜLSŐ DOBOZ (BLUE BOX NÉLKÜL – CSAK GYŰJTŐCSOMAGOLÁS)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Trobalt 200 mg filmtabletta
retigabin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg retigabin tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

84 filmtabletta
Egy gyűjtőcsomagolás része, külön nem kerül forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/681/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

trobalt 200 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÖZBÜLSŐ DOBOZ (BLUE BOX NÉLKÜL – CSAK GYŰJTŐCSOMAGOLÁS)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Trobalt 300 mg filmtabletta
retigabin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg retigabin tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

84 filmtabletta
Egy gyűjtőcsomagolás része, külön nem kerül forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/681/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

trobalt 300 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÖZBÜLSŐ DOBOZ (BLUE BOX NÉLKÜL – CSAK GYŰJTŐCSOMAGOLÁS)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Trobalt 400 mg filmtabletta
retigabin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg retigabin tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

84 filmtabletta
Egy gyűjtőcsomagolás része, külön nem kerül forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/681/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉG

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

trobalt 400 mg

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Trobalt 50 mg filmdoboz

Trobalt 100 mg filmdoboz

Trobalt 200 mg filmdoboz

Trobalt 300 mg filmdoboz

Trobalt 400 mg filmdoboz

Retigabin

Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatással is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Trobalt és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Trobalt szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Trobalt-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Trobalt-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Trobalt és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Trobalt hatóanyaga a retigabin. A Trobalt egyike az úgynevezett *antiepileptikumok* közé tartozó gyógyszereknek. Hatását úgy fejezi ki, hogy megelőzi az epilepsziás görcsöket (amelyeket rohamoknak is neveznek) előidéző fokozott agyi tevékenységet.

A Trobalt-ot olyan rohamokban alkalmazzák, amely az agy egy részét érinti (parciális roham), és amely vagy átterjed, vagy nem terjed át mindkét agyfélteke nagyobb területeire (másodlagos generalizáció). Más antiepileptikumokkal együtt olyan felnőttek kezelésére használják, akiknél folytatódik a rohamok jelentkezése, és más antiepileptikumok kombinációi nem hatottak megfelelően.

2. Tudnivalók a Trobalt szedése előtt

Ne szedje a Trobalt-ot

- ha allergiás a retigabinra vagy a Trobalt (a 6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Trobalt szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha Ön 65 éves vagy idősebb.
- ha vese- vagy májproblémája van.

Beszéljen kezelőorvosával, ha ezek bármelyike érvényes Önre. Az orvos dönthet úgy, hogy csökkentett adagot rendel Önnek.

Figyeljen a súlyos tünetekre

A Trobalt súlyos mellékhatásokat okozhat, köztük vizeletürítési képtelenséget (*vizeletretenciót*) és a szellemi képességekkel kapcsolatos problémákat. A Trobalt szedése alatt figyelnie kell bizonyos tünetekre, hogy csökkentse a problémák kockázatát. Lásd „Figyeljen a súlyos tünetekre” a 4. pontban.

A bőr, a körmök, az ajkak és a szemek elszíneződése, valamint olyan szembetegségek, amelyeket az ideghártya (retina) közepének elváltozásai (makulopátia) okoznak.

A szem egyes részeinek elszíneződését – beleértve az ideghártyát (a szemfenék felületét) is – gyakran jelentették a Trobalt-ot több éven át szedő betegeknél (lásd 4. pont).

Az ideghártya közepének változásai miatt létrejövő szembetegségeket (makulopátiát) jelentettek Trobalt-ot szedő betegeknél (lásd 4. pont).

Kezelőorvosa azt fogja javasolni, hogy a kezelés megkezdése előtt végezzenek Önnél szemvizsgálatot. A szem vizsgálatát legalább hat havonta meg kell ismételni mindaddig, amíg Ön szedi a Trobalt-ot. A kezelés bármilyen rendellenesség észlelése esetén leállításra kerül, kivéve, ha nem áll rendelkezésre más, megfelelő terápia. Ha a Trobalt-kezelés folytatódik, kezelőorvosa szorosabban fogja követni az Ön egészségi állapotát.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön bármilyen változást észlel a látásában a Trobalt-kezelés során.

A bőr, az ajkak és a körmök kékesszürke elszíneződését jelentették a Trobalt-ot több év óta szedő betegeknél (lásd 4. pont). Ehhez az elszíneződéshez néha a szem egyes részeinek elszíneződése is társul. Ha Ön észlel ilyen változásokat a Trobalt szedése során, tájékoztassa kezelőorvosát. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy folytatható-e Önnél a Trobalt-kezelés.

Szívbetegségek

A Trobalt befolyásolhatja a szívritmust. Ez fokozottabban érintheti Önt:

- ha más gyógyszereket is szed,
- ha már van szívbetegsége,
- ha alacsony a vérben a káliumszint (*hipokaliémia*) vagy a magnéziumszint (*hipomagnezémia*),
- ha Ön 65 éves vagy idősebb.

Beszéljen kezelőorvosával, ha ezek bármelyike érvényes Önre, vagy ha bármilyen szokatlan változást észlel szívverésében (mint a túlságosan gyors vagy lassú szívverés). A Trobalt szedése alatt további orvosi vizsgálatokra lehet szüksége (köztük elektrokardiográfiás [EKG] vizsgálatra, amely a szív elektromos tevékenységét rögzíti).

Önkárosító vagy öngyilkossági gondolatok

Kisszámú betegnek, akiket antiepileptikumokkal, pl. Trobalt-tal kezeltek, olyan gondolataik voltak, hogy kárt tesznek saját magukban vagy öngyilkosok lesznek. Ha Önnek bármikor ilyen gondolatai támadnak:

Azonnal értesítse kezelőorvosát.

Ha vér- vagy vizeletvizsgálatra van szüksége

A Trobalt befolyásolhatja bizonyos vizsgálatok eredményét. Ha vér- vagy vizeletvizsgálatra van szüksége:

Tájékoztassa a vizsgálatot elrendelő személyt arról, hogy Ön Trobalt-ot szed.

Gyermekek és serdülők

A Trobalt nem ajánlott gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők kezelésére. A biztonságosság és a hatásosság ebben a korcsoportban még nem ismert.

Egyéb gyógyszerek és a Trobalt

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Trobalt befolyásolhatja egyes érzéstelenítő szerek (pl. tiopental-nátrium) hatását. Ha általános érzéstelenítés mellett végzendő műtét előtt áll:

Jó előre tájékoztassa orvosát arról, hogy Ön Trobalt-ot szed.

A Trobalt egyidejű szedése alkohollal

Az alkohol egyidejű fogyasztása Trobalt-tal homályos látást okozhat. Fokozottan figyeljen oda, amíg megismeri, hogy a Trobalt és az alkohol miként hat Önre.

Terhesség és szoptatás

Nem áll rendelkezésre információ a Trobalt biztonságosságáról terhes nőknél. Ezért a Trobalt alkalmazása nem ajánlott terhességben. A Trobalt-kezelés alatt a terhesség elkerülése érdekében megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ne hagyja abba a kezelést a kezelőorvosával történt megbeszélés nélkül. Kezelőorvosa mérlegelni fogja a Trobalt terhesség alatti szedésének előnyeit az Ön számára, szemben bármely, magzatát érintő kockázattal.

Nem ismert, hogy a Trobalt hatóanyaga átjuthat-e az anyatejbe.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a Trobalt szedése mellett szoptat. Kezelőorvosa mérlegelni fogja a Trobalt szoptatás alatti szedésének előnyeit az Ön számára, szemben bármely, a csecsemőjét érintő kockázattal.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Trobalt szedése miatt szédülést vagy álmoságot érezhet, és letargia vagy homályos látás alakulhat ki.

Ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépet mindaddig, amíg nem ismeri, hogy a Trobalt miként hat Önre.

Beszélnie kell kezelőorvosával epilepsziájának hatásáról a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

3. Hogyan kell szedni a Trobalt-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell bevenni

A Trobalt legnagyobb kezdő adagja 100 mg, naponta háromszor bevéve (összesen 300 mg naponta). Kezelőorvosa néhány héten át fokozatosan állíthatja be az Ön adagját, hogy a görcsgátló hatás minél jobb legyen, és a mellékhatások a lehető legcsekélyebbek legyenek. A legnagyobb adag 400 mg, naponta háromszor bevéve (összesen 1200 mg naponta). Ha Ön elmúlt 65 éves, rendszerint alacsonyabb kezdő adagot adnak, és a legnagyobb adagot orvosa napi 900 mg-ra korlátozhatja.

Ha Önnek vese- vagy májproblémái vannak, kezelőorvosa csökkentett adagban rendelheti a Trobalt-ot.

Ne vegyen be több Trobalt-ot, mint amennyit kezelőorvosa javasolt. Eltarthat néhány hétig, amíg megtalálják a Trobalt Önnek megfelelő adagját.

Hogyan kell bevenni

A Trobalt szájon át alkalmazandó. A tablettát egészben kell lenyelni. Ne rágja szét, ne törje össze vagy ne törje el a tablettát. A Trobalt-ot étellel együtt vagy anélkül egyaránt beveheti.

Ha az előírtnál több Trobalt-ot vett be

Ha túlságosan sok Trobalt tablettát vett be, nagyobb valószínűséggel alakulnak ki Önnél mellékhatások vagy bármelyik alábbi tünet:

- izgatottság, agresszivitás vagy ingerlékenység,
- szívritmusra gyakorolt hatások.

Kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát, ha bármikor több Trobalt-ot vett be, mint amennyit rendeltek. Ha lehetséges, mutassa meg a gyógyszer csomagolását.

Ha elfelejtette bevenni a Trobalt-ot

Ha bármelyik adagot elfelejtette bevenni, vegyen be egy adagot, amint eszébe jut. Ezután várjon legalább 3 órát, mielőtt a következő adagot beveszi.

Ne vegyen be egyszerre egynél több adagot a kihagyott adag pótlására. Ha nem biztos abban, hogy mit tegyen, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne hagyja abba a Trobalt szedését utasítás nélkül

Addig szedje a Trobalt-ot, ameddig orvosa ezt javasolja. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, ha csak orvosa nem tanácsolja.

Ha idő előtt abbahagyja a Trobalt szedését

Ha Ön hirtelen hagyja abba a Trobalt szedését, a görcsrohamok kiújulhatnak, illetve súlyosabbá válhatnak. Ne csökkentse adagját addig, amíg kezelőorvosa ezt nem mondja. A Trobalt szedésének abbahagyása esetén fontos, hogy az adag csökkentése fokozatosan, legalább 3 hét alatt történjen.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Trobalt is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Figyeljen a súlyos tünetekre

A szem egyes részeinek elszíneződését - beleértve az ideghártyát, orvosi kifejezéssel retinát is (a szemfenék felszíne): ez a jelenség nagyon gyakori a Trobalt-ot több éve szedő betegeknél.

Az ideghártya közepének elváltozásai által okozott szembetegség (makulopátia): ez a mellékhatás gyakori lehet a Trobalt-ot szedő betegeknél. Erre a centrális látásának homályossága hívhatja fel a figyelmét, és gondokat észlelhet az olvasásnál, valamint az arcok felismerése kapcsán. Eleinte ezek a változások esetleg nem befolyásolják a látását, de az később romolhat.

Egyes esetekben a szem elszíneződése javulhat, miután Ön abbahagyja a Trobalt szedését.

Kezelőorvosa azt javasolja, hogy a kezelés megkezdése előtt végezzenek Önnél szemvizsgálatot. A szem vizsgálatát legalább hat havonta meg kell ismételni mindaddig, amíg Ön szedi a Trobalt-ot. A kezelés bármilyen rendellenesség észlelése esetén leállításra kerül, kivéve, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő terápia. Ha a Trobalt-kezelés folytatódik, kezelőorvosa szorosabban fogja követni az Ön egészségi állapotát.

A bőr, az ajkak és a körmök kékes-szürke elszíneződése: ez a jelenség nagyon gyakori a Trobalt-ot több éve szedő betegeknél. Ehhez néha a szem egyes részeinek elszíneződése is társul. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy folytatható-e Önnél a Trobalt-kezelés.

Vizeletürítési problémák

Ezek a tünetek gyakoriak a Trobalt-ot szedő betegeknél, és egészen a vizeletürítési képtelenségig vezethetnek. Ennek a Trobalt-kezelés első néhány hónapjában a legnagyobb a valószínűsége. A tünetek közé tartoznak:

- a vizeletürítés során jelentkező fájdalom (*dizuria*)
- a nehezen induló vizeletürítés (*akadozó vizezés*)

- a vizeletürítési képtelenség (*vizeletretenció*).
Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.

Lelki egészséggel kapcsolatos problémák

Ezek a tünetek gyakoriak a Trobalt-ot szedő betegeknél, és a legnagyobb valószínűséggel a kezelés első néhány hónapjában fordulnak elő. A tünetek közé tartoznak:

- zavartság
- pszichotikus tünetek (súlyos lelki egészségi problémák)
- hallucinációk (nem jelenlévő dolgok látása vagy hallása).

Minél előbb mondja el kezelőorvosának, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.

Kezelőorvosa úgy dönthet, hogy a Trobalt nem megfelelő az Ön számára.

Nagyon gyakori mellékhatások

Ezek 10 beteg közül több mint 1-nél jelentkeznek:

- szédülés
- álmoság
- energiahány.

Gyakori mellékhatások

Ezek 10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkeznek:

- vér a vizeletben; a szokásostól eltérő színű vizelet
- tájékozódási zavar; szorongás
- memóriaproblémák (*feledékenység*)
- olvasási, írási vagy szóbeli kifejezésbeli nehézségek, illetve szóértési problémák
- figyelemzavarok
- koordinációs zavarok; forgó jellegű szédülés (*vertigo*); egyensúlyproblémák; járásproblémák
- remegés; hirtelen izomrángások (*mioklonus*)
- a kezek vagy a lábak bizsergése vagy érzéketlensége
- kettőslátás vagy homályos látás
- székrekedés; émelygés (*hányinger*); emésztési zavar; szájszárazság
- testtömeg-gyarapodás; étvágyfokozódás
- a lábszár és a lábfej duzzanata
- gyengeségérzet vagy általános rossz közérzet
- a májműködés változásai, amelyek vérvizsgálatokkal mutathatók ki.

Nem gyakori mellékhatások

Ezek 100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkeznek:

- lassú vagy csökkent izommozgás
- nyelési nehézség
- bőrkiütés
- fokozott vérítékezés
- vesekövek.

Idősek

Ha Ön 65 éves vagy idősebb, a fiatalabb felnőttekhez képest nagyobb valószínűséggel alakulnak ki az alábbi tünetek:

- álmoság
- memóriaproblémák
- egyensúlyi problémák, koordinációs zavarok, forgó jellegű szédülésérzet (*vertigo*), járási problémák
- remegés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat

közvetlenül a hatáság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Trobalt-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő a az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Trobalt?

A készítmény hatóanyaga a retigabin. A tabletták 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, illetve 400 mg retigabint tartalmaznak.

Egyéb összetevők: kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz, magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz, polivinil-alkohol, titán-dioxid (E171), talkum (E553b), lecitin (szója) és xantán gumi.

Az 50 mg-os és a 400 mg-os tabletták indigókármin alumínium lakkot (E132) és kármint (E120) is tartalmaz.

A 100 mg-os és a 300 mg-os tabletták indigókármin alumínium lakkot (E132) és sárga vas-oxidot (E172) is tartalmaz.

A 200 mg-os tabletták sárga vas-oxidot (E172) is tartalmaz.

Milyen a Trobalt külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Trobalt 50 mg filmtabletta bíborszínű, kerek, egyik oldalán „RTG 50” jelzéssel. Csomagolásonként 21 vagy 84 filmtablettás buboréksomagolást tartalmaz.

A Trobalt 100 mg filmtabletta zöld, kerek, egyik oldalán „RTG 100” jelzéssel. Csomagolásonként 21 vagy 84 filmtablettás buboréksomagolást tartalmaz.

A Trobalt 200 mg filmtabletta sárga, hosszúkás alakú, egyik oldalán „RTG-200” jelzéssel. Csomagolásonként 84, illetve 2 x 84 filmtablettás buboréksomagolást tartalmaz.

A Trobalt 300 mg filmtabletta zöld, hosszúkás alakú, egyik oldalán „RTG-300” jelzéssel. Csomagolásonként 84, illetve 2 x 84 filmtablettás buboréksomagolást tartalmaz.

A Trobalt 400 mg filmtabletta bíborszínű, hosszúkás alakú, egyik oldalán „RTG-400” jelzéssel. Csomagolásonként 84, illetve 2 x 84 filmtablettás buboréksomagolást tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta Limited
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6936100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Osterreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

IV. MELLÉKLET

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY TOVÁBBI FELÚJÍTÁSÁNAK FELTÉTELEI

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY TOVÁBBI FELÚJÍTÁSÁNAK FELTÉTELEI

Az eredeti forgalomba hozatali engedély kiadása óta rendelkezésre álló adatok alapján a CHMP véleménye szerint a Trobalt haszon-kockázat aránya továbbra is pozitív, de biztonságossági profilját szorosan követni kell az alábbi okok miatt.

Szembetegségeket figyeltek meg a Trobalt alkalmazása mellett, beleértve a retina pigmentációjának változásait. Továbbra is vannak a bizonytalanságok ezen kockázati tényező betegekre gyakorolt hatásával kapcsolatban, mert fennáll a retinopátiával kapcsolatos funkcionális rendellenességek lehetősége, beleértve a potenciálisan súlyos látáskárosodást is.

Ezért, a Trobalt biztonságossági profilja alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja 5 év múlva köteles egy újabb felújítási kérelem benyújtására.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt