

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 50 mg plėvele dengtos tabletės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg retigabino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Plėvele dengta tabletė.

Purpurinės spalvos, apvalios, plėvele dengtos 5,6 mm skersmens tabletės, ant kurių vienos pusės yra užrašas „RTG 50”.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Trobalt skirtas papildomam vaistiniams preparatams atsparių iš pradžių židinių priepuolių su antrine generalizacija arba be antrinės generalizacijos gydymui epilepsija sergantiems 18 metų ir vyresniems pacientams, kuriems gydymas kitų tinkamų vaistinių preparatų deriniais yra neveiksmingas arba jie tokio gydymo netoleruoja.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

#### Dozavimas

Trobalt dozę reikia didinti, atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką, kad būtų optimali veiksmingumo ir toleravimo pusiausvyra.

Didžiausia bendra pradinė paros dozė yra 300 mg (po 100 mg tris kartus per parą). Po to paros dozė didinama ne daugiau kaip po 150 mg kas savaitę, atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką ir toleravimą. Tikėtina veiksminga palaikomoji dozė turėtų būti nuo 600 mg iki 1 200 mg per parą.

Didžiausia bendra palaikomoji dozė yra 1 200 mg per parą. Didesnių kaip 1 200 mg paros dozių saugumas ir veiksmingumas nenustatytas.

Jeigu pacientas praleido vieną ar daugiau dozių, rekomenduojama išgerti vieną dozę iš karto prisiminus.

Išgėrus praleistąją dozę, kitą dozę galima vartoti ne anksčiau kaip po 3 valandų, o toliau vaistinį preparatą vartoti pagal įprastą planą.

Nutraukiant Trobalt vartojimą, dozę reikia palaipsniui sumažinti ne greičiau kaip per 3 savaitių laikotarpį (žr. 4.4 skyrių).

### *Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)*

Yra tik riboti retigabino saugumo ir veiksmingumo 65 metų ir vyresniems pacientams duomenys. Senyviems pacientams rekomenduojama sumažinti pradinę ir palaikomąją Trobalt dozes. Bendra pradinė paros dozė yra 150 mg ir dozės didinimo laikotarpiu bendrą paros dozę reikia didinti ne daugiau kaip po 150 mg kiekvieną savaitę, atsižvelgiant į individualų paciento reagavimą ir vaistinio preparato toleravimą. Nerekomenduojama vartoti didesnių kaip 900 mg paros dozių (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Didžiausia dalis retigabino ir jo metabolitų eliminuojama ekskrecijos per inkstus būdu.

Pacientams, kuriems yra nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.), dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), pradinę ir palaikomąją Trobalt dozę rekomenduojama sumažinti 50 % (žr. 5.2 skyrių). Bendra pradinė paros dozė yra 150 mg, o dozės didinimo laikotarpiu rekomenduojama bendrą paros dozę didinti po 50 mg kas savaitę iki didžiausios 600 mg bendros paros dozės.

Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, dializės dieną reikia suvartoti įprastines tris dozes per parą. Be to, rekomenduojama išgerti vieną papildomą dozę iš karto po hemodializės seanso. Jeigu link dializės seanso pabaigos pasireiškia išprovokuoti priepuliai, pradedant kitą dializės seansą, galima apgalvotai skirti dar vieną papildomą dozę.

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (5-6 balai pagal *Child-Pugh*), dozės mažinti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ( $\geq 7$  balų pagal *Child-Pugh*), pradinę ir palaikomąją Trobalt dozę rekomenduojama sumažinti 50 % (žr. 5.2 skyrių). Bendra pradinė paros dozė yra 150 mg, o dozės didinimo laikotarpiu rekomenduojama bendrą paros dozę didinti po 50 mg kas savaitę iki didžiausios 600 mg bendros paros dozės.

### *Vaikų populiacija*

Retigabino saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams dar neištirti (žr. 5.2 skyrių). Šiuo metu turimi farmakokinetikos duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### Vartojimo metodas

Trobalt skirtas vartoti per burną. Tabletes reikia gerti kasdien per tris kartus. Reikia nuryti visą tabletę, tablečių kramtytismulkinti ar dalyti negalima.

Trobalt galima išgerti valgant arba be maisto (žr. 5.2 skyrių).

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

### Akių sutrikimai

Ilgalaikių klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie akies audinių, įskaitant tinklainę, pigmentacijos pokyčius (spalvos pokyčius), kartais, bet ne visada susijusius su odos, lūpų ar nagų pigmentacijos pokyčiais (žr. toliau esančią pastraipą ir 4.8 skyrių). Buvo pranešta, kad nutraukus retigabino vartojimą, kai kurių asmenų tinklainės pigmentacijos pokyčiai išnyko. Ilgalaikė šių reiškinių prognozė šiuo metu dar nežinoma, bet kai kurie pranešimai buvo susiję su regėjimo sutrikimu.

Be to, buvo nustatytas aiškios formos geltonosios dėmės nenormalumas su trynio pavidalo (viteliforminės) geltonosios dėmės distrofijos požymiais (žr. 4.8 skyrių). Dauguma atvejų buvo diagnozuoti optinės koherentinės tomografijos (OKT) būdu. Tynio pavidalo geltonosios dėmės distrofijos progresavimo greitis bei įtaka tinklainės ir geltonosios dėmės funkcijai bei regėjimui nėra aiškūs. Buvo pranešta apie regėjimo sutrikimus (regėjimo lauko susiaurėjimą, centrinio jautrumo išnykimą, regėjimo aštrumo sumažėjimą).

Pradedant gydymą ir ne rečiau kaip kas 6 mėnesius reikia atlikti išsamų visų pacientų oftalmologinį tyrimą, įskaitant regėjimo aštrumo tyrimą, ištyrimą plyšine lempa, akių dugno fotografavimą per išplėstus vyzdžius ir geltonosios dėmės OKT. Pastebėjus tinklainės pigmentacijos pokyčius, trynio pavidalo geltonosios dėmės distrofiją arba regėjimo pokyčius, gydymą Trobalt galima tęsti tik iš naujo atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį. Jeigu gydymas tęsiamas, pacientą reikia dar atidžiau stebėti.

### Odos sutrikimai

Ilgalaikių klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie odos, lūpų ar nagų pigmentacijos pokyčius (spalvos pokyčius), kartais, bet ne visada susijusius su akies audinių pigmentacijos pokyčiais (žr. aukščiau esančią pastraipą ir 4.8 skyrių). Jeigu pacientui atsiranda tokių pokyčių, gydymą Trobalt galima tęsti tik iš naujo atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

### Šlapimo susilaikymas

Kontroliuojamųjų klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie šlapimo susilaikymą, dizuriją ir negalėjimą pradėti šlapintis arba išlaikyti šlapimo srovę. Toks poveikis paprastai pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo savaites (žr. 4.8 skyrių). Trobalt reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra šlapimo susilaikymo rizika, ir rekomenduojama jiems pasakyti apie tokio galimo nepageidaujamo poveikio riziką.

### QT intervalas

Širdies laidumo tyrimai su sveikais tiriamaisiais parodė, kad didinant retigabino dozes iki 1 200 mg per parą, pasireiškia QT intervalo pailgėjimas. Vidutinis individualiai koreguoto QT intervalo (QTcI) pailgėjimas iki 6,7 ms (95 % vienpusio PI viršutinė riba 12,6 ms) pasireiškė per 3 valandas po dozės pavartojimo. Trobalt turi būti atsargiai skiriamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą, ir pacientams, kuriems yra diagnozuotas ilgas QT intervalas, stazinis širdies nepakankamumas, skilvelių hipertrofija, hipokalemija ar hipomagnemija, taip pat gydymą pradedantiems 65 metų ir vyresniems pacientams.

Tokiems pacientams rekomenduojama užrašyti elektrokardiogramą (EKG) prieš pradedant gydymą Trobalt, o tiems, kurių pradinis koreguotas QT intervalas yra > 440 ms, EKG reikia užrašyti pakartotinai pasiekus palaikomąją dozę.

## Psichikos sutrikimai

Kontroliuojamųjų klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie sumišimo būklę, psichozinius sutrikimus ir haliucinacijas (žr. 4.8 skyrių). Toks poveikis paprastai pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo savaites ir pacientai, kuriems toks poveikis pasireiškė, dažnai nutraukė gydymą. Rekomenduojama pacientams pasakyti apie tokio galimo nepageidaujamo poveikio riziką.

## Savižudybės rizika

Minčių apie savižudybę ir bandymų nusižudyti buvo užregistruota ligoniams, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistiniais preparatais dėl įskirtingų indikacijų. Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metaanalizės duomenys taip pat parodė šiek tiek padidėjusią minčių apie savižudybę ir bandymo nusižudyti riziką. Šios rizikos mechanizmas nėra aiškus, ir turimi duomenys neatmeta padidėjusios rizikos galimybės vartojant retigabiną.

Taigi pacientai turi būti stebimi dėl minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių ir atitinkamas gydymas turi būti apsvarstytas. Ligonius (ir jų globėjus) reikia įspėti, kad kreiptųsi į gydytoją dėl patarimo, jei pasireiškia minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių.

## Senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)

Senyviems pacientams gali būti didesnė centrinės nervų sistemos reiškinų, šlapimo susilaikymo ir prieširdžių virpėjimo pasireiškimo rizika. Šios grupės pacientams Trobalt vartoti reikia atsargiai ir rekomenduojama sumažinti pradinę bei palaikomąją dozes (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

## Nutraukimo priepuoliai

Trobalt vartojimą reikia nutraukti palaipsniui, kad būtų kuo mažesnė atoveiksmio priepuolių tikimybė. Trobalt dozę rekomenduojama sumažinti per ne trumpesnę kaip 3 savaičių laikotarpį, išskyrus atvejus, kai dėl saugumo vartojimą būtina nutraukti staiga (žr. 4.2 skyrių).

## Laboratoriniai tyrimai

Nustatyta, kad retigabinas sąveikauja su bilirubino nustatymo serume ir šlapime klinikinių laboratorinių tyrimų mėginiais, todėl gali būti klaidingai išmatuotas šių rodmenų padidėjimas.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

### Kiti antiepilepsiniai vaistiniai preparatai

Tyrimų *in vitro* duomenys parodė mažą sąveikos su kitais antiepilepsiniais vaistiniais preparatais galimybę (žr. 5.2 skyrių). Todėl vaistinių preparatų sąveikos galimybė buvo įvertinta apibendrintos klinikinių tyrimų duomenų analizės būdu ir, nors tokie duomenys nėra laikomi tokiais patikimais kaip savarankiškų klinikinių sąveikos tyrimų duomenys, jų rezultatai patvirtina tyrimų *in vitro* duomenis.

Remiantis šiais apibendrintais duomenimis, retigabinas neturi kliniškai reikšmingos įtakos toliau išvardytų antiepilepsinių vaistinių preparatų mažiausioms koncentracijoms plazmoje:

- karbamazepino, klobazamo, klonazepamo, gabapentino, lamotrigino, levetiracetamo, okskarbazepino, fenobarbitalio, fenitoino, pregabalino, topiramato, valproato, zonizamido.

Be to, remiantis apibendrintais duomenimis, toliau išvardyti antiepilepsiniai vaistiniai preparatai kliniškai reikšmingai neveikė retigabino farmakokinetikos:

- lamotriginas, levetiracetamas, okskarbazepinas, topiramatas, valproatas.

Be to, ši analizė parodė kliniškai reikšmingą sužadinančių vaistinių preparatų (fenitoino, karbamazepino ir fenobarbitalio) poveikį retigabino klirensui.

Vis dėlto mažesnio II fazės tyrimo pusiausvyrinės koncentracijos riboto skaičiaus pacientų organizme duomenys parodė, kad:

- fenitoinas gali sumažinti sisteminę retigabino ekspoziciją 35 %;
- karbamazepinas gali sumažinti sisteminę retigabino ekspoziciją 33 %.

#### Sąveika su digoksinu

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad retigabino N-acetilmetabolitas (NAMR) priklausomai nuo koncentracijos slopina P-glikoproteino veikiamą digoksino pernašą.

Remiantis su sveikais savanoriais atlikto tyrimo duomenimis, gydamosios retigabino dozės (600-1 200 mg per parą) lėmė nedidelį (8-18 %) digoksino AUC padidėjimą išgėrus vienkartinę digoksino dozę. Nepastebėta, kad šis padidėjimas būtų susijęs su retigabino doze ir jis nelaikomas kliniškai reikšmingu. Reikšmingų digoksino  $C_{max}$  pokyčių nebuvo. Digoksino dozės keisti nereikia.

#### Sąveika su anestetikais

Trobalt gali pailginti kai kurių anestetikų (pvz., tiopentalio natrio druskos) sukeltą anesteziją (žr. 5.1 skyrių).

#### Sąveika su alkoholiu

Etanolio (1,0 g/kg) vartojant kartu su retigabinu (200 mg), sveikiems savanoriams matymas tapo labiau miglotas. Pacientus reikia perspėti apie galimą poveikį regėjimui Trobalt pavartojus kartu su alkoholiu.

#### Geriamieji kontraceptikai

Vartojant iki 750 mg retigabino paros dozės, retigabinas nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio geriamųjų kontraceptinių tablečių sudėtyje esančių estrogeno (etinilestradiolio) arba progestageno (noretindrono) farmakokinetikai. Be to, mažų dozių sudėtinės geriamosios kontraceptinės tabletės nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio retigabino farmakokinetikai.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

##### *Rizika, apskritai susijusi su antiepilepsiniais vaistiniais preparatais*

Vaisingo amžiaus moterims būtina specialisto konsultacija. Jeigu moteris planuoja pastoti, būtina peržiūrėti, ar būtina gydyti antiepilepsiniais vaistiniais preparatais. Nuo epilepsijos gydymoms moterims antiepilepsinių vaistinių preparatų vartojimo staiga nutraukti negalima, nes tai gali sukelti nutraukimo priepuolius ir turėti sunkių pasekmių moteriai ir vaisiui.

Antiepilepsiniais vaistiniais preparatais gydomų motinų naujagimiams apsigimimų rizika yra 2-3 kartus didesnė, palyginti su tikėtinu maždaug 3 % apsigimimų dažnumu bendrojoje populiacijoje. Dažniausiai diagnozuojamas apsigimimas yra įgimtas lūpos plyšys, širdies ir kraujagyslių sklaidos defektai ir nervinio vamzdelio defektai. Gydymas keliais antiepilepsiniais vaistiniais preparatais susijęs su didesne apsigimimų rizika nei monoterapija, todėl kai tik galima, geriau taikyti monoterapiją.

##### *Rizika, susijusi su Trobalt*

Reikiamų duomenų apie retigabino vartojimą nėštumo metu nėra. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai, nes šių tyrimų metu koncentracijos plazmoje buvo mažesnės už tas, kurios susidaro rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus plazmoje (žr. 5.3 skyrių).

Vystymosi tyrimų su žiurkių patelių, kurios vaikingumo laikotarpiu buvo gydytos retigabinu, palikuonimis duomenimis nustatyta, kad vėlavo palikuonių atsako į klausos dirgiklius vystymasis (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma.

Trobalt nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

#### Žindymas

Nežinoma, ar retigabino išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad retigabinas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo Trobalt naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Trobalt.

#### Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, su gydymu susijusio retigabino poveikio vaisingumui nenustatyta. Vis dėlto šių tyrimų metu koncentracijos plazmoje buvo mažesnės už tas, kurios susidaro rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus plazmoje (žr. 5.3 skyrių).

Retigabino poveikis žmogaus vaisingumui nenustatytas.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu, ypač dozės didinimo laikotarpiu pranešta apie tokias nepageidaujamas reakcijas: galvos svaigimą, somnolenciją, dvejojimąsi akyse ir miglotą matymą (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama pasakyti pacientams apie tokių nepageidaujamų reakcijų riziką gydymo pradžioje ir kiekvieną kartą padidinus dozę bei patarti jiems nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol neįsitikino, kaip juos veikia Trobalt.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Remiantis trijų daugiacentrių, dvigubai aklu būdu atliktų atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų apibendrintais saugumo duomenimis, nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir dažniausiai apie jas pranešta per pirmąsias 8 gydymo savaites. Pastebėtas nuo dozės priklausomas galvos svaigimas, somnolencija, sumišimo būklė, afazija, nenormali koordinacija, tremoras, pusiausvyros sutrikimas, atminties sutrikimas, eisenos sutrikimas, miglotas matymas ir vidurių užkietėjimas.

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko nutraukti gydymą, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo galvos svaigimas, somnolencija, nuovargis ir sumišimo būklė.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos klasifikuojamos, naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus:

Labai dažni:  $\geq 1/10$   
Dažni: nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$   
Nedažni: nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$   
Reti: nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1000$   
Labai reti:  $< 1/10\,000$

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

| Organų sistemų klasė | Labai dažni | Dažni | Nedažni |
|----------------------|-------------|-------|---------|
|----------------------|-------------|-------|---------|

| Organų sistemų klasė                               | Labai dažni                                                                                                                                                          | Dažni                                                                                                                                                                                                                               | Nedažni                                      |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>           |                                                                                                                                                                      | Kūno masės padidėjimas<br>Apetito padidėjimas                                                                                                                                                                                       |                                              |
| <b>Psichikos sutrikimai</b>                        |                                                                                                                                                                      | Sumišimo būklė<br>Psichoziniai sutrikimai<br>Haliucinacijos<br>Dezorientacija<br>Nerimas                                                                                                                                            |                                              |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b>                   | Galvos svaigimas<br>Somnolencija                                                                                                                                     | Amnezija<br>Afazija<br>Nenormali koordinacija<br>Galvos sukimasis<br>Parestezija<br>Tremoras<br>Pusiausvyros sutrikimas<br>Atminties sutrikimas<br>Disfazija<br>Dizartrijs<br>Dėmesio sutrikimas<br>Eisenos sutrikimas<br>Miodonija | Hipokinezija                                 |
| <b>Akių sutrikimai</b>                             | Po kelių gydymo metų buvo pastebėti akies audinių, įskaitant tinklainę, pigmentiniai (spalvos) pokyčiai. Kai kurie šie pažeidimai buvo susiję su regėjimo sutrikimu. | Dvejimasis akyse<br>Miglotas matymas<br>Įgyta viteliforminė geltonosios dėmės distrofija                                                                                                                                            |                                              |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>                |                                                                                                                                                                      | Pykinimas<br>Vidurių užkietėjimas<br>Dispepsija<br>Burnos džiūvimas                                                                                                                                                                 | Rijimo sutrikimas                            |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b> |                                                                                                                                                                      | Kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas                                                                                                                                                                                         |                                              |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>         | Buvo pastebėti melsvai pilkos spalvos nagų, lūpų ir (arba) odos spalvos pokyčiai, dažniausiai vartojant dideles dozes ir po kelių gydymo metų.                       |                                                                                                                                                                                                                                     | Odos išbėrimas<br>Prakaitavimo sustiprėjimas |
| <b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>           |                                                                                                                                                                      | Dizurija<br>Negalėjimas pradėti šlapintis arba išlaikyti                                                                                                                                                                            | Šlapimo susilaikymas<br>Inkstų akmenligė     |

| Organų sistemų klasė                                       | Labai dažni | Dažni                                       | Nedažni |
|------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------|---------|
|                                                            |             | šlapimo srovę<br>Hematurija<br>Chromaturija |         |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b> | Nuovargis   | Astenija<br>Negalavimas<br>Periferinė edema |         |

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Remiantis apibendrintais saugumo duomenimis, su šlapinimosi sutrikimais susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant šlapimo susilaikymą, pasireiškė 5 % retigabinu gydytų pacientų (žr. 4.4 skyrių). Dauguma reiškinių pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo savaites, akivaizdaus ryšio su vaistinio preparato doze nebuvo.

Remiantis apibendrintais duomenimis apie retigabinu gydytus pacientus, sumišimo būklė pasireiškė 9 % pacientų, haliucinacijos 2 % pacientų ir psichoziniai sutrikimai 1 % pacientų (žr. 4.4 skyrių). Dauguma nepageidaujamų reakcijų pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo savaites, tik sumišimo būklė buvo aiškiai susijusi su vaistinio preparato doze.

Duomenys apie nepageidaujamus reiškinius, pasireiškusių tiriamiesiems asmenims klinikinių tyrimų metu, rodo, kad nagų, lūpų, odos ir (arba) gleivinių spalvos pokyčio reiškinių per paciento ekspozicijos metus pasireiškė 3,6 % pacientų. Kumuliacinis reiškinių pasireiškimo dažnis pirmaisiais, antraisiais, trečiaisiais, ketvirtaisiais ir penktaisiais ekspozicijos metais buvo atitinkamai maždaug 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % ir 16,7 %.

Maždaug 30-40 % klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų, gydytų retigabinu, kuriems buvo atliktas odos ir (arba) oftalmologinis tyrimas, buvo pakitusi nagų, lūpų, odos ir (arba) gleivinių ar akių (išskyrus tinklainę) spalva ir maždaug 15-30 % klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų, gydytų retigabinu, kuriems buvo atliktas oftalmologinis tyrimas, buvo pakitusi akių tinklainės spalva. Be to, remiantis ir klinikinių tyrimų duomenimis, ir spontaniniais pranešimais, buvo nustatyta viteliforminės geltonosios dėmės distrofijos atvejų.

Duomenys apie senyvus pacientus rodo, kad jiems yra didesnė kai kurių centrinės nervų sistemos reiškinių, įskaitant somnolencijos, amnezijos, nenormalios koordinacijos, galvos sukimosi, drebulio, pusiausvyros sutrikimo, atminties sutrikimo ir eisenos sutrikimo pasireiškimo tikimybė.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

### Simptomai ir požymiai

Patirtis apie retigabino perdozavimą yra ribota.

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie didesnės kaip 2 500 mg retigabino paros dozės perdozavimą. Kartu su nepageidaujamomis reakcijomis, kurios pasireiškia vartojant gydomasias

vaistinio preparato dozės, retigabino perdozavimo atveju pasireiškė šie simptomai: susijaudinimas, agresyvus elgesys ir dirglumas. Apie pasekmes nepranešta.

Tyrimo su savanoriais duomenimis, dviem tiriamiesiems per 3 valandas po vienkartinės 900 mg retigabino dozės pavartojimo pasireiškė širdies aritmija (širdies sustojimas / asistolija arba skilvelinė tachikardija). Aritmijos išnyko savaime ir abu tiriamieji pasveiko be pasekmių.

### Gydymas ir priežiūra

Vaistinio preparato perdozavimo atveju rekomenduojama pacientui taikyti reikiamą palaikomąjį gydymą pagal indikacijas, įskaitant elektrokardiogramos (EKG) registravimą. Kitos priemonės turi būti taikomos pagal nacionalinio apsinuodijimų centro rekomendacijas, jeigu yra.

Nustatyta, kad hemodializė sumažina retigabino ir NAMR koncentracijas plazmoje maždaug 50 %.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antiepilepsiniai vaistiniai preparatai, kiti antiepilepsiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – N03AX21.

#### Veikimo mechanizmas

Kalio kanalai yra vieni iš nervinių ląstelių nuo įtampos priklausomų jonų kanalų ir turi didelę įtaką neuronų aktyvumui. Tyrimai *in vitro* rodo, kad retigabinas pirmiausiai veikia atverdamas neuronų kalio kanalus (KCNQ2 [Kv7.2] ir KCNQ3 [Kv7.3]). Tai stabilizuoja membranos ramybės potencialą ir kontroliuoja mažesnę už slenkstinę neuronų elektrinį jaudrumą, tokiu būdu nesužadinamas epilepsiforminis veikimo potencialas. Su KCNQ kanalų mutacijomis yra susiję keletas žmogaus paveldimų sutrikimų, įskaitant epilepsiją (KCNQ2 ir 3). Retigabino poveikio kalio kanalams mechanizmas gerai aprašytas, vis dėlto koks tikslus retigabino antiepilepsinio veikimo mechanizmas, dar reikia išsiaiškinti.

Taikant įvairius traukulių modelius, retigabinas didina traukulių, kuriuos sukėlė didžiausias elektros iškrūvis, pentilenetetrazolas, pikretoksinas ir N-metil-D-aspartatas (NMDA), slenkstį. Be to, retigabinas pasižymėjo slopinamosiomis savybėmis įvairiuose kartotinių traukulių sužadinimo modeliuose (angl. *kindling*), pavyzdžiui, visiškos kartotinių traukulių būklės metu ir kai kuriais atvejais kartotinių traukulių sužadinimo proceso metu. Be to, retigabinas veiksmingai saugojo nuo epilepsinės būklės priepuolių graužikus, kuriems epileptogeninė pažaida buvo sukurta kobaltu, ir slopino toninius tiesiamųjų raumelių traukulius pelėms, kurios turėjo genetinį polinkį. Vis dėlto poveikio šioms modeliams reikšmė žmonių epilepsijos atveju nežinoma.

#### Farmakodinaminis poveikis

Retigabinas pailgino tiopentalio natrio druskos sukulto miego trukmę maždaug nuo 4 min. iki 53 min., o propofolio sukulto miego trukmę maždaug nuo 8 min. iki 12 min. Poveikio halotano arba metoheksitalio natrio druskos sukulto miego trukmei nenustatyta. Retigabinas gali pailginti kai kurių anestetikų (pvz., tiopentalio natrio druskos) sukeltą anesteziją.

#### Židinių priepuolių pagalbinio gydymo retigabinu klinikinis veiksmingumas

Vykdyti trys daugiacentriai, atsitiktinių imčių, dvigubai aklu būdu atlikti, placebo kontroliuojamieji klinikiniai tyrimai židinių priepuolių su antrine generalizacija arba be jos pagalbinio gydymo retigabinu veiksmingumui įvertinti, kuriuose iš viso dalyvavo 1 239 suaugę pacientai. Visi į tyrimą įtraukti pacientai buvo patyrę priepuolių, kurių tinkamai nesukontroliavo nuo 1 iki 3 kartu vartojami antiepilepsiniai vaistiniai preparatai, ir daugiau kaip 75 % visų pacientų vartojo kartu 2 ar daugiau

antiepilepsinių vaistinių preparatų. Visuose tyrimuose dalyvavę pacientai epilepsija sirgo vidutiniškai 22 metus, o priepuolių dažnio prieš pradedant tyrimą mediana buvo nuo 8 iki 12 priepuolių per 28 paras. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir vartojo arba placebo, arba 600 mg, 900 mg ar 1 200 mg retigabino per parą (žr. 1 lentelę). Pradinio 8 savaičių laikotarpio metu pacientams turėjo būti 4 ar daugiau židininiai priepuoliai per 28 paras. Laikotarpis be priepuolių negalėjo būti 21 para ar ilgesnis. Palaikomosios fazės trukmė buvo 8 arba 12 savaičių.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo:

- židinių priepuolių bendrojo dažnio procentinis pokytis per 28 paras nuo pradinio iki nustatyto dvigubai aklos fazės metu (dozės didinimo laikotarpis ir palaikomoji fazė kartu) visų trijų tyrimų duomenimis;
- tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas (apibūdinamas pacientų, kuriems per 28 paras nustatytas židinių priepuolių bendrojo dažnio sumažėjimas  $\geq 50\%$ ), proporcija nuo pradinio iki nustatyto palaikomosios fazės metu (tik 301 ir 302 tyrimai).

Suaugusiųjų, kuriems pasireiškė židininiai priepuoliai, pagalbinis gydymas retigabinu trijų klinikinių tyrimų metu buvo veiksmingas (žr. 1 lentelę). 600 mg (vieno tyrimo duomenimis), 900 mg (dviejų tyrimų duomenimis) ir 1 200 mg (dviejų tyrimų duomenimis) retigabino paros dozės buvo statistiškai reikšmingai pranašesnės už placebo.

Pagal tyrimų planą nebuvo numatyta įvertinti specifinius antiepilepsinių vaistinių preparatų derinius. Taigi kartu su kitais antiepilepsiniais vaistiniais preparatais, kurie pagrindiniam gydymui klinikinių tyrimų metu buvo vartojami rečiau, įskaitant levetiracetamą, vartojamo retigabino veiksmingumas ir saugumas dar galutinai neįrodyti.

*1 lentelė. Židinių priepuolių dažnio ir pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, dažnio procentinio pokyčio per 28 paras suvestinė*

| Tyrimas<br>(n = dvigubai aklos fazės populiacija<br>n = palaikomosios fazės populiacija) | Placebas | Retigabinas        |                    |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------|--------------------|----------------------|
|                                                                                          |          | 600 mg<br>per parą | 900 mg<br>per parą | 1 200 mg<br>per para |
| 205 tyrimas (n = 396, n = 303)                                                           |          |                    |                    |                      |
| Bendras židinių priepuolių dažnio (mediana) % pokytis                                    | -13 %    | -23 %              | -29 %*             | -35 %*               |
| Tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, proporcija (antrinė vertinamoji baigtis)          | 26 %     | 28 %               | 41 %               | 41 %*                |
| 301 tyrimas (n = 305, n = 256)                                                           |          |                    |                    |                      |
| Bendras židinių priepuolių dažnio (mediana) % pokytis                                    | -18 %    | ~                  | ~                  | -44 %*               |
| Tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, proporcija                                        | 23 %     | ~                  | ~                  | 56 %*                |
| 302 tyrimas (n = 538, n = 471)                                                           |          |                    |                    |                      |
| Bendras židinių priepuolių dažnio (mediana) % pokytis                                    | -16 %    | -28 %*             | -40 %*             | ~                    |
| Tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, proporcija                                        | 19 %     | 39 %*              | 47 %*              | ~                    |

\* Statistiškai reikšmingas,  $p \leq 0,05$ .

~ Dozė netirta.

Pratęsus tris placebo kontroliuojamuosius tyrimus atviru būdu, veiksmingumas išliko per tiriamąjį ne trumpesnę kaip 12 mėnesių laikotarpį (dalyvavo 365 pacientai).

## Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti Trobalt tyrimų su vaikų populiacijos pacientais nuo 0 iki 2 metų, sergančiais *Lennox Gastaut* sindromu, duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Europos vaistų agentūra atidėjo įsipareigojimą pateikti Trobalt tyrimų su vaikų populiacijos pacientų nuo 2 iki 18 metų, sergančių *Lennox Gastaut* sindromu, bei su vaikų populiacijos pacientų nuo 0 iki 18 metų, kuriems iš pradžių pasireiškia židininiai priepuoliai, pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Vartojant ir vienkartinės, ir kartotinės vaistinio preparato dozės per burną, retigabinas greitai absorbuojamas,  $t_{max}$  rodiklio mediana paprastai yra 0,5-2 valandos. Absoliutus biologinis prieinamumas vartojant retigabiną per burną, palyginti su dozės vartojimu į veną, yra maždaug 60 %.

Retigabiną vartojant su labai riebiu maistu, bendra retigabino absorbcijos apimtis nepakito, bet maistas mažino  $C_{max}$  kintamumą (23 %) tarp tiriamųjų, palyginti su kintamumu nevalgius (41 %), ir padidino  $C_{max}$  (38 %). Manoma, kad esant normalioms klinikinėms aplinkybėms, maisto įtaka  $C_{max}$  neturėtų būti kliniškai reikšminga. Todėl Trobalt galima vartoti valgant arba nevalgius.

### Pasiskirstymas

Esant 0,1-2 µg/ml koncentracijoms, maždaug 80 % retigabino būna prisijungusio prie plazmos baltymų. Retigabino pasiskirstymo tūris po dozės pavartojimo į veną pusiausvyros apykaitos sąlygomis yra 2-3 l/kg.

### Biotransformacija

Žmogaus organizme didelė dalis retigabino yra metabolizuojama. Didelė dalis retigabino dozės verčiama į neveiklius N-gliukuronidus. Be to, retigabinas metabolizuojamas į N-acetilmetabolitą (NAMR), kuris vėliau gliukuronizuojamas. Gyvūnų traukulių modeliuose NAMR sukėlė antiepilepsinį poveikį, bet silpnesnį už retigabino.

Retigabino oksidacinio metabolizmo ar NAMR metabolizmo veikiant citochromo P450 izofermentams kepenyse požymių nėra. Todėl vartojant kartu su citochromo P450 izofermentų inhibitoriais arba su šiais fermentais sužadinančiais vaistiniais preparatais, poveikio retigabino arba NAMR farmakokinetikai nesitikima.

Tyrimai *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad retigabinas silpnai slopina arba neslopina svarbiausių citochromo P450 izofermentų (įskaitant CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ir CYP3A4/5). Be to, retigabinas ir NAMR nesužadina CYP1A2 ar CYP3A4/5 žmogaus pagrindiniuose hepatocituose. Todėl nesitikima, kad retigabinas veiktų svarbiausių citochromo P450 izofermentų substratų farmakokinetiką dėl slopinimo arba sužadinimo mechanizmo.

### Eliminacija

Retigabino eliminacija susideda iš metabolizmo kepenyse ir ekskrecijos per inkstus būdų. Iš viso maždaug 84 % dozės pašalinama su šlapimu metabolitų, įskaitant N-acetilmetabolitą (18 %), pirminės veikliosios medžiagos N-gliukuronidus ir N-acetilmetabolitą (24 %), arba pirminės veikliosios medžiagos (36 %) pavidalu. Tik 14 % retigabino šalinama su išmatomis. Retigabino pusinės

eliminacijos iš plazmos periodas trunka maždaug 6-10 valandų. Bendras į veną sušvirkštos retigabino dozės klirensas iš plazmos paprastai yra 0,4-0,6 l/val./kg.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Retigabino farmakokinetika sveikų savanorių, vartojusių vienkartinės nuo 25 mg iki 600 mg retigabino dozės, ir epilepsija sergančių pacientų, vartojusių iki 1 200 mg retigabino dozės, organizme iš esmės buvo tiesinė, o vartojant kartotines dozes, vaistinis preparatas organizme nesikaupė, kaip ir buvo tikėtasi.

### Ypatingos populiacijos

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, savanorių, sergančių nesunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.), organizme retigabino AUC padidėjo maždaug 30 %, o savanorių, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), – 100 %, palyginti su sveikų savanorių rodikliais. Trobalt dozę rekomenduojama keisti pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, bet pacientams, kurie serga nesunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, Trobalt dozės keisti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Vienkartinės dozės tyrimo su sveikais savanoriais ir tiriamaisiais, sergančiais galutinės stadijos inkstų liga, duomenimis, retigabino plotas po kreive (AUC) tiriamųjų, sergančių galutinės stadijos inkstų liga, organizme padidėjo maždaug 100 %, palyginti su sveikais savanoriais.

Kito vienkartinės dozės tyrimo su galutinės stadijos inkstų liga sergančiais tiriamaisiais (n = 8), kuriems nuolat buvo atliekamos hemodializės, duomenimis, dializės pradėjimas praėjus maždaug 4 valandoms po vienkartinės retigabino dozės (100 mg) pavartojimo lėmė prieš dializę išmatuotos retigabino koncentracijos plazmoje sumažėjimą dializės pabaigoje vidutiniškai 52 %. Koncentracijos plazmoje procentinis sumažėjimas dializės metu kito nuo 34 % iki 60 %, išskyrus vieną tiriamąjį, kurio sumažėjimas buvo 17 %.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, savanorių, sergančių nesunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (5-6 balai pagal *Child-Pugh*), organizme retigabino AUC kliniškai reikšmingai nepakito. Retigabino AUC padidėjo maždaug 50 % savanorių, sergančių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (7-9 balai pagal *Child-Pugh*), ir maždaug 100 % savanorių, sergančių sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (> 9 balų pagal *Child-Pugh*) organizme, palyginti su sveikų savanorių duomenimis. Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, Trobalt dozę rekomenduojama keisti (žr. 4.2 skyrių).

#### *Kūno masė*

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, retigabino klirensas didėja didėjant kūno paviršiaus plotui. Vis dėlto manoma, kad toks padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas ir, kadangi retigabino dozė didinama atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką ir toleravimą, tai atsižvelgiant į kūno masę, dozės keisti nereikia.

#### *Senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, iš sveikų senyvų (66-82 metų) savanorių organizmo retigabinas buvo eliminuojamas lėčiau, palyginti su jaunesnių suaugusių savanorių duomenimis, dėl to padidėjo AUC (maždaug 40-50 %) ir pailgėjo galutinės pusinės eliminacijos periodas (30 %) (žr. 4.2 skyrių).

#### *Lytis*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenys parodė, kad jaunų suaugusių savanorių moterų organizme retigabino  $C_{max}$  yra maždaug 65 % didesnė nei vyrų, o senyvų (66-82 metų) savanorių moterų organizme retigabino  $C_{max}$  yra maždaug 75 % didesnė, palyginti su vyrų. Perskaičiavus  $C_{max}$  pagal

kūno masę, jaunų moterų rodmenys buvo maždaug 30 % didesni nei vyrų, o senyvų moterų 40 % didesni, palyginti su vyrais. Vis dėlto klirenso perskaičiavus pagal kūno masę, reikšmingų skirtumų tarp lyčių nebuvo ir, kadangi retigabino dozė didinama atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką ir toleravimą, tai atsižvelgiant į lytį, dozės keisti nereikia.

#### *Rasė*

Vėlesnė kelių su sveikais savanoriais atliktų klinikinių tyrimų duomenų analizė parodė retigabino klirenso iš sveikų juodaodžių savanorių organizmo sumažėjimą 20 %, palyginti su sveikų baltaodžių savanorių duomenimis. Vis dėlto manoma, kad toks poveikis yra kliniškai nereikšmingas, todėl Trobalt dozės keisti nerekomenduojama.

#### *Vaikų populiacija*

Retigabino farmakokinetika jaunesnių kaip 12 metų vaikų organizme netirta.

Atviras kartotinių dozių farmakokinetikos, saugumo ir toleravimo tyrimas, kuriame dalyvavo penki tiriamieji nuo 12 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus, kuriems iš pradžių pasireiškia židininiai (daliniai) priepuoliai, parodė, kad retigabino farmakokinetinės savybės paauglių organizme yra panašios, kaip ir retigabino farmakokinetinės savybės suaugusių žmonių organizme. Vis dėlto retigabino veiksmingumas ir saugumas paaugliams nebuvo nustatyti.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Didžiausias dozes kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu riboja pernelyg stiprus farmakologinis retigabino poveikis (įskaitant ataksiją, hipokineziją ir tremorą). Koncentracijos, kurios nesukėlė poveikio, tyrimų su gyvūnais metu paprastai buvo mažesnės nei pasiekiamos rekomenduojamas gydomasias dozes vartojančio žmogaus organizme.

Tyrimų su šunimis metu pastebėtas tulžies pūslės išsiplėtimas, bet cholestazės ar kitokių tulžies pūslės funkcijos sutrikimo požymių nebuvo o išskiriamos tulžies tūris nepakito. Dėl tulžies pūslės išsiplėtimo šunims pasireiškė židininis kepenų suspaudimas. Žmonėms tulžies pūslės funkcijos sutrikimo požymių nenustatyta.

Genotoksiškumo ar galimo kancerogeninio ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

Retigabinas neveikė vaisinumo ar bendros reprodukcinės elgsenos.

Retigabinas ir (arba) jo metabolitai prasiskverbė per žiurkių placentą, audiniuose atsirado koncentracijos, kurios patelės ir vaisiaus organizme buvo panašios.

Retigabiną vartojant vaikingiems gyvūnams organogenezės laikotarpiu, teratogeninio poveikio požymių nepastebėta. Perinatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimų su žiurkėmis duomenimis, vaikingumo laikotarpiu vartotas retigabinas buvo susijęs su perinatalinio mirtingumo padidėjimu. Be to, vėlavo atsako į klausos dirgiklius vystymasis. Šie reiškiniai pasireiškė, esant mažesnei už klinikinę ekspoziciją vartojant rekomenduojamas dozes, ir buvo susiję su toksiniu poveikiu patelei (įskaitant ataksiją, hipokineziją, tremorą ir kūno svorio prieaugio sumažėjimą). Dėl toksinio poveikio patelei nebuvo galima skirti didesnių dozių vaikingoms patelėms ir nustatyti saugumo ribas gydant žmogų.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės branduolys

Kroskarmeliozės natrio druska  
Hipromeliozė  
Magnio stearatas  
Mikrokristalinė celiuliozė

#### Plėvelė

50 mg tabletės  
Polivinilo alkoholis  
Titano dioksidas (E171)  
Talkas (E553b)  
Indigokarminas (E132)  
Karminas (E120)  
Lecitinas (sojų)  
Ksantano lipai

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

50 mg tabletės  
Nepermatomos PVC-PVDC aliuminio folijos lizdinės plokštelės. Pakuotėse yra 21 arba 84 plėvelė dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2011 m. kovo mėn. 28 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2016 m. sausio mėn. 14 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 100 mg plėvele dengtos tabletės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg retigabino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Plėvele dengta tabletė.

Žalios, apvalios, plėvele dengtos 7,1 mm skersmens tabletės, ant kurių vienos pusės yra užrašas „RTG 100”.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Trobalt skirtas papildomam vaistiniams preparatams atsparių iš pradžių židinių priepuolių su antrine generalizacija arba be antrinės generalizacijos gydymui epilepsija sergantiems 18 metų ir vyresniems pacientams, kuriems gydymas kitų tinkamų vaistinių preparatų deriniais yra neveiksmingas arba jie tokio gydymo netoleruoja.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

#### Dozavimas

Trobalt dozę reikia didinti, atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką, kad būtų optimali veiksmingumo ir toleravimo pusiausvyra.

Didžiausia bendra pradinė paros dozė yra 300 mg (po 100 mg tris kartus per parą). Po to paros dozė didinama ne daugiau kaip po 150 mg kas savaitę, atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką ir toleravimą. Tikėtina veiksminga palaikomoji dozė turėtų būti nuo 600 mg iki 1 200 mg per parą.

Didžiausia bendra palaikomoji dozė yra 1 200 mg per parą. Didesnių kaip 1 200 mg paros dozių saugumas ir veiksmingumas nenustatytas.

Jeigu pacientas praleido vieną ar daugiau dozių, rekomenduojama išgerti vieną dozę iš karto prisiminus.

Išgėrus praleistąją dozę, kitą dozę galima vartoti ne anksčiau kaip po 3 valandų, o toliau vaistinį preparatą vartoti pagal įprastą planą.

Nutraukiant Trobalt vartojimą, dozę reikia palaipsniui sumažinti ne greičiau kaip per 3 savaitių laikotarpį (žr. 4.4 skyrių).

### *Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)*

Yra tik riboti retigabino saugumo ir veiksmingumo 65 metų ir vyresniems pacientams duomenys. Senyviems pacientams rekomenduojama sumažinti pradinę ir palaikomąją Trobalt dozes. Bendra pradinė paros dozė yra 150 mg ir dozės didinimo laikotarpiu bendrą paros dozę reikia didinti ne daugiau kaip po 150 mg kiekvieną savaitę, atsižvelgiant į individualų paciento reagavimą ir vaistinio preparato toleravimą. Nerekomenduojama vartoti didesnių kaip 900 mg paros dozių (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Didžiausia dalis retigabino ir jo metabolitų eliminuojama ekskrecijos per inkstus būdu.

Pacientams, kuriems yra nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.), dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), pradinę ir palaikomąją Trobalt dozę rekomenduojama sumažinti 50 % (žr. 5.2 skyrių). Bendra pradinė paros dozė yra 150 mg, o dozės didinimo laikotarpiu rekomenduojama bendrą paros dozę didinti po 50 mg kas savaitę iki didžiausios 600 mg bendros paros dozės.

Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, dializės dieną reikia suvartoti įprastines tris dozes per parą. Be to, rekomenduojama išgerti vieną papildomą dozę iš karto po hemodializės seanso. Jeigu link dializės seanso pabaigos pasireiškia išprovokuoti priepuliai, pradedant kitą dializės seansą, galima apgalvotai skirti dar vieną papildomą dozę.

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (5-6 balai pagal *Child-Pugh*), dozės sumažinti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ( $\geq 7$  balų pagal *Child-Pugh*), pradinę ir palaikomąją Trobalt dozę rekomenduojama sumažinti 50 % (žr. 5.2 skyrių). Bendra pradinė paros dozė yra 150 mg, o dozės didinimo laikotarpiu rekomenduojama bendrą paros dozę didinti po 50 mg kas savaitę iki didžiausios 600 mg bendros paros dozės.

### *Vaikų populiacija*

Retigabino saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams dar neištirti (žr. 5.2 skyrių). Šiuo metu turimi farmakokinetikos duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### Vartojimo metodas

Trobalt skirtas vartoti per burną. Tabletes reikia gerti kasdien per tris kartus. Reikia nuryti visą tabletę, tablečių kramtyti, smulkinti ar dalyti negalima.

Trobalt galima išgerti valgant arba be maisto (žr. 5.2 skyrių).

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

### Akių sutrikimai

Ilgalaikių klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie akies audinių, įskaitant tinklainę, pigmentacijos pokyčius (spalvos pokyčius), kartais, bet ne visada susijusius su odos, lūpų ar nagų pigmentacijos pokyčiais (žr. toliau esančią pastraipą ir 4.8 skyrių). Buvo pranešta, kad nutraukus retigabino vartojimą, kai kurių asmenų tinklainės pigmentacijos pokyčiai išnyko. Ilgalaikė šių reiškinių prognozė šiuo metu dar nežinoma, bet kai kurie pranešimai buvo susiję su regėjimo sutrikimu.

Be to, buvo nustatytas aiškios formos geltonosios dėmės nenormalumas su trynio pavidalo (viteliforminės) geltonosios dėmės distrofijos požymiais (žr. 4.8 skyrių). Dauguma atvejų buvo diagnozuoti optinės koherentinės tomografijos (OKT) būdu. Trynio pavidalo geltonosios dėmės distrofijos progresavimo greitis bei įtaka tinklainės ir geltonosios dėmės funkcijai bei regėjimui nėra aiškūs. Buvo pranešta apie regėjimo sutrikimus (regėjimo lauko susiaurėjimą, centrinio jautrumo išnykimą, regėjimo aštrumo sumažėjimą).

Pradedant gydymą ir ne rečiau kaip kas 6 mėnesius reikia atlikti išsamų visų pacientų oftalmologinį tyrimą, įskaitant regėjimo aštrumo tyrimą, ištyrimą plyšine lempa, akių dugno fotografavimą per išplėstus vyzdžius ir geltonosios dėmės OKT. Pastebėjus tinklainės pigmentacijos pokyčius, trynio pavidalo geltonosios dėmės distrofiją arba regėjimo pokyčius, gydymą Trobalt galima tęsti tik iš naujo atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį. Jeigu gydymas tęsiamas, pacientą reikia dar atidžiau stebėti.

### Odos sutrikimai

Ilgalaikių klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie odos, lūpų ar nagų pigmentacijos pokyčius (spalvos pokyčius), kartais, bet ne visada susijusius su akies audinių pigmentacijos pokyčiais (žr. aukščiau esančią pastraipą ir 4.8 skyrių). Jeigu pacientui atsiranda tokių pokyčių, atsiranda tokių pokyčių, gydymą Trobalt galima tęsti tik iš naujo atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

### Šlapimo susilaikymas

Kontroliuojamųjų klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie šlapimo susilaikymą, dizuriją ir negalėjimą pradėti šlapintis arba išlaikyti šlapimo srovę. Toks poveikis paprastai pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo savaites (žr. 4.8 skyrių). Trobalt reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra šlapimo susilaikymo rizika, ir rekomenduojama jiems pasakyti apie tokio galimo nepageidaujamo poveikio riziką.

### QT intervalas

Širdies laidumo tyrimai su sveikais tiriamaisiais parodė, kad didinant retigabino dozes iki 1 200 mg per parą, pasireiškia QT intervalo pailgėjimas. Vidutinis individualiai koreguoto QT intervalo (QTcI) pailgėjimas iki 6,7 ms (95 % vieno pusio PI viršutinė riba 12,6 ms) pasireiškė per 3 valandas po dozės pavartojimo. Trobalt turi būti atsargiai skiriamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą, ir pacientams, kuriems yra diagnozuotas ilgas QT intervalas, stazinis širdies nepakankamumas, skilvelių hipertrofija, hipokalemija ar hipomagnemija taip pat gydymą pradedantiems 65 metų ir vyresniems pacientams.

Tokiems pacientams rekomenduojama užrašyti elektrokardiogramą (EKG) prieš pradedant gydymą Trobalt, o tiems, kurių pradinis koreguotas QT intervalas yra > 440 ms, EKG reikia užrašyti pakartotinai pasiekus palaikomąją dozę.

## Psichikos sutrikimai

Kontroliuojamųjų klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie sumišimo būklę, psichozinius sutrikimus ir haliucinacijas (žr. 4.8 skyrių). Toks poveikis paprastai pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo savaites ir pacientai, kuriems toks poveikis pasireiškė, dažnai nutraukė gydymą. Rekomenduojama pacientams pasakyti apie tokio galimo nepageidaujamo poveikio riziką.

## Savižudybės rizika

Minčių apie savižudybę ir bandymų nusižudyti buvo užregistruota ligoniams, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistiniais preparatais dėl skirtingų indikacijų. Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metaanalizės duomenys taip pat parodė šiek tiek padidėjusią minčių apie savižudybę ir bandymo nusižudyti riziką. Šios rizikos mechanizmas nėra aiškus, ir turimi duomenys neatmeta padidėjusios rizikos galimybės vartojant retigabiną.

Taigi pacientai turi būti stebimi dėl minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių ir atitinkamas gydymas turi būti apsvarstytas. Ligonius (ir jų globėjus) reikia įspėti, kad kreiptųsi į gydytoją dėl patarimo, jei pasireiškia minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių.

## Senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)

Senyviems pacientams gali būti didesnė centrinės nervų sistemos reiškinų, šlapimo susilaikymo ir prieširdžių virpėjimo pasireiškimo rizika. Šios grupės pacientams Trobalt vartoti reikia atsargiai ir rekomenduojama sumažinti pradinę bei palaikomąją dozes (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

## Nutraukimo priepuoliai

Trobalt vartojimą reikia nutraukti palaipsniui, kad būtų kuo mažesnė atoveiksmio priepuolių tikimybė. Trobalt dozę rekomenduojama sumažinti per ne trumpesnę kaip 3 savaičių laikotarpį, išskyrus atvejus, kai dėl saugumo vartojimą būtina nutraukti staiga (žr. 4.2 skyrių).

## Laboratoriniai tyrimai

Nustatyta, kad retigabinas sąveikauja su bilirubino nustatymo serume ir šlapime klinikinių laboratorinių tyrimų mėginiais, todėl gali būti klaidingai išmatuotas šių rodmenų padidėjimas.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

### Kiti antiepilepsiniai vaistiniai preparatai

Tyrimų *in vitro* duomenys parodė mažą sąveikos su kitais antiepilepsiniais vaistiniais preparatais galimybę (žr. 5.2 skyrių). Todėl vaistinių preparatų sąveikos galimybė buvo įvertinta apibendrintos klinikinių tyrimų duomenų analizės būdu ir, nors tokie duomenys nėra laikomi tokiais patikimais kaip savarankiškų klinikinių sąveikos tyrimų duomenys, jų rezultatai patvirtina tyrimų *in vitro* duomenis.

Remiantis šiais apibendrintais duomenimis, retigabinas neturi kliniškai reikšmingos įtakos toliau išvardytų antiepilepsinių vaistinių preparatų mažiausioms koncentracijoms plazmoje:

- karbamazepino, klobazamo, klonazepamo, gabapentino, lamotrigino, levetiracetamo, okskarbazepino, fenobarbitalio, fenitoino, pregabalino, topiramato, valproato, zonizamido.

Be to, remiantis apibendrintais duomenimis, toliau išvardyti antiepilepsiniai vaistiniai preparatai kliniškai reikšmingai neveikė retigabino farmakokinetikos:

- lamotriginas, levetiracetamas, okskarbazepinas, topiramatas, valproatas.

Be to, ši analizė parodė kliniškai reikšmingą sužadinančių vaistinių preparatų (fenitoino, karbamazepino ir fenobarbitalio) poveikį retigabino klirensui.

Vis dėlto mažesnio II fazės tyrimo pusiausvyrinės koncentracijos riboto skaičiaus pacientų organizme duomenys parodė, kad:

- fenitoinas gali sumažinti sisteminę retigabino ekspoziciją 35 %;
- karbamazepinas gali sumažinti sisteminę retigabino ekspoziciją 33 %.

#### Sąveika su digoksinu

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad retigabino N-acetilmetabolitas (NAMR) priklausomai nuo koncentracijos slopina P-glikoproteino veikiamą digoksino pernašą.

Remiantis su sveikais savanoriais atlikto tyrimo duomenimis, gydamosios retigabino dozės (600-1 200 mg per parą) lėmė nedidelį (8-18 %) digoksino AUC padidėjimą išgėrus vienkartinę digoksino dozę. Nepastebėta, kad šis padidėjimas būtų susijęs su retigabino doze ir jis nelaikomas kliniškai reikšmingu. Reikšmingų digoksino  $C_{max}$  pokyčių nebuvo. Digoksino dozės keisti nereikia.

#### Sąveika su anestetikais

Trobalt gali pailginti kai kurių anestetikų (pvz., tiopentalio natrio druskos) sukeltą anesteziją (žr. 5.1 skyrių).

#### Sąveika su alkoholiu

Etanolio (1,0 g/kg) vartojant kartu su retigabinu (200 mg), sveikiems savanoriams matymas tapo labiau miglotas. Pacientus reikia perspėti apie galimą poveikį regėjimui Trobalt pavartojus kartu su alkoholiu.

#### Geriamieji kontraceptikai

Vartojant iki 750 mg retigabino paros dozės, retigabinas nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio geriamųjų kontraceptinių tablečių sudėtyje esančių estrogeno (etinilestradiolio) arba progestageno (noretindrono) farmakokinetikai. Be to, mažų dozių sudėtinės geriamosios kontraceptinės tabletės nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio retigabino farmakokinetikai.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

##### *Rizika, apskritai susijusi su antiepilepsiniais vaistiniais preparatais*

Vaisingo amžiaus moterims būtina specialisto konsultacija. Jeigu moteris planuoja pastoti, būtina peržiūrėti, ar būtina gydyti antiepilepsiniais vaistiniais preparatais. Nuo epilepsijos gydymoms moterims antiepilepsinių vaistinių preparatų vartojimo staiga nutraukti negalima, nes tai gali sukelti nutraukimo priepuolius ir turėti sunkių pasekmių moteriai ir vaisiui.

Antiepilepsiniais vaistiniais preparatais gydomų motinų naujagimiams apsigimimų rizika yra 2-3 kartus didesnė, palyginti su tikėtiniu maždaug 3 % apsigimimų dažnumu bendrojoje populiacijoje. Dažniausiai diagnozuojamas apsigimimas yra įgimtas lūpos plyšys, širdies ir kraujagyslių sklaidos defektai ir nervinio vamzdelio defektai. Gydymas keliais antiepilepsiniais vaistiniais preparatais susijęs su didesne apsigimimų rizika nei monoterapija, todėl kai tik galima, geriau taikyti monoterapiją.

##### *Rizika, susijusi su Trobalt*

Reikiamų duomenų apie retigabino vartojimą nėštumo metu nėra. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksiinį poveikį reprodukcijai, nes šių tyrimų metu koncentracijos plazmoje buvo mažesnės už tas, kurios susidaro rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus plazmoje (žr. 5.3 skyrių).

Vystymosi tyrimų su žiurkių patelių, kurios vaikingumo laikotarpiu buvo gydytos retigabinu, palikuonimis duomenimis nustatyta, kad vėlavo palikuonių atsako į klausos dirgiklius vystymasis (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė šio reiškinių reikšmė nežinoma.

Trobalt nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

#### Žindymas

Nežinoma, ar retigabino išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad retigabinas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo Trobalt naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Trobalt.

#### Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, su gydymu susijusio retigabino poveikio vaisingumui nenustatyta. Vis dėlto šių tyrimų metu koncentracijos plazmoje buvo mažesnės už tas, kurios susidaro rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus plazmoje (žr. 5.3 skyrių).

Retigabino poveikis žmogaus vaisingumui nenustatytas.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu, ypač dozės didinimo laikotarpiu pranešta apie tokias nepageidaujamas reakcijas: galvos svaigimą, somnolenciją, dvejojimąsi akyse ir miglotą matymą (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama pasakyti pacientams apie tokių nepageidaujamų reakcijų riziką gydymo pradžioje ir kiekvieną kartą padidinus dozę bei patarti jiems nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol neįsitikino, kaip juos veikia Trobalt.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Remiantis trijų daugiacentrių dvigubai aklu būdu atliktų klinikinių atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų apibendrintais saugumo duomenimis, nepageidaujamos reakcijos nesunkios ar vidutinio sunkumo ir dažniausiai apie jas pranešta per pirmąsias 8 gydymo savaites. Pastebėtas nuo dozės priklausomas galvos svaigimas, somnolencija, sumišimo būklė, afazija, nenormali koordinacija, tremoras, pusiausvyros sutrikimas, atminties sutrikimas, eisenos sutrikimas, miglotas matymas ir vidurių užkietėjimas.

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko nutraukti gydymą, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo galvos svaigimas, somnolencija, nuovargis ir sumišimo būklė.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos klasifikuojamos, naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus:

|              |                                     |
|--------------|-------------------------------------|
| Labai dažni: | $\geq 1/10$                         |
| Dažni:       | nuo $\geq 1/100$ iki $<1/10$        |
| Nedažni:     | nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$     |
| Reti:        | nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$ |
| Labai reti:  | $< 1/10\ 000$                       |

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

| Organų sistemų klasė | Labai dažni | Dažni | Nedažni |
|----------------------|-------------|-------|---------|
|----------------------|-------------|-------|---------|

| Organų sistemų klasė                               | Labai dažni                                                                                                                                                          | Dažni                                                                                                                                                                                                                               | Nedažni                                      |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>           |                                                                                                                                                                      | Kūno masės padidėjimas<br>Apetito padidėjimas                                                                                                                                                                                       |                                              |
| <b>Psichikos sutrikimai</b>                        |                                                                                                                                                                      | Sumišimo būklė<br>Psichoziniai sutrikimai<br>Haliucinacijos<br>Dezorientacija<br>Nerimas                                                                                                                                            |                                              |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b>                   | Galvos svaigimas<br>Somnolencija <sup>1</sup>                                                                                                                        | Amnezija<br>Afazija<br>Nenormali koordinacija<br>Galvos sukimasis<br>Parestezija<br>Tremoras<br>Pusiausvyros sutrikimas<br>Atminties sutrikimas<br>Disfazija<br>Dizartrijs<br>Dėmesio sutrikimas<br>Eisenos sutrikimas<br>Miodonija | Hipokinezija                                 |
| <b>Akių sutrikimai</b>                             | Po kelių gydymo metų buvo pastebėti akies audinių, įskaitant tinklainę, pigmentiniai (spalvos) pokyčiai. Kai kurie šie pažeidimai buvo susiję su regėjimo sutrikimu. | Dvejimasis akyse<br>Miglotas matymas<br>Įgyta viteliforminė geltonosios dėmės distrofija                                                                                                                                            |                                              |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>                |                                                                                                                                                                      | Pykinimas<br>Vidurių užkietėjimas<br>Dispepsija<br>Burnos džiūvimas                                                                                                                                                                 | Rijimo sutrikimas                            |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b> |                                                                                                                                                                      | Kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas                                                                                                                                                                                         |                                              |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>         | Buvo pastebėti melsvai pilkos spalvos nagų, lūpų ir (arba) odos spalvos pokyčiai, dažniausiai vartojant dideles dozes ir po kelių gydymo metų.                       |                                                                                                                                                                                                                                     | Odos išbėrimas<br>Prakaitavimo sustiprėjimas |
| <b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>           |                                                                                                                                                                      | Dizurija<br>Negalėjimas pradėti šlapintis arba išlaikyti                                                                                                                                                                            | Šlapimo susilaikymas<br>Inkstų akmenligė     |

| Organų sistemų klasė                                       | Labai dažni | Dažni                                       | Nedažni |
|------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------|---------|
|                                                            |             | šlapimo srovę<br>Hematurija<br>Chromaturija |         |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b> | Nuovargis   | Astenija<br>Negalavimas<br>Periferinė edema |         |

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Remiantis apibendrintais saugumo duomenimis, su šlapinimosi sutrikimais susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant šlapimo susilaikymą, pasireiškė 5 % retigabinu gydytų pacientų (žr. 4.4 skyrių). Dauguma reiškinių pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo savaites, akivaizdaus ryšio su vaistinio preparato doze nebuvo.

Remiantis apibendrintais duomenimis apie retigabinu gydytus pacientus, sumišimo būklė pasireiškė 9 % pacientų, haliucinacijos 2 % pacientų ir psichoziniai sutrikimai 1 % pacientų (žr. 4.4 skyrių). Dauguma nepageidaujamų reakcijų pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo savaites, tik sumišimo būklė buvo aiškiai susijusi su vaistinio preparato doze.

Duomenys apie nepageidaujamus reiškinius, pasireiškusių tiriamiesiems asmenims klinikinių tyrimų metu, rodo, kad nagų, lūpų, odos ir (arba) gleivinių spalvos pokyčio reiškinių per paciento ekspozicijos metus pasireiškė 3,6 % pacientų. Kumuliacinis reiškinių pasireiškimo dažnis pirmaisiais, antraisiais, trečiaisiais, ketvirtaisiais ir penktaisiais ekspozicijos metais buvo atitinkamai maždaug 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % ir 16,7 %.

Maždaug 30-40 % klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų, gydytų retigabinu, kuriems buvo atliktas odos ir (arba) oftalmologinis tyrimas, buvo pakitusi nagų, lūpų, odos ir (arba) gleivinių ar akių (išskyrus tinklainę) spalva ir maždaug 15-30 % klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų, gydytų retigabinu, kuriems buvo atliktas oftalmologinis tyrimas, buvo pakitusi akių tinklainės spalva. Be to, remiantis ir klinikinių tyrimų duomenimis, ir spontaniniais pranešimais, buvo nustatyta viteliforminės geltonosios dėmės distrofijos atveju.

Duomenys apie senyvus pacientus rodo, kad jiems yra didesnė nei kurių centrinės nervų sistemos reiškinių, įskaitant somnolencijos, amnezijos, nenormalios koordinacijos, galvos sukimosi, drebulio, pusiausvyros sutrikimo, atminties sutrikimo ir eisenos sutrikimo pasireiškimo tikimybė.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

### Simptomai ir požymiai

Patirtis apie retigabino perdozavimą yra ribota.

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie didesnę kaip 2 500 mg retigabino paros dozės perdozavimą. Kartu su nepageidaujamomis reakcijomis, kurios pasireiškia vartojant gydomąsias vaistinio preparato dozes, retigabino perdozavimo atveju pasireiškė šie simptomai: susijaudinimas, agresyvus elgesys ir dirglumas. Apie pasekmes nepranešta.

Tyrimo su savanoriais duomenimis, dviem tiriamiesiems per 3 valandas po vienkartinės 900 mg retigabino dozės pavartojimo pasireiškė širdies aritmija (širdies sustojimas / asistolija arba skilvelinė tachikardija). Aritmijos išnyko savaime ir abu tiriamieji pasveiko be pasekmių.

### Gydymas ir priežiūra

Vaistinio preparato perdozavimo atveju rekomenduojama pacientui taikyti reikiamą palaikomąjį gydymą pagal indikacijas, įskaitant elektrokardiogramos (EKG) registravimą. Kitos priemonės turi būti taikomos pagal nacionalinio apsinuodijimų centro rekomendacijas, jeigu yra.

Nustatyta, kad hemodializė sumažina retigabino ir NAMR koncentracijas plazmoje maždaug 50 %.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antiepilepsiniai vaistiniai preparatai, kiti antiepilepsiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – N03AX21.

#### Veikimo mechanizmas

Kalio kanalai yra vieni iš nervinių ląstelių nuo įtampos priklausomų jonų kanalų ir turi didelę įtaką neuronų aktyvumui. Tyrimai *in vitro* rodo, kad retigabinas pirmiausiai veikia atverdamas neuronų kalio kanalus (KCNQ2 [Kv7.2] ir KCNQ3 [Kv7.3]). Tai stabilizuoja membranos ramybės potencialą ir kontroliuoja mažesnę už slenkstinį neuronų elektrinį jaudumą, tokiu būdu nesužadinamas epilepsiforminis veikimo potencialas. Su KCNQ kanalų mutacijomis yra susiję keletas žmogaus paveldimų sutrikimų, įskaitant epilepsiją (KCNQ2 ir 3). Retigabino poveikio kalio kanalams mechanizmas gerai aprašytas, vis dėlto koks tikslus retigabino antiepilepsinio veikimo mechanizmas, dar reikia išsiaiškinti.

Taikant įvairius traukulių modelius, retigabinas didina traukulių, kuriuos sukėlė didžiausias elektros iškrūvis, pentilenetetrazolas, pikrotoksinas ir N-metil-D-aspartatas (NMDA), slenkstį. Be to, retigabinas pasižymėjo slopinamosiomis savybėmis įvairiuose kartotinių traukulių sužadinimo modeliuose (angl. *kindling*), pavyzdžiui, visiškos kartotinių traukulių būklės metu ir kai kuriais atvejais kartotinių traukulių sužadinimo proceso metu. Be to, retigabinas veiksmingai saugojo nuo epilepsinės būklės priepuolių graužikus, kuriems epileptogeninė pažeida buvo sukurta kobaltu, ir slopino toninius tiesiamųjų raumenų traukulius pelėms, kurios turėjo genetinį polinkį. Vis dėlto poveikio šioms modeliams reikšmė žmonių epilepsijos atveju nežinoma.

#### Farmakodinaminis poveikis

Retigabinas pailgino tiopentalio natrio druskos sukulto miego trukmę maždaug nuo 4 min. iki 53 min., o propofolio sukulto miego trukmę maždaug nuo 8 min. iki 12 min. Poveikio halotano arba metoheksitalio natrio druskos sukulto miego trukmei nenustatyta. Retigabinas gali pailginti kai kurių anestetikų (pvz., tiopentalio natrio druskos) sukeltą anesteziją.

#### Židinių priepuolių pagalbinio gydymo retigabinu klinikinis veiksmingumas

Vykdyti trys daugiacentriai, atsitiktinių imčių, dvigubai aklų būdu buvo atlikti placebo kontroliuojamieji klinikiniai tyrimai židinių priepuolių su antrine generalizacija arba be jos pagalbinio gydymo retigabinu veiksmingumui įvertinti, kuriuose iš viso dalyvavo 1 239 suaugę pacientai. Visi į tyrimą įtraukti pacientai buvo patyrę priepuolių, kurių tinkamai nesukontroliavo nuo 1 iki 3 kartu vartojami antiepilepsiniai vaistiniai preparatai, ir daugiau kaip 75 % visų pacientų vartojo kartu 2 ar daugiau antiepilepsinių vaistinių preparatų. Visuose tyrimuose dalyvavę pacientai epilepsija sirgo vidutiniškai 22 metus, o priepuolių dažnio prieš pradedant tyrimą mediana buvo nuo 8 iki 12

priepuolių per 28 paras. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir vartojo arba placebą, arba 600 mg, 900 mg ar 1 200 mg retigabino per parą (žr. 1 lentelę). Pradinio 8 savaičių laikotarpio metu pacientams turėjo būti 4 ar daugiau židininiai priepuoliai per 28 paras. Laikotarpis be priepuolių negalėjo būti 21 para ar ilgesnis. Palaikomosios fazės trukmė buvo 8 arba 12 savaičių.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo:

- židininį priepuolių bendrojo dažnio procentinis pokytis per 28 paras nuo pradinio iki nustatyto dvigubai aklos fazės metu (dozės didinimo laikotarpis ir palaikomoji fazė kartu) visų trijų tyrimų duomenimis;
- tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas (apibūdinamas pacientų, kuriems per 28 paras nustatytas židininį priepuolių bendrojo dažnio sumažėjimas  $\geq 50\%$ ), proporcija nuo pradinio iki nustatyto palaikomosios fazės metu (tik 301 ir 302 tyrimai).

Suaugusiųjų, kuriems pasireiškė židininiai priepuoliai, pagalbinis gydymas retigabinu trijų klinikinių tyrimų metu buvo veiksmingas (žr. 1 lentelę). 600 mg (vieno tyrimo duomenimis), 900 mg (dviejų tyrimų duomenimis) ir 1 200 mg (dviejų tyrimų duomenimis) retigabino paros dozės buvo statistiškai reikšmingai pranašesnės už placebą.

Pagal tyrimų planą nebuvo numatyta įvertinti specifinius antiepilepsinių vaistinių preparatų derinius. Taigi kartu su kitais antiepilepsiniais vaistiniais preparatais, kurie pagrindiniame gydymui klinikinių tyrimų metu buvo vartojami rečiau, įskaitant levetiracetamą, vartojamo retigabino veiksmingumas ir saugumas dar galutinai neįrodyti.

1. Lentelė. Židininį priepuolių dažnio ir pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, dažnio procentinio pokyčio per 28 paras suvestinė

| Tyrimas<br>(n = dvigubai aklos fazės populiacija<br>n = palaikomosios fazės populiacija) | Placebas | Retigabinas        |                    |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------|--------------------|----------------------|
|                                                                                          |          | 600 mg<br>per parą | 900 mg<br>per parą | 1 200 mg<br>per para |
| 205 tyrimas (n = 396, n = 303)                                                           |          |                    |                    |                      |
| Bendras židininį priepuolių dažnio (mediana) % pokytis                                   | -13 %    | -23 %              | -29 %*             | -35 %*               |
| Tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, proporcija (antrinė vertinamoji baigtis)          | 26 %     | 28 %               | 41 %               | 41 %*                |
| 301 tyrimas (n = 305, n = 256)                                                           |          |                    |                    |                      |
| Bendras židininį priepuolių dažnio (mediana) % pokytis                                   | -18 %    | ~                  | ~                  | -44 %*               |
| Tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, proporcija                                        | 23 %     | ~                  | ~                  | 56 %*                |
| 302 tyrimas (n = 358, n = 471)                                                           |          |                    |                    |                      |
| Bendras židininį priepuolių dažnio (mediana) % pokytis                                   | -16 %    | -28 %*             | -40 %*             | ~                    |
| Tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, proporcija                                        | 19 %     | 39 %*              | 47 %*              | ~                    |

\* Statistiškai reikšmingas,  $p \leq 0,05$ .

~ Dozė netirta.

Pratęsus tris placebo kontroliuojamuosius tyrimus atviru būdu, veiksmingumas išliko per tiriamąjį ne trumpesnę kaip 12 mėnesių laikotarpį (dalyvavo 365 pacientai).

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo išipareigojimo pateikti Trobalt tyrimų su vaikų populiacijos pacientais nuo 0 iki 2 metų, sergančiais *Lennox Gastaut* sindromu, duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Europos vaistų agentūra atidėjo išipareigojimą pateikti Trobalt tyrimų su vaikų populiacijos pacientų nuo 2 iki 18 metų, sergančių *Lennox Gastaut* sindromu, bei su vaikų populiacijos pacientų nuo 0 iki 18 metų, kuriems iš pradžių pasireiškia židininiai priepuoliai, pogrūpiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Vartojant ir vienkartinės, ir kartotinės vaistinio preparato dozės per burną, retigabinas greitai absorbuojamas,  $t_{max}$  rodiklio mediana paprastai yra 0,5-2 valandos. Absoliutus biologinis prieinamumas vartojant retigabiną per burną, palyginti su dozės vartojimu į veną, yra maždaug 60 %.

Retigabiną vartojant su labai riebiu maistu, bendra retigabino absorbcijos apimtis nepakito, bet maistas mažino  $C_{max}$  kintamumą (23 %) tarp tiriamųjų, palyginti su kintamumu nevalgius (41 %) ir padidino  $C_{max}$  (38 %). Manoma, kad esant normalioms klinikinėms aplinkybėms, maisto įtaka  $C_{max}$  neturėtų būti kliniškai reikšminga. Todėl Trobalt galima vartoti valgant arba nevalgius.

### Pasiskirstymas

Esant 0,1-2 µg/ml koncentracijoms, maždaug 80 % retigabino būna prisijungusio prie plazmos baltymų. Retigabino pasiskirstymo tūris po dozės pavartojimo į veną pusiausvyros apykaitos sąlygomis yra 2-3 l/kg.

### Biotransformacija

Žmogaus organizme didelė dalis retigabino yra metabolizuojama. Didelė dalis retigabino dozės verčiama į neveiklius N-gliukuronidus. Be to, retigabinas metabolizuojamas į N-acetilmetabolitą (NAMR), kuris vėliau gliukuronizuojamas. Gyvūnų traukulių modeliuose NAMR sukėlė antiepilepsinį poveikį, bet silpnesnį už retigabino.

Retigabino oksidacinio metabolizmo ar NAMR metabolizmo veikiant citochromo P450 izofermentams kepenyse požymių nėra. Todėl vartojant kartu su citochromo P450 izofermentų inhibitoriais arba šiuos fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais, poveikio retigabino arba NAMR farmakokinetikai nesitikima.

Tyrimai *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad retigabinas silpnai slopina arba neslopina svarbiausių citochromo P450 izofermentų (įskaitant CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ir CYP3A4/5). Be to, retigabinas ir NAMR nesužadina CYP1A2 ar CYP3A4/5 žmogaus pagrindiniuose hepatocituose. Todėl nesitikima, kad retigabinas veiktų svarbiausių citochromo P450 izofermentų substratų farmakokinetiką dėl slopinimo arba sužadinimo mechanizmo.

### Eliminacija

Retigabino eliminacija susideda iš metabolizmo kepenyse ir ekskrecijos per inkstus būdų. Iš viso maždaug 84 % dozės pašalinama su šlapimu metabolitų, įskaitant N-acetilmetabolitą (18 %), pirminės veikliosios medžiagos N-gliukuronidus ir N-acetilmetabolitą (24 %), arba pirminės veikliosios medžiagos (36 %) pavidalu. Tik 14 % retigabino šalinama su išmatomis. Retigabino pusinės eliminacijos iš plazmos periodas trunka maždaug 6-10 valandų. Bendras į veną sušvirkštos retigabino dozės klirensas iš plazmos paprastai yra 0,4-0,6 l/val./kg.

## Tiesinis / netiesinis pobūdis

Retigabino farmakokinetika sveikų savanorių, vartojusių vienkartinės nuo 25 mg iki 600 mg retigabino dozės, ir epilepsija sergančių pacientų, vartojusių iki 1 200 mg retigabino dozės, organizme iš esmės buvo tiesinė, o vartojant kartotines dozės, vaistinis preparatas organizme nesikaupė, kaip ir buvo tikėtasi.

## Ypatingos populiacijos

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, savanorių, sergančių nesunki funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.), organizme retigabino AUC padidėjo maždaug 30 %, o savanorių, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), 100 %, palyginti su sveikų savanorių rodikliais. Trobalt dozę rekomenduojama keisti pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, bet pacientams, kurie serga nesunki funkcijos sutrikimu, Trobalt dozės keisti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Vienkartinės dozės tyrimo su sveikais savanoriais ir tiriamaisiais, sergančiais galutinės stadijos inkstų liga, duomenimis, retigabino plotas po kreive (AUC) tiriamųjų, sergančių galutinės stadijos inkstų liga, organizme padidėjo maždaug 100 %, palyginti su sveikais savanoriais. Vis dėlto hemodializės įtaka retigabino klirensui tinkamai neįvertinta.

Kito vienkartinės dozės tyrimo su galutinės stadijos inkstų liga sergančiais tiriamaisiais (n = 8), kuriems nuolat buvo atliekamos hemodializės, duomenimis, dializės pradėjimas praėjus maždaug 4 valandoms po vienkartinės retigabino dozės (100 mg) pavartojimo lėmė prieš dializę išmatuotos retigabino koncentracijos plazmoje sumažėjimą dializės pabaigoje vidutiniškai 52 %. Koncentracijos plazmoje procentinis sumažėjimas dializės metu kito nuo 4 % iki 60 %, išskyrus vieną tiriamąjį, kurio sumažėjimas buvo 17 %.

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, savanorių, sergančių nesunki funkcijos sutrikimu (5-6 balai pagal *Child-Pugh*), organizme retigabino AUC kliniškai reikšmingai nepakito. Retigabino AUC padidėjo maždaug 50 % savanorių, sergančių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (7-9 balai pagal *Child-Pugh*), ir maždaug 100 % savanorių, sergančių sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (> 9 balų pagal *Child-Pugh*) organizme, palyginti su sveikų savanorių duomenimis. Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, Trobalt dozę rekomenduojama keisti (žr. 4.2 skyrių).

### *Kūno masė*

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, retigabino klirensas didėja didėjant kūno paviršiaus plotui. Vis dėlto manoma, kad toks padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas ir, kadangi retigabino dozė didinama atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką ir toleravimą, tai atsižvelgiant į kūno masę, dozės keisti nereikia.

### *Senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, iš sveikų senyvų (66-82 metų) savanorių organizmo retigabinas buvo eliminuojamas lėčiau, palyginti su jaunesnių suaugusių savanorių duomenimis, dėl to padidėjo AUC (maždaug 40-50 %) ir pailgėjo galutinės pusinės eliminacijos periodas (30 %) (žr. 4.2 skyrių).

### *Lytis*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenys parodė, kad jaunų suaugusių savanorių moterų organizme retigabino  $C_{max}$  yra maždaug 65 % didesnė nei vyrų, o senyvų (66-82 metų) savanorių moterų organizme retigabino  $C_{max}$  yra maždaug 75 % didesnė, palyginti su vyrų. Perskaičius  $C_{max}$  pagal kūno masę, jaunų moterų rodmenys buvo maždaug 30 % didesni nei vyrų, o senyvų moterų 40 % didesni, palyginti su vyrais. Vis dėlto klirensą perskaičius pagal kūno masę, reikšmingu

skirtumų tarp lyčių nebuvo ir, kadangi retigabino dozė didinama atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką ir toleravimą, tai atsižvelgiant į lytį, dozės keisti nereikia.

#### *Rasė*

Vėlesnė kelių su sveikais savanoriais atliktų klinikinių tyrimų duomenų analizė parodė retigabino klirenso iš sveikų juodaodžių savanorių organizmo sumažėjimą 20 %, palyginti su sveikų baltaodžių savanorių duomenimis. Vis dėlto manoma, kad toks poveikis yra kliniškai nereikšmingas, todėl Trobalt dozės keisti nerekomenduojama.

#### *Vaikų populiacija*

Retigabino farmakokinetika jaunesnių kaip 12 metų vaikų organizme netirta.

Atviras kartotinių dozių farmakokinetikos, saugumo ir toleravimo tyrimas, kuriame dalyvavo penki tiriamieji nuo 12 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus, kuriems iš pradžių pasireiškia židininiai (daliniai) priepuoliai, parodė, kad retigabino farmakokinetinės savybės paauglių organizme yra panašios, kaip ir retigabino farmakokinetinės savybės suaugusių žmonių organizme. Vis dėlto retigabino veiksmingumas ir saugumas paaugliams nebuvo nustatyti.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Didžiausias dozes kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu riboję pernelyg stiprus farmakologinis retigabino poveikis (įskaitant ataksiją, hipokineziją ir tremorą). Koncentracijos, kurios nesukėlė poveikio, tyrimų su gyvūnais metu paprastai buvo mažesnės nei pasiekiamos rekomenduojamas gydomasias dozes vartojančio žmogaus organizme.

Tyrimų su šunimis metu pastebėtas tulžies pūslės išsiplėtimas, bet cholestazės ar kitokių tulžies pūslės funkcijos sutrikimo požymių nebuvo o išskiriamos tulžies tūris nepakito. Dėl tulžies pūslės išsiplėtimo šunims pasireiškė židininis kepenų suspaudimas. Žmonėms tulžies pūslės funkcijos sutrikimo požymių nenustatyta.

Genotoksiškumo ar galimo kancerogeninio ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

Retigabinas neveikė vaisingumo ar bendros reprodukcinės elgsenos.

Retigabinas ir (arba) jo metabolitai prasiskverbė per žiurkių placentą, audiniuose atsirado koncentracijos, kurios patelės ir vaisiaus organizme buvo panašios.

Retigabiną vartojant vaikingiems gyvūnams organogenezės laikotarpiu, teratogeninio poveikio požymių nepastebėta. Perinatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimų su žiurkėmis duomenimis, vaikingumo laikotarpiu vartotas retigabinas buvo susijęs su perinatalinio mirtingumo padidėjimu. Be to, vėlavo atsako į klausos dirgiklius vystymasis. Šie reiškiniai pasireiškė, esant mažesnei už klinikinę ekspoziciją vartojant rekomenduojamas dozes, ir buvo susiję su toksiniu poveikiu patelei (įskaitant ataksiją, hipokineziją, tremorą ir kūno svorio prieaugio sumažėjimą). Dėl toksinio poveikio patelei nebuvo galima skirti didesnių dozių vaikingoms patelėms ir nustatyti saugumo ribas gydant žmogų.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės branduolys

Kroskarmeliozės natrio druska  
Hipromeliozė  
Magnio stearatas  
Mikrokristalinė celiuliozė

#### Plėvelė

100 mg tabletės  
Polivinilo alkoholis  
Titano dioksidas (E171)  
Talkas (E553b)  
Indigokarminas (E132)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Lecitinas (sojų)  
Ksantano lipai

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

100 mg tabletės  
Nepermatomos PVC-PVDC aliuminio folijos lizdinės plokštelės. Pakuotėje yra 21 arba 84 plėvelė dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2011 m. kovo mėn. 28 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2016 m. sausio mėn. 14 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 200 mg plėvele dengtos tabletės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg retigabino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Plėvele dengta tabletė.

Geltonos, pailgos, plėvele dengtos 7,1 mm x 14 mm dydžio tabletės, ant kurių vienos pusės yra užrašas „RTG-200”.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Trobalt skirtas papildomam vaistiniams preparatams atsparių iš pradžių židinių priepuolių su antrine generalizacija arba be antrinės generalizacijos gydymui epilepsija sergantiems 18 metų ir vyresniems pacientams, kuriems gydymas kitų tinkamų vaistinių preparatų deriniais yra neveiksmingas arba jie tokio gydymo netoleruoja.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

#### Dozavimas

Trobalt dozę reikia didinti, atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką, kad būtų optimali veiksmingumo ir toleravimo pusiausvyra.

Didžiausia bendra pradinė paros dozė yra 300 mg (po 100 mg tris kartus per parą). Po to paros dozė didinama ne daugiau kaip po 150 mg kas savaitę, atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką ir toleravimą. Tikėtina veiksminga palaikomoji dozė turėtų būti nuo 600 mg iki 1 200 mg per parą.

Didžiausia bendra palaikomoji dozė yra 1 200 mg per parą. Didesnių kaip 1 200 mg paros dozių saugumas ir veiksmingumas nenustatytas.

Jeigu pacientas praleido vieną ar daugiau dozių, rekomenduojama išgerti vieną dozę iš karto prisiminus.

Išgėrus praleistąją dozę, kitą dozę galima vartoti ne anksčiau kaip po 3 valandų, o toliau vaistinį preparatą vartoti pagal įprastą planą.

Nutraukiant Trobalt vartojimą, dozę reikia palaipsniui sumažinti ne greičiau kaip per 3 savaitių laikotarpį (žr. 4.4 skyrių).

### *Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)*

Yra tik riboti retigabino saugumo ir veiksmingumo 65 metų ir vyresniems pacientams duomenys. Senyviems pacientams rekomenduojama sumažinti pradinę ir palaikomąją Trobalt dozes. Bendra pradinė paros dozė yra 150 mg ir dozės didinimo laikotarpiu bendrą paros dozę reikia didinti ne daugiau kaip po 150 mg kiekvieną savaitę, atsižvelgiant į individualų paciento reagavimą ir vaistinio preparato toleravimą. Nerekomenduojama vartoti didesnių kaip 900 mg paros dozių (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Didžiausia dalis retigabino ir jo metabolitų eliminuojama ekskrecijos per inkstus būdu.

Pacientams, kuriems yra nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.), dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), pradinę ir palaikomąją Trobalt dozę rekomenduojama sumažinti 50 % (žr. 5.2 skyrių). Bendra pradinė paros dozė yra 150 mg, o dozės didinimo laikotarpiu rekomenduojama bendrą paros dozę didinti po 50 mg kas savaitę iki didžiausios 600 mg bendros paros dozės.

Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, dializės dieną reikia suvartoti įprastines tris dozes per parą. Be to, rekomenduojama išgerti vieną papildomą dozę iš karto po hemodializės seanso. Jeigu link dializės seanso pabaigos pasireiškia išprovokuoti priepuliai, pradedant kitą dializės seansą, galima apgalvotai skirti dar vieną papildomą dozę.

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (5-6 balai pagal *Child-Pugh*), dozės mažinti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ( $\geq 7$  balų pagal *Child-Pugh*), pradinę ir palaikomąją Trobalt dozę rekomenduojama sumažinti 50 % (žr. 5.2 skyrių). Bendra pradinė paros dozė yra 150 mg, o dozės didinimo laikotarpiu rekomenduojama bendrą paros dozę didinti po 50 mg kas savaitę iki didžiausios 600 mg bendros paros dozės.

### *Vaikų populiacija*

Retigabino saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams dar neiširti (žr. 5.2 skyrių). Šiuo metu turimi farmakokinetikos duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### Vartojimo metodas

Trobalt skirtas vartoti per burną. Tabletes reikia gerti kasdien per tris kartus. Reikia nuryti visą tabletę, tablečių kramtyti, smulkinti ar dalyti negalima.

Trobalt galima išgerti valgant arba be maisto (žr. 5.2 skyrių).

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

### Akių sutrikimai

Ilgalaikių klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie akies audinių, įskaitant tinklainę, pigmentacijos pokyčius (spalvos pokyčius), kartais, bet ne visada susijusius su odos, lūpų ar nagų pigmentacijos pokyčiais (žr. toliau esančią pastraipą ir 4.8 skyrių). Buvo pranešta, kad nutraukus retigabino vartojimą, kai kurių asmenų tinklainės pigmentacijos pokyčiai išnyko. Ilgalaikė šių reiškinių prognozė šiuo metu dar nežinoma, bet kai kurie pranešimai buvo susiję su regėjimo sutrikimu.

Be to, buvo nustatytas aišrios formos geltonosios dėmės nenormalumas su trynio pavidalo (viteliforminės) geltonosios dėmės distrofijos požymiais (žr. 4.8 skyrių). Dauguma atvejų buvo diagnozuoti optinės koherentinės tomografijos (OKT) būdu. Trynio pavidalo geltonosios dėmės distrofijos progresavimo greitis bei įtaka tinklainės ir geltonosios dėmės funkcijai bei regėjimui nėra aiškūs. Buvo pranešta apie regėjimo sutrikimus (regėjimo lauko susiaurėjimą, centrinio jautrumo išnykimą, regėjimo aštrumo sumažėjimą).

Pradedant gydymą ir ne rečiau kaip kas 6 mėnesius reikia atlikti išsamų paciento oftalmologinį tyrimą, įskaitant regėjimo aštrumo tyrimą, ištyrimą plyšine lempa, akių dugno fotografavimą per išplėstus vyzdžius ir geltonosios dėmės OKT. Pastebėjus tinklainės pigmentacijos pokyčius, trynio pavidalo geltonosios dėmės distrofiją arba regėjimo pokyčius, gydymą Trobalt galima tęsti tik iš naujo atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį. Jeigu gydymas tęsiamas, pacientą reikia dar atidžiau stebėti.

### Odos sutrikimai

Ilgalaikių klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie odos, lūpų ar nagų pigmentacijos pokyčius (spalvos pokyčius), kartais, bet ne visada susijusius su akies audinių pigmentacijos pokyčiais (žr. aukščiau esančią pastraipą ir 4.8 skyrių). Jeigu pacientui atsiranda tokių pokyčių, gydymą Trobalt galima tęsti tik iš naujo atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

### Šlapimo susilaikymas

Kontroliuojamųjų klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie šlapimo susilaikymą, dizuriją ir negalėjimą pradėti šlapintis arba išlaikyti šlapimo srovę. Toks poveikis paprastai pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo savaites (žr. 4.8 skyrių). Trobalt reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra šlapimo susilaikymo rizika, ji rekomenduojama jiems pasakyti apie tokio galimo nepageidaujamo poveikio riziką.

### QT intervalas

Širdies laidumo tyrimai su sveikais tiriamaisiais parodė, kad didinant retigabino dozes iki 1 200 mg per parą, pasireiškia QT intervalo pailgėjimas. Vidutinis individualiai koreguoto QT intervalo (QTcI) pailgėjimas iki 6,7 ms (95 % vienpusio PI viršutinė riba 12,6 ms) pasireiškė per 3 valandas po dozės pavartojimo. Trobalt turi būti atsargiai skiriamas vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie, ilgina QT intervalą, ir pacientams, kuriems yra diagnozuotas ilgas QT intervalas, stazinis širdies nepakankamumas, skilvelių hipertrofija, hipokalemija ar hipomagnemija, taip pat gydymą pradedantiems 65 metų ir vyresniems pacientams.

Tokiems pacientams rekomenduojama užrašyti elektrokardiogramą (EKG) prieš pradedant gydymą Trobalt, o tiems, kurių pradinis koreguotas QT intervalas yra > 440 ms, EKG reikia užrašyti pakartotinai pasiekus palaikomąją dozę.

### Psichikos sutrikimai

Kontroliuojamųjų klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie sumišimo būklę, psichozinius sutrikimus ir haliucinacijas (žr. 4.8 skyrių). Toks poveikis paprastai pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo

savaite ir pacientai, kuriems toks poveikis pasireiškė, dažnai nutraukė gydymą. Rekomenduojama pacientams pasakyti apie tokio galimo nepageidaujamo poveikio riziką.

#### Savižudybės rizika

Minčių apie savižudybę ir bandymų nusižudyti buvo užregistruota ligoniams, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistiniais preparatais dėl skirtingų indikacijų. Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metaanalizės duomenys taip pat parodė šiek tiek padidėjusią minčių apie savižudybę ir bandymo nusižudyti riziką. Šios rizikos mechanizmas nėra aiškus, ir turimi duomenys neatmeta padidėjusios rizikos galimybės vartojant retigabiną.

Taigi pacientai turi būti stebimi dėl minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių ir atitinkamas gydymas turi būti apsvaistytas. Ligonius (ir jų globėjus) reikia įspėti, kad kreiptųsi į gydytoją dėl patarimo, jei pasireiškia minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių.

#### Senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)

Senyviems pacientams gali būti didesnė centrinės nervų sistemos reiškinių, šlapimo susilaikymo ir prieširdžių virpėjimo pasireiškimo rizika. Šios grupės pacientams Trobalt vartoti reikia atsargiai ir rekomenduojama sumažinti pradinę bei palaikomąją dozes (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

#### Nutraukimo priepuoliai

Trobalt vartojimą reikia nutraukti palaipsniui, kad būtų kuo mažesnė atoveiksmio priepuolių tikimybė. Trobalt dozę rekomenduojama sumažinti per ne trumpesnę kaip 3 savaičių laikotarpį, išskyrus atvejus, kai dėl saugumo, vartojimą būtina nutraukti staiga (žr. 4.2 skyrių).

#### Laboratoriniai tyrimai

Nustatyta, kad retigabinas sąveikauja su bilirubino nustatymo serume ir šlapime klinikinių laboratorinių tyrimų mėginiais, todėl gali būti klaidingai išmatuotas šių rodmenų padidėjimas.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

#### Kiti antiepilepsiniai vaistiniai preparatai

Tyrimų *in vitro* duomenys parodė mažą sąveiką su kitais antiepilepsiniais vaistiniais preparatais galimybę (žr. 5.2 skyrių). Todėl vaistinių preparatų sąveikos galimybė buvo įvertinta apibendrintos klinikinių tyrimų duomenų analizės būdu ir, nors tokie duomenys nėra laikomi tokiais patikimais kaip savarankiškų klinikinių sąveikos tyrimų duomenys, jų rezultatai patvirtina tyrimų *in vitro* duomenis.

Remiantis šiais apibendrintais duomenimis, retigabinas neturi kliniškai reikšmingos įtakos toliau išvardytų antiepilepsinių vaistinių preparatų mažiausioms koncentracijoms plazmoje:

- karbamazepino, klobazamo, klonazepamo, gabapentino, lamotrigino, levetiracetamo, okskarbazepino, fenobarbitalio, fenitoino, pregabalino, topiramato, valproato, zonizamido.

Be to, remiantis apibendrintais duomenimis, toliau išvardyti antiepilepsiniai vaistiniai preparatai kliniškai reikšmingai neveikė retigabino farmakokinetikos:

- lamotriginas, levetiracetamas, okskarbazepinas, topiramatas, valproatas.

Be to, ši analizė parodė kliniškai reikšmingą sužadinančių vaistinių preparatų (fenitoino, karbamazepino, fenobarbitalio) poveikį retigabino klirensui.

Vis dėlto mažesnio II fazės tyrimo pusiausvyrinės koncentracijos riboto skaičiaus pacientų organizme duomenys parodė, kad:

- fenitoinas gali sumažinti sisteminę retigabino ekspoziciją 35 %;
- karbamazepinas gali sumažinti sisteminę retigabino ekspoziciją 33 %.

#### Sąveika su digoksinu

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad retigabino N-acetilmetabolitas (NAMR) priklausomai nuo koncentracijos slopina P-glikoproteino veikiamą digoksino pernašą.

Remiantis su sveikais savanoriais atlikto tyrimo duomenimis, gydamosios retigabino dozės (600-1 200 mg per parą) lėmė nedidelį (8-18 %) digoksino AUC padidėjimą išgėrus vienkartinę digoksino dozę. Nepastebėta, kad šis padidėjimas būtų susijęs su retigabino doze ir jis nelaikomas kliniškai reikšmingu. Reikšmingų digoksino  $C_{max}$  pokyčių nebuvo. Digoksino dozės keisti nereikia.

#### Sąveika su anestetikais

Trobalt gali pailginti kai kurių anestetikų (pvz., tiopentalio natrio druskos) sukeltą anesteziją (žr. 5.1 skyrių).

#### Sąveika su alkoholiu

Etanolio (1,0 g/kg) vartojant kartu su retigabinu (200 mg), sveikiems savanoriams matymas tapo labiau miglotas. Pacientus reikia perspėti apie galimą poveikį regėjimui. Trobalt pavartojus kartu su alkoholiu.

#### Geriamieji kontraceptikai

Vartojant iki 750 mg retigabino paros dozes, retigabinas nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio geriamųjų kontraceptinių tablečių sudėtyje esančių estrogeno (etinilestradiolio) arba progestageno (noretindrono) farmakokinetikai. Be to, mažų dozių sudėtinės geriamosios kontraceptinės tabletės nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio retigabino farmakokinetikai.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

##### *Rizika, apskritai susijusi su antiepilepsiniais vaistiniais preparatais*

Vaisingo amžiaus moterims būtina specialisto konsultacija. Jeigu moteris planuoja pastoti, būtina peržiūrėti, ar būtina gydyti antiepilepsiniais vaistiniais preparatais. Nuo epilepsijos gydymosi moterims antiepilepsinių vaistinių preparatų vartojimo staiga nutraukti negalima, nes tai gali sukelti nutraukimo priepuolius ir turėti sunkių pasekmių moteriai ir vaisiui.

Antiepilepsiniais vaistiniais preparatais gydomų motinų naujagimiams apsigimimų rizika yra 2-3 kartus didesnė, palyginti su tikėtinu maždaug 3 % apsigimimų dažnumu bendrojoje populiacijoje. Dažniausiai diagnozuojamas apsigimimas yra įgimtas lūpos plyšys, širdies ir kraujagyslių sklaidos defektai ir nervinio vamzdelio defektai. Gydytas keliais antiepilepsiniais vaistiniais preparatais susijęs su didesne apsigimimų rizika nei monoterapija, todėl kai tik galima, geriau taikyti monoterapiją.

##### *Rizika, susijusi su Trobalt*

Reikiamų duomenų apie retigabino vartojimą nėštumo metu nėra. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai, nes šių tyrimų metu koncentracijos plazmoje buvo mažesnės už tas, kurios susidaro rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus plazmoje (žr. 5.3 skyrių). Vystymosi tyrimų su žiurkių patelių, kurios vaikingumo laikotarpiu buvo gydytos retigabinu, palikuonimis duomenimis nustatyta, kad vėlavo palikuonių atsako į klausos dirgiklius vystymasis (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma.

Trobalt nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

#### Žindymas

Nežinoma, ar retigabino išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad retigabinas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo Trobalt naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Trobalt.

#### Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, su gydymu susijusio retigabino poveikio vaisingumui nenustatyta. Vis dėlto šių tyrimų metu koncentracijos plazmoje buvo mažesnės už tas, kurios susidaro rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus plazmoje (žr. 5.3 skyrių).

Retigabino poveikis žmogaus vaisingumui nenustatytas.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu, ypač dozės didinimo laikotarpiu pranešta apie tokias nepageidaujamas reakcijas: galvos svaigimą, somnolenciją, dvejinimąsi akyse ir miglotą matymą (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama pasakyti pacientams apie tokių nepageidaujamų reakcijų riziką gydymo pradžioje ir kiekvieną kartą padidinus dozę bei patarti jiems nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol neįsitikins, kaip juos veikia Trobalt.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Remiantis trijų daugiacentrių dvigubai aklų būdu atliktų atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų apibendrintais saugumo duomenimis, nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir dažniausiai apie jas pranešta per pirmąsias 8 gydymo savaites. Pastebėtas nuo dozės priklausomas galvos svaigimas, somnolencija, sumišimo būklė, afazija, nenormali koordinacija, tremoras, pusiausvyros sutrikimas, atminties sutrikimas, eisenos sutrikimas, miglotas matymas ir vidurių užkietėjimas.

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko nutraukti gydymą, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo galvos svaigimas, somnolencija, nuovargis ir sumišimo būklė.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos klasifikuojamos, naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus:

|              |                                     |
|--------------|-------------------------------------|
| Labai dažni: | $\geq 1/10$                         |
| Dažni:       | nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$       |
| Nedažni:     | nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$     |
| Reti:        | nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$ |
| Labai reti:  | $< 1/10\ 000$                       |

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

| Organų sistemų klasė              | Labai dažni | Dažni                                         | Nedažni |
|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------------------|---------|
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai |             | Kūno masės padidėjimas<br>Apetito padidėjimas |         |

| Organų sistemų klasė                               | Labai dažni                                                                                                                                                          | Dažni                                                                                                                                                                                                                                | Nedažni                                      |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Psichikos sutrikimai</b>                        |                                                                                                                                                                      | Sumišimo būklė<br>Psichoziniai sutrikimai<br>Haliucinacijos<br>Dezorientacija<br>Nerimas                                                                                                                                             |                                              |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b>                   | Galvos svaigimas<br>Somnolencija                                                                                                                                     | Amnezija<br>Afazija<br>Nenormali koordinacija<br>Galvos sukimasis<br>Parestezija<br>Tremoras<br>Pusiausvyros sutrikimas<br>Atminties sutrikimas<br>Disfazija<br>Dizartrija<br>Dėmesio sutrikimas<br>Eisenos sutrikimas<br>Mioklonija | Hipokinezija                                 |
| <b>Akių sutrikimai</b>                             | Po kelių gydymo metų buvo pastebėti akies audinių, įskaitant tinklainę, pigmentiniai (spalvos) pokyčiai. Kai kurie šie pranešimai buvo susiję su regėjimo sutrikimu. | Dvejimasis akyse<br>Miglotas matymas<br>Įgimta viteliforminė geltonosios dėmės distrofija                                                                                                                                            |                                              |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>                |                                                                                                                                                                      | Pykinimas<br>Vidurių užkietėjimas<br>Dispepsija<br>Burnos džiovimas                                                                                                                                                                  | Rijimo sutrikimas                            |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b> |                                                                                                                                                                      | Kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas                                                                                                                                                                                          |                                              |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>         | Buvo pastebėti melsvai pilkos spalvos nagų, lūpų ir (arba) odos spalvos pokyčiai, dažniausiai vartojant dideles dozes ir po kelių gydymo metų.                       |                                                                                                                                                                                                                                      | Odos išbėrimas<br>Prakaitavimo sustiprėjimas |
| <b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>           |                                                                                                                                                                      | Dizurija<br>Negalėjimas pradėti šlapintis arba išlaikyti šlapimo srovę<br>Hematurija<br>Chromaturija                                                                                                                                 | Šlapimo susilaikymas<br>Inkstų akmenligė     |

| Organų sistemų klasė                                       | Labai dažni | Dažni                                       | Nedažni |
|------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------|---------|
|                                                            |             |                                             |         |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b> | Nuovargis   | Astenija<br>Negalavimas<br>Periferinė edema |         |

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Remiantis apibendrintais saugumo duomenimis, su šlapinimosi sutrikimais susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant šlapimo susilaikymą, pasireiškė 5 % retigabinu gydytų pacientų (žr. 4.4 skyrių). Dauguma reiškinių pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo savaites, akivaizdaus ryšio su vaistinio preparato doze nebuvo.

Remiantis apibendrintais duomenimis apie retigabinu gydytus pacientus, sumišimo būklė pasireiškė 9 % pacientų, haliucinacijos 2 % pacientų ir psichoziniai sutrikimai 1 % pacientų (žr. 4.4 skyrių). Dauguma nepageidaujamų reakcijų pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo savaites, tik sumišimo būklė buvo aiškiai susijusi su vaistinio preparato doze.

Duomenys apie nepageidaujamus reiškinius, pasireiškusių tiriamiesiems asmenims klinikinių tyrimų metu, rodo, kad nagų, lūpų, odos ir (arba) gleivinių spalvos pokyčio reiškinių per paciento ekspozicijos metus pasireiškė 3,6 % pacientų. Kumuliacinis reiškinių pasireiškimo dažnis pirmaisiais, antraisiais, trečiaisiais, ketvirtaisiais ir penktaisiais ekspozicijos metais buvo atitinkamai maždaug 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % ir 16,7 %.

Maždaug 30-40 % klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų, gydytų retigabinu, kuriems buvo atliktas odos ir (arba) oftalmologinis tyrimas, buvo pakitusi nagų, lūpų, odos ir (arba) gleivinių ar akių (išskyrus tinklainę) spalva ir maždaug 15-30 % klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų, gydytų retigabinu, kuriems buvo atliktas oftalmologinis tyrimas, buvo pakitusi akių tinklainės spalva. Be to, remiantis ir klinikinių tyrimų duomenimis, ir spontaniais pranešimais, buvo nustatyta viteliforminės geltonosios dėmės distrofijos atvejų.

Duomenys apie senyvus pacientus rodo, kad jiems yra didesnė kai kurių centrinės nervų sistemos reiškinių, įskaitant somnolencijos, amnezijos, nenormalios koordinacijos, galvos sukimosi, drebulio, pusiausvyros sutrikimo, atminties sutrikimo ir eisenos sutrikimo pasireiškimo tikimybė.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

### Simptomai ir požymiai

Patirtis apie retigabino perdozavimą yra ribota.

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie didesnės kaip 2 500 mg retigabino paros dozės perdozavimą. Kartu su nepageidaujamomis reakcijomis, kurios pasireiškia vartojant gydomąsias vaistinio preparato dozes, retigabino perdozavimo atveju pasireiškė šie simptomai: susijaudinimas, agresyvus elgesys ir dirglumas. Apie pasekmes nepranešta.

Tyrimo su savanoriais duomenimis, dviem tiriamiesiems per 3 valandas po vienkartinės 900 mg retigabino dozės pavartojimo pasireiškė širdies aritmija (širdies sustojimas / asistolija arba skilvelinė tachikardija). Aritmijos išnyko savaime ir abu tiriamieji pasveiko be pasekmių.

### Gydymas ir priežiūra

Vaistinio preparato perdozavimo atveju rekomenduojama pacientui taikyti reikiamą palaikomąjį gydymą pagal indikacijas, įskaitant elektrokardiogramos (EKG) registravimą. Kitos priemonės turi būti taikomos pagal nacionalinio apsinuodijimų centro rekomendacijas, jeigu yra.

Nustatyta, kad hemodializė sumažina retigabino ir NAMR koncentracijas plazmoje maždaug 50 %.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antiepilepsiniai vaistiniai preparatai, kiti antiepilepsiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – N03AX21.

#### Veikimo mechanizmas

Kalio kanalai yra vieni iš nervinių ląstelių nuo įtampos priklausomų jonų kanalų ir turi didelę įtaką neuronų aktyvumui. Tyrimai *in vitro* rodo, kad retigabinas pirmiausia veikia atverdamas neuronų kalio kanalus (KCNQ2 [Kv7.2] ir KCNQ3 [Kv7.3]). Tai stabilizuoja membranos ramybės potencialą ir kontroliuoja mažesnę už slenkstinę neuronų elektrinę jaudrumą, tokiu būdu nesužadinamas epilepsiforminis veikimo potencialas. Su KCNQ kanalų mutacijomis yra susiję keletas žmogaus paveldimų sutrikimų, įskaitant epilepsiją (KCNQ2 ir 3). Retigabino poveikio kalio kanalams mechanizmas gerai aprašytas, vis dėlto koks tikslus retigabino antiepilepsinio veikimo mechanizmas, dar reikia išsiaiškinti.

Taikant įvairius traukulių modelius, retigabinas didina traukulių, kuriuos sukėlė didžiausias elektros iškrūvis, pentilenetetrazolas, pikrotoksinas ir N-metil-D-aspartatas (NMDA), slenkstį. Be to, retigabinas pasižymėjo slopinamosiomis savybėmis įvairiuose kartotinių traukulių sužadinimo modeliuose (angl. *kindling*), pavyzdžiui, visiškos kartotinių traukulių būklės metu ir kai kuriais atvejais kartotinių traukulių sužadinimo proceso metu. Be to, retigabinas veiksmingai saugojo nuo epilepsinės būklės priepuolių graužikus, kuriems epileptogeninė pažaida buvo sukurta kobaltu, ir slopino toninius tiesiamųjų raumenų traukulius pelėms, kurios turėjo genetinį polinkį. Vis dėlto poveikio šioms modeliams reikšmė žmonių epilepsijos atveju nežinoma.

#### Farmakodinaminis poveikis

Retigabinas pailgino tiopentalio natrio druskos sukulto miego trukmę maždaug nuo 4 min. iki 53 min., o propofolio sukulto miego trukmę maždaug nuo 8 min. iki 12 min. Poveikio halotano arba metoheksitalio natrio druskos sukulto miego trukmei nenustatyta. Retigabinas gali pailginti kai kurių anestetikų (pvz., tiopentalio natrio druskos) sukeltą anesteziją.

#### Židinių priepuolių pagalbinio gydymo retigabinu klinikinis veiksmingumas

Vykdyti trys daugiacentriai, atsitiktinių imčių dvigubai aklu būdu buvo atlikti placebu kontroliuojamieji klinikiniai tyrimai židinių priepuolių su antrine generalizacija arba be jos pagalbinio gydymo retigabinu veiksmingumui įvertinti, kuriuose iš viso dalyvavo 1 239 suaugę pacientai. Visi į tyrimą įtraukti pacientai buvo patyrę priepuolių, kurių tinkamai nesukontroliavo nuo 1 iki 3 kartu vartojami antiepilepsiniai vaistiniai preparatai, ir daugiau kaip 75 % visų pacientų vartojo kartu 2 ar daugiau antiepilepsinių vaistinių preparatų. Visuose tyrimuose dalyvavę pacientai epilepsija sirgo vidutiniškai 22 metus, o priepuolių dažnio prieš pradedant tyrimą mediana buvo nuo 8 iki 12 priepuolių per 28 paras. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir vartojo arba placebą,

arba 600 mg, 900 mg ar 1 200 mg retigabino per parą (žr. 1 lentelę). Pradinio 8 savaičių laikotarpio metu pacientams turėjo būti 4 ar daugiau židininiai priepuoliai per 28 paras. Laikotarpis be priepuolių negalėjo būti 21 para ar ilgesnis. Palaikomosios fazės trukmė buvo 8 arba 12 savaičių.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo:

- židinių priepuolių bendrojo dažnio procentinis pokytis per 28 paras nuo pradinio iki nustatyto dvigubai aklos fazės metu (dozės didinimo laikotarpis ir palaikomoji fazė kartu) visų trijų tyrimų duomenimis;
- tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas (apibūdinamas pacientų, kuriems per 28 paras nustatytas židinių priepuolių bendrojo dažnio sumažėjimas  $\geq 50\%$ ), proporcija nuo pradinio iki nustatyto palaikomosios fazės metu (tik 301 ir 302 tyrimai).

Suaugusiųjų, kuriems pasireiškė židininiai priepuoliai, pagalbinis gydymas retigabinu trijų klinikinių tyrimų metu buvo veiksmingas (žr. 1 lentelę). 600 mg (vieno tyrimo duomenimis), 900 mg (dviejų tyrimų duomenimis) ir 1 200 mg (dviejų tyrimų duomenimis) retigabino paros dozės buvo statistiškai reikšmingai pranašesnės už placebo.

Pagal tyrimų planą nebuvo numatyta įvertinti specifinius antiepilepsinių vaistinių preparatų derinius. Taigi kartu su kitais antiepilepsiniais vaistiniais preparatais, kurie pagrindiniam gydymui klinikinių tyrimų metu buvo vartojami rečiau, įskaitant levetiracetamą, vartojamo retigabino veiksmingumas ir saugumas dar galutinai neįrodyti.

1 lentelė. Židinių priepuolių dažnio ir pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, dažnio procentinio pokyčio per 28 paras suvestinė

| Tyrimas<br>(n = dvigubai aklos fazės populiacija<br>n = palaikomosios fazės populiacija) | Placebas | Retigabinas        |                    |                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------|--------------------|---------------------|
|                                                                                          |          | 600 mg<br>per parą | 900 mg<br>per parą | 1200 mg<br>per para |
| 205 tyrimas (n = 396, n = 303)                                                           |          |                    |                    |                     |
| Bendras židinių priepuolių dažnio (mediana) % pokytis                                    | -13 %    | -23 %              | -29 %*             | -35 %*              |
| Tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, proporcija (antrinė vertinamoji baigtis)          | 26 %     | 28 %               | 41 %               | 41 %*               |
| 301 tyrimas (n = 305, n = 256)                                                           |          |                    |                    |                     |
| Bendras židinių priepuolių dažnio (mediana) % pokytis                                    | -18 %    | ~                  | ~                  | -44 %*              |
| Tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, proporcija                                        | 23 %     | ~                  | ~                  | 56 %*               |
| 302 tyrimas (n = 532, n = 471)                                                           |          |                    |                    |                     |
| Bendras židinių priepuolių dažnio (mediana) % pokytis                                    | -16 %    | -28 %*             | -40 %*             | ~                   |
| Tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, proporcija                                        | 19 %     | 39 %*              | 47 %*              | ~                   |

\* Statistiškai reikšmingas,  $p \leq 0,05$ .

~ Dozė netirta.

Pratęsus tris placebo kontroliuojamuosius tyrimus atviru būdu, veiksmingumas išliko per tiriamąjį ne trumpesnę kaip 12 mėnesių laikotarpį (dalyvavo 365 pacientai).

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti Trobalt tyrimų su vaikų populiacijos pacientais nuo 0 iki 2 metų, sergančiais *Lennox Gastaut* sindromu, duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Europos vaistų agentūra atidėjo išipareigojimą pateikti Trobalt tyrimų su vaikų populiacijos pacientų nuo 2 iki 18 metų, sergančių *Lennox Gastaut* sindromu, bei su vaikų populiacijos pacientų nuo 0 metų iki 18 metų, kuriems iš pradžių pasireiškia židininiai priepuoliai, pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Vartojant ir vienkartinės, ir kartotinės vaistinio preparato dozes per burną, retigabinas greitai absorbuojamas,  $t_{max}$  rodiklio mediana paprastai yra 0,5-2 valandos. Absoliutus biologinis prieinamumas vartojant retigabiną per burną, palyginti su dozės vartojimu į veną, yra maždaug 60 %.

Retigabiną vartojant su labai riebiu maistu, bendra retigabino absorbcijos apimtis nepakito, bet maistas mažino  $C_{max}$  kintamumą (23 %) tarp tiriamųjų, palyginti su kintamumu nevalgius (41 %), ir padidino  $C_{max}$  (38 %). Manoma, kad esant normalioms klinikinėms aplinkybėms, maisto įtaka  $C_{max}$  neturėtų būti kliniškai reikšminga. Todėl Trobalt galima vartoti valgant arba nevalgius.

### Pasiskirstymas

Esant 0,1-2 µg/ml koncentracijoms, maždaug 80 % retigabino būna prisijungusio prie plazmos baltymų. Retigabino pasiskirstymo tūris po dozės pavartojimo į veną pusiausvyros apykaitos sąlygomis yra 2-3 l/kg.

### Biotransformacija

Žmogaus organizme didelė dalis retigabino yra metabolizuojama. Didelė dalis retigabino dozės verčiama į neveiklius N-gliukuronidus. Be to, retigabinas metabolizuojamas į N-acetilmetabolitą (NAMR), kuris vėliau gliukuronizuojamas. Gyvūnų traukulių modeliuose NAMR sukėlė antiepilepsinį poveikį, bet silpnesnį už retigabino.

Retigabino oksidacinio metabolizmo ar NAMR metabolizmo veikiant citochromo P450 izofermentams kepenyse požymių nėra. Todėl vartojant kartu su citochromo P450 izofermentų inhibitoriais arba šiuos fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais, poveikio retigabino arba NAMR farmakokinetikai nesitikiama.

Tyrimai *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad retigabinas silpnai slopina arba neslopina svarbiausių citochromo P450 izofermentų (įskaitant CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ir CYP3A4/5). Be to, retigabinas ir NAMR nesužadina CYP1A2 ar CYP3A4/5 žmogaus pagrindiniuose hepatocituose. Todėl nesitikiama, kad retigabinas veiktų svarbiausių citochromo P450 izofermentų substratų farmakokinetiką dėl slopinimo arba sužadinimo mechanizmo.

### Eliminacija

Retigabino eliminacija susideda iš metabolizmo kepenyse ir ekskrecijos per inkstus būdų. Iš viso maždaug 84 % dozės pašalinama su šlapimu metabolitų, įskaitant N-acetilmetabolitą (18 %), pirminės veikliosios medžiagos N-gliukuronidus ir N-acetilmetabolitą (24 %), arba pirminės veikliosios medžiagos (36 %) pavidalu. Tik 14 % retigabino šalinama su išmatomis. Retigabino pusinės eliminacijos iš plazmos periodas trunka maždaug 6-10 valandų. Bendras į veną sušvirkštos retigabino dozės klirensas iš plazmos paprastai yra 0,4-0,6 l/val./kg.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Retigabino farmakokinetika sveikų savanorių, vartojusių vienkartinės nuo 25 mg iki 600 mg retigabino dozes, ir epilepsija sergančių pacientų, vartojusių iki 1 200 mg retigabino dozes, organizme

iš esmės buvo tiesinė, o vartojant kartotines dozes, vaistinis preparatas organizme nesikaupė, kaip ir buvo tikėtasi.

### Ypatingos populiacijos

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, savanorių, sergančių nesunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.), organizme retigabino AUC padidėjo maždaug 30 %, o savanorių, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), 100 %, palyginti su sveikų savanorių rodikliais. Trobalt dozę rekomenduojama keisti pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, bet pacientams, kurie serga nesunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, Trobalt dozės keisti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Vienkartinės dozės tyrimo su sveikais savanoriais ir tiriamaisiais, sergančiais galutinės stadijos inkstų liga, duomenimis, retigabino plotas po kreive (AUC) tiriamųjų, sergančių galutinės stadijos inkstų liga, organizme padidėjo maždaug 100 %, palyginti su sveikais savanoriais.

Kito vienkartinės dozės tyrimo su galutinės stadijos inkstų liga sergančiais tiriamaisiais (n = 8), kuriems nuolat buvo atliekamos hemodializės, duomenimis, dializės pradėjimas praėjus maždaug 4 valandoms po vienkartinės retigabino dozės (100 mg) pavartojimo lėmė prieš dializę išmatuotos retigabino koncentracijos plazmoje sumažėjimą dializės pabaigoje vidutiniškai 52 %. Koncentracijos plazmoje procentinis sumažėjimas dializės metu kito nuo 34 % iki 60 %, išskyrus vieną tiriamąjį, kurio sumažėjimas buvo 17 %.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, savanorių, sergančių nesunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (5-6 balai pagal *Child-Pugh*), organizme retigabino AUC kliniškai reikšmingai nepakito. Retigabino AUC padidėjo maždaug 50 % savanorių, sergančių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (7-9 balai pagal *Child-Pugh*), ir maždaug 100 % savanorių, sergančių sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (> 9 balų pagal *Child-Pugh*) organizme, palyginti su sveikų savanorių duomenimis. Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, Trobalt dozę rekomenduojama keisti (žr. 4.2 skyrių).

#### *Kūno masė*

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, retigabino klirensas didėja didėjant kūno paviršiaus plotui. Vis dėlto manoma, kad toks padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas ir, kadangi retigabino dozė didinama atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką ir toleravimą, tai atsižvelgiant į kūno masę dozės keisti nereikia.

#### *Senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, iš senyvų (66-82 metų) savanorių organizmo retigabinas buvo eliminuojamas lėčiau, palyginti su jaunesnių suaugusių savanorių duomenimis, dėl to padidėjo AUC (maždaug 40-50 %) ir pailgėjo galutinės pusinės eliminacijos periodas (30 %) (žr. 4.2 skyrių).

#### *Lytis*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenys parodė, kad jaunų suaugusių savanorių moterų organizme retigabino  $C_{max}$  yra maždaug 65 % didesnė nei vyrų, o senyvų (66-82 metų) savanorių moterų organizme retigabino  $C_{max}$  yra maždaug 75 % didesnė, palyginti su vyrų. Perskaičiavus  $C_{max}$  pagal kūno masę, jaunų moterų rodmenys buvo maždaug 30 % didesni nei vyrų, o senyvų moterų 40 % didesni, palyginti su vyrais. Vis dėlto klirensą perskaičiavus pagal kūno masę, reikšmingų skirtumų tarp lyčių nebuvo ir, kadangi retigabino dozė didinama atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką ir toleravimą, tai atsižvelgiant į lytį, dozės keisti nereikia.

#### *Rasė*

Vėlesnė kelių su sveikais savanoriais atliktų klinikinių tyrimų duomenų analizė parodė retigabino klirensą iš sveikų juodaodžių savanorių organizmo sumažėjimą 20 %, palyginti su sveikų baltaodžių

savanorių duomenimis. Vis dėlto manoma, kad toks poveikis yra kliniškai nereikšmingas, todėl Trobalt dozės keisti nerekomenduojama.

#### *Vaikų populiacija*

Retigabino farmakokinetika jaunesnių kaip 12 metų vaikų organizme netirta.

Atviras kartotinių dozių farmakokinetikos, saugumo ir toleravimo tyrimas, kuriame dalyvavo penki tiriamieji nuo 12 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus, kuriems iš pradžių pasireiškia židininiai (daliniai) priepuoliai, parodė, kad retigabino farmakokinetinės savybės paauglių organizme yra panašios, kaip ir retigabino farmakokinetinės savybės suaugusių žmonių organizme. Vis dėlto retigabino veiksmingumas ir saugumas paaugliams nebuvo nustatyti.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Didžiausias dozes kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu riboją pernelyg stiprus farmakologinis retigabino poveikis (įskaitant ataksiją, hipokineziją ir tremorą). Koncentracijos, kurios nesukėlė poveikio, tyrimų su gyvūnais metu paprastai buvo mažesnės nei pasiekiamos rekomenduojamas gydomasias dozes vartojančio žmogaus organizme.

Tyrimų su šunimis metu pastebėtas tulžies pūslės išsiplėtimas, bet cholestazės ar kitokių tulžies pūslės funkcijos sutrikimo požymių nebuvo, o išskiriamos tulžies tūris nepakito. Dėl tulžies pūslės išsiplėtimo šunims pasireiškė židininis kepenų suspaudimas. Žmonėms tulžies pūslės funkcijos sutrikimo požymių nenustatyta.

Genotoksiškumo ar galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

Retigabinas neveikė vaisingumo ar bendros reprodukcinės elgsenos.

Retigabinas ir (arba) jo metabolitai prasiskverbė per žiurkių placentą, audiniuose atsirado koncentracijos, kurios patelės ir vaisiaus organizme buvo panašios.

Retigabiną vartojant vaisingiems gyvūnams organogenezės laikotarpiu, teratogeninio poveikio požymių nepastebėta. Perinatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimų su žiurkėmis duomenimis, vaikingumo laikotarpiu vartojas retigabinas buvo susijęs su perinatalinio mirtingumo padidėjimu. Be to, vėlavo atsako į klausos dirgiklius vystymasis. Šie reiškiniai pasireiškė, esant mažesnei už klinikinę ekspoziciją vartojan rekomenduojamas dozes, ir buvo susiję su toksiniu poveikiu patelei (įskaitant ataksiją, hipokineziją, tremorą ir kūno svorio prieaugio sumažėjimą). Dėl toksinio poveikio patelei nebuvo galima skirti didesnių dozių vaikingoms patelėms ir nustatyti saugumo ribas gydant žmogų.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės branduolys

Kroskarmeliozės natrio druska  
Hipromeliozė  
Magnio stearatas  
Mikrokristalinė celiuliozė

## Plėvelė

200 mg tabletės

Polivinilo alkoholis

Titano dioksidas (E171)

Talkas (E553b)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Lecitinas (sojų)

Ksantano lipai

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

200 mg tabletės

Nepermatomos PVDC/PE/PVC-aliuminio folijos lizdinės plokštelės. Pakuotėje yra 84 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinėje pakuotėje yra 168 (2 x 84) plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Glaxo Group Limited

980 Great West Road

Brentford

Middlesex

TW8 9GS

Jungtinė Karalystė

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2011 m. kovo mėn. 28 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2016 m. sausio mėn. 14 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 300 mg plėvele dengtos tabletės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg retigabino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Plėvele dengta tabletė.

Žalios, pailgos, plėvele dengtos 7,1 mm x 16 mm dydžio tabletės, ant kurių vienos pusės yra užrašas „RTG-300”.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Trobalt skirtas papildomam vaistiniams preparatams atsparių iš pradžių židinių priepuolių su antrine generalizacija arba be antrinės generalizacijos gydymui epilepsija sergantiems 18 metų ir vyresniems pacientams, kuriems gydymas kitų tinkamų vaistinių preparatų deriniais yra neveiksmingas arba jie tokio gydymo netoleruoja.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

#### Dozavimas

Trobalt dozę reikia didinti, atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką, kad būtų optimali veiksmingumo ir toleravimo pusiausvyra.

Didžiausia bendra pradinė paros dozė yra 300 mg (po 100 mg tris kartus per parą). Po to paros dozė didinama ne daugiau kaip po 150 mg kas savaitę, atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką ir toleravimą. Tikėtina veiksminga palaikomoji dozė turėtų būti nuo 600 mg iki 1 200 mg per parą.

Didžiausia bendra palaikomoji dozė yra 1 200 mg per parą. Didesnių kaip 1 200 mg paros dozių saugumas ir veiksmingumas nenustatytas.

Jeigu pacientas praleido vieną ar daugiau dozių, rekomenduojama išgerti vieną dozę iš karto prisiminus.

Išgėrus praleistąją dozę, kitą dozę galima vartoti ne anksčiau kaip po 3 valandų, o toliau vaistinį preparatą vartoti pagal įprastą planą.

Nutraukiant Trobalt vartojimą, dozę reikia palaipsniui sumažinti ne greičiau kaip per 3 savaitių laikotarpį (žr. 4.4 skyrių).

### *Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)*

Yra tik riboti retigabino saugumo ir veiksmingumo 65 metų ir vyresniems pacientams duomenys. Senyviems pacientams rekomenduojama sumažinti pradinę ir palaikomąją Trobalt dozes. Bendra pradinė paros dozė yra 150 mg ir dozės didinimo laikotarpiu bendrą paros dozę reikia didinti ne daugiau kaip po 150 mg kiekvieną savaitę, atsižvelgiant į individualų paciento reagavimą ir vaistinio preparato toleravimą. Nerekomenduojama vartoti didesnių kaip 900 mg paros dozių (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Didžiausia dalis retigabino ir jo metabolitų eliminuojama ekskrecijos per inkstus būdu.

Pacientams, kuriems yra nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.), dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), pradinę ir palaikomąją Trobalt dozę rekomenduojama sumažinti 50 % (žr. 5.2 skyrių). Bendra pradinė paros dozė yra 150 mg, o dozės didinimo laikotarpiu rekomenduojama bendrą paros dozę didinti po 50 mg kas savaitę iki didžiausios 600 mg bendros paros dozės.

Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, dializės dieną reikia suvartoti įprastines tris dozes per parą. Be to, rekomenduojama išgerti vieną papildomą dozę iš karto po hemodializės seanso. Jeigu link dializės seanso pabaigos pasireiškia išprovokuoti priepuliai, pradedant kitą dializės seansą, galima apgalvotai skirti dar vieną papildomą dozę.

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra nesunkus serga kepenų funkcijos sutrikimas (5-6 balai pagal *Child-Pugh*), dozės mažinti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ( $\geq 7$  balų pagal *Child-Pugh*), pradinę ir palaikomąją Trobalt dozę rekomenduojama sumažinti 50 % (žr. 5.2 skyrių). Bendra pradinė paros dozė yra 150 mg, o dozės didinimo laikotarpiu rekomenduojama bendrą paros dozę didinti po 50 mg kas savaitę iki didžiausios 600 mg bendros paros dozės.

### Vaikų populiacija

Retigabino saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams dar neiširti (žr. 5.2 skyrių). Šiuo metu turimi farmakokinetikos duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### Vartojimo metodas

Trobalt skirtas vartoti per burną. Tabletes reikia gerti kasdien per tris kartus. Reikia nuryti visą tabletę, tablečių kramtyti, smulkinti ar dalyti negalima.

Trobalt galima išgerti valgant arba be maisto (žr. 5.2 skyrių).

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

### Akių sutrikimai

Ilgalaikių klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie akies audinių, įskaitant tinklainę, pigmentacijos pokyčius (spalvos pokyčius), kartais, bet ne visada susijusius su odos, lūpų ar nagų pigmentacijos pokyčiais (žr. toliau esančią pastraipą ir 4.8 skyrių). Buvo pranešta, kad nutraukus retigabino vartojimą, kai kurių asmenų tinklainės pigmentacijos pokyčiai išnyko. Ilgalaikė šių reiškinių prognozė šiuo metu dar nežinoma, bet kai kurie pranešimai buvo susiję su regėjimo sutrikimu.

Be to, buvo nustatytas aiškios formos geltonosios dėmės nenormalumas su trynio pavidalo (viteliforminės) geltonosios dėmės distrofijos požymiais (žr. 4.8 skyrių). Dauguma atvejų buvo diagnozuoti optinės koherentinės tomografijos (OKT) būdu. Trynio pavidalo geltonosios dėmės distrofijos progresavimo greitis bei įtaka tinklainės ir geltonosios dėmės funkcijai bei regėjimui nėra aiškūs. Buvo pranešta apie regėjimo sutrikimus (regėjimo lauko susiaurėjimą, centrinio jautrumo išnykimą, regėjimo aštrumo sumažėjimą).

Pradedant gydymą ir ne rečiau kaip kas 6 mėnesius reikia atlikti išsamų visų pacientų oftalmologinį tyrimą, įskaitant regėjimo aštrumo tyrimą, ištyrimą plyšine lempa, akių dugno fotografavimą per išplėstus vyzdžius ir geltonosios dėmės OKT. Pastebėjus tinklainės pigmentacijos pokyčius, trynio pavidalo geltonosios dėmės distrofiją arba regėjimo pokyčius, gydymą Trobalt galima tęsti tik iš naujo atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį. Jeigu gydymas tęsiamas, pacientą reikia dar atidžiau stebėti.

### Odos sutrikimai

Ilgalaikių klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie odos, lūpų ar nagų pigmentacijos pokyčius (spalvos pokyčius), kartais, bet ne visada susijusius su akies audinių pigmentacijos pokyčiais (žr. aukščiau esančią pastraipą ir 4.8 skyrių). Jeigu pacientui atsiranda tokių pokyčių, gydymą Trobalt galima tęsti tik iš naujo atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

### Šlapimo susilaikymas

Kontroliuojamųjų klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie šlapimo susilaikymą, dizuriją ir negalėjimą pradėti šlapintis arba išlaikyti šlapimo srovę. Toks poveikis paprastai pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo savaites (žr. 4.8 skyrių). Trobalt reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra šlapimo susilaikymo rizika, ir rekomenduojama jiems pasakyti apie tokio galimo nepageidaujamo poveikio riziką.

### QT intervalas

Širdies laidumo tyrimai su sveikais tiriamaisiais parodė, kad didinant retigabino dozes iki 1 200 mg per parą, pasireiškia QT intervalo pailgėjimas. Vidutinis individualiai koreguoto QT intervalo (QTcI) pailgėjimas iki 6,7 ms (95 % vieno pusio PI viršutinė riba 12,6 ms) pasireiškė per 3 valandas po dozės pavartojimo. Trobalt turi būti atsargiai skiriamas vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą, ir pacientams, kuriems yra diagnozuotas ilgas QT intervalas, stazinis širdies nepakankamumas, skilvelių hipertrofija, hipokalemija ar hipomagnemija, taip pat gydymą pradedantiems 65 metų ir vyresniems pacientams.

Tokiems pacientams rekomenduojama užrašyti elektrokardiogramą (EKG) prieš pradedant gydymą Trobalt, o tiems, kurių pradinis koreguotas QT intervalas yra > 440 ms, EKG reikia užrašyti pakartotinai pasiekus palaikomąją dozę.

## Psichikos sutrikimai

Kontroliuojamųjų klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie sumišimo būklę, psichozinius sutrikimus ir haliucinacijas (žr. 4.8 skyrių). Toks poveikis paprastai pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo savaites ir pacientai, kuriems toks poveikis pasireiškė, dažnai nutraukė gydymą. Rekomenduojama pacientams pasakyti apie tokio galimo nepageidaujamo poveikio riziką.

## Savižudybės rizika

Minčių apie savižudybę ir bandymų nusižudyti buvo užregistruota ligoniams, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistiniais preparatais dėl skirtingų indikacijų. Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metaanalizės duomenys taip pat parodė šiek tiek padidėjusią minčių apie savižudybę ir bandymo nusižudyti riziką. Šios rizikos mechanizmas nėra aiškus, ir turimi duomenys neatmeta padidėjusios rizikos galimybės vartojant retigabiną.

Taigi pacientai turi būti stebimi dėl minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių ir atitinkamas gydymas turi būti apsvarstytas. Ligonius (ir jų globėjus) reikia įspėti, kad kreiptųsi į gydytoją dėl patarimo, jei pasireiškia minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių.

## Senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)

Senyviems pacientams gali būti didesnė centrinės nervų sistemos reiškinų, šlapimo susilaikymo ir prieširdžių virpėjimo pasireiškimo rizika. Šios grupės pacientams Trobalt vartoti reikia atsargiai ir rekomenduojama sumažinti pradinę bei palaikomąją dozes (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

## Nutraukimo priepuoliai

Trobalt vartojimą reikia nutraukti palaipsniui, kad būtų kuo mažesnė atoveiksmio priepuolių tikimybė. Trobalt dozę rekomenduojama sumažinti per ne trumpesnę kaip 3 savaičių laikotarpį, išskyrus atvejus, kai dėl saugumo, vartojimą būtina nutraukti staiga (žr. 4.2 skyrių).

## Laboratoriniai tyrimai

Nustatyta, kad retigabinas sąveikauja su bilirubino nustatymo serume ir šlapime klinikinių laboratorinių tyrimų mėginiais, todėl gali būti klaidingai išmatuotas šių rodmenų padidėjimas.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

### Kiti antiepilepsiniai vaistiniai preparatai

Tyrimų *in vitro* duomenys parodė mažą sąveikos su kitais antiepilepsiniais vaistiniais preparatais galimybę (žr. 5.2 skyrių). Todėl vaistinių preparatų sąveikos galimybė buvo įvertinta apibendrintos klinikinių tyrimų duomenų analizės būdu ir, nors tokie duomenys nėra laikomi tokiais patikimais kaip savarankiškų klinikinių sąveikos tyrimų duomenys, jų rezultatai patvirtina tyrimų *in vitro* duomenis.

Remiantis šiais apibendrintais duomenimis, retigabinas neturi kliniškai reikšmingos įtakos toliau išvardytų antiepilepsinių vaistinių preparatų mažiausioms koncentracijoms plazmoje:

- karbamazepino, klobazamo, klonazepamo, gabapentino, lamotrigino, levetiracetamo, okskarbazepino, fenobarbitalio, fenitoino, pregabalino, topiramato, valproato, zonizamido.

Be to, remiantis apibendrintais duomenimis, toliau išvardyti antiepilepsiniai vaistiniai preparatai kliniškai reikšmingai neveikė retigabino farmakokinetikos:

- lamotriginas, levetiracetamas, okskarbazepinas, topiramatas, valproatas.

Be to, ši analizė parodė kliniškai reikšmingą sužadinančių vaistinių preparatų (fenitoino, karbamazepino, fenobarbitalio) poveikį retigabino klirensui.

Vis dėlto mažesnio II fazės tyrimo pusiausvyrinės koncentracijos riboto skaičiaus pacientų organizme duomenys parodė, kad:

- fenitoinas gali sumažinti sisteminę retigabino ekspoziciją 35 %;
- karbamazepinas gali sumažinti sisteminę retigabino ekspoziciją 33 %.

#### Sąveika su digoksinu

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad retigabino N-acetilmetabolitas (NAMR) priklausomai nuo koncentracijos slopina P-glikoproteino veikiamą digoksino pernašą.

Remiantis su sveikais savanoriais atlikto tyrimo duomenimis, gydamosios retigabino dozės (600-1 200 mg per parą) lėmė nedidelį (8-18 %) digoksino AUC padidėjimą išgėrus vienkartinę digoksino dozę. Nepastebėta, kad šis padidėjimas būtų susijęs su retigabino doze ir jis nelaikomas kliniškai reikšmingu. Reikšmingų digoksino  $C_{max}$  pokyčių nebuvo. Digoksino dozės keisti nereikia.

#### Sąveika su anestetikais

Trobalt gali pailginti kai kurių anestetikų (pvz., tiopentalio natrio druskos) sukeltą anesteziją (žr. 5.1 skyrių).

#### Sąveika su alkoholiu

Etanolio (1,0 g/kg) vartojant kartu su retigabinu (200 mg), sveikiems savanoriams matymas tapo labiau miglotas. Pacientus reikia perspėti apie galimą poveikį regėjimui Trobalt pavartojus kartu su alkoholiu.

#### Geriamieji kontraceptikai

Vartojant iki 750 mg retigabino paros dozės, retigabinas nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio geriamųjų kontraceptinių tablečių sudėtyje esančių estrogeno (etinilestradiolio) arba progestageno (noretindrono) farmakokinetikai. Bėto, mažų dozių sudėtinės geriamosios kontraceptinės tabletės nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio retigabino farmakokinetikai.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

##### *Rizika, apskritai susijusi su antiepilepsiniais vaistiniais preparatais*

Vaisingo amžiaus moterims būtina specialisto konsultacija. Jeigu moteris planuoja pastoti, būtina peržiūrėti, ar būtina gydyti antiepilepsiniais vaistiniais preparatais. Nuo epilepsijos gydymoms moterims antiepilepsinių vaistinių preparatų vartojimo staiga nutraukti negalima, nes tai gali sukelti nutraukimo priepuolius ir turėti sunkių pasekmių moteriai ir vaisiui.

Antiepilepsiniais vaistiniais preparatais gydomų motinų naujagimiams apsigimimų rizika yra 2-3 kartus didesnė, palyginti su tikėtinu maždaug 3 % apsigimimų dažnumu bendrojoje populiacijoje. Dažniausiai diagnozuojamas apsigimimas yra įgimtas lūpos plyšys, širdies ir kraujagyslių sklaidos defektai ir nervinio vamzdelio defektai. Gydytas keliais antiepilepsiniais vaistiniais preparatais susijęs su didesne apsigimimų rizika nei monoterapija, todėl kai tik galima, geriau taikyti monoterapiją.

##### *Rizika, susijusi su Trobalt*

Reikiamų duomenų apie retigabino vartojimą nėštumo metu nėra. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai, nes šių tyrimų metu koncentracijos plazmoje buvo mažesnės už tas, kurios susidaro rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus plazmoje (žr. 5.3 skyrių).

Vystymosi tyrimų su žiurkių patelių, kurios vaikingumo laikotarpiu buvo gydytos retigabinu, palikuonimis duomenimis nustatyta, kad vėlavo palikuonių atsako į klausos dirgiklius vystymasis (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma.

Trobalt nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

#### Žindymas

Nežinoma, ar retigabino išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad retigabinas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo Trobalt naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Trobalt.

#### Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, su gydymu susijusio retigabino poveikio vaisingumui nenustatyta. Vis dėlto šių tyrimų metu koncentracijos plazmoje buvo mažesnės už tas, kurios susidaro rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus plazmoje (žr. 5.3 skyrių).

Retigabino poveikis žmogaus vaisingumui nenustatytas.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu, ypač dozės didinimo laikotarpiu pranešta apie tokias nepageidaujamas reakcijas: galvos svaigimą, somnolenciją, dvejojimąsi akyse ir miglotą matymą (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama pasakyti pacientams apie tokių nepageidaujamų reakcijų riziką gydymo pradžioje ir kiekvieną kartą padidinus dozę bei patarti jiems nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol neįsitikino, kaip juos veikia Trobalt.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Remiantis trijų daugiacentrių dvigubai aklu būdu atliktų atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų apibendrintais saugumo duomenimis, nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo lėtos, sunkios ar vidutinio sunkumo ir dažniausiai apie jas pranešta per pirmąsias 8 gydymo savaites. Pastebėtas nuo dozės priklausomas galvos svaigimas, somnolencija, sumišimo būklė, afazija, nenormali koordinacija, tremoras, pusiausvyros sutrikimas, atminties sutrikimas, eisenos sutrikimas, miglotas matymas ir vidurių užkietėjimas.

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko nutraukti gydymą, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo galvos svaigimas, somnolencija, nuovargis ir sumišimo būklė.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos klasifikuojamos, naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus:

|              |                                     |
|--------------|-------------------------------------|
| Labai dažni: | $\geq 1/10$                         |
| Dažni:       | nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$       |
| Nedažni:     | nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$     |
| Reti:        | nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$ |
| Labai reti:  | $< 1/10\,000$                       |

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

| Organų sistemų klasė | Labai dažni | Dažni | Nedažni |
|----------------------|-------------|-------|---------|
|----------------------|-------------|-------|---------|

| Organų sistemų klasė                               | Labai dažni                                                                                                                                                          | Dažni                                                                                                                                                                                                                                | Nedažni                                      |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>           |                                                                                                                                                                      | Kūno masės padidėjimas<br>Apetito padidėjimas                                                                                                                                                                                        |                                              |
| <b>Psichikos sutrikimai</b>                        |                                                                                                                                                                      | Sumišimo būklė<br>Psichoziniai sutrikimai<br>Haliucinacijos<br>Dezorientacija<br>Nerimas                                                                                                                                             |                                              |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b>                   | Galvos svaigimas<br>Somnolencija                                                                                                                                     | Amnezija<br>Afazija<br>Nenormali koordinacija<br>Galvos sukimasis<br>Parestezija<br>Tremoras<br>Pusiausvyros sutrikimas<br>Atminties sutrikimas<br>Disfazija<br>Dizartrijs<br>Dėmesio sutrikimas<br>Eisenos sutrikimas<br>Mioklonija | Hipokinezija                                 |
| <b>Akių sutrikimai</b>                             | Po kelių gydymo metų buvo pastebėti akies audinių, įskaitant tinklainę, pigmentiniai (spalvos) pokyčiai. Kai kurie šie pažeidimai buvo susiję su regėjimo sutrikimu. | Dvejimasis akyse<br>Miglotas matymas<br>Įgyta viteliforminė geltonosios dėmės distrofija                                                                                                                                             |                                              |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>                |                                                                                                                                                                      | Pykinimas<br>Vidurių užkietėjimas<br>Dispepsija<br>Burnos džiūvimas                                                                                                                                                                  | Rijimo sutrikimas                            |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b> |                                                                                                                                                                      | Kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas                                                                                                                                                                                          |                                              |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>         | Buvo pastebėti melsvai pilkos spalvos nagų, lūpų ir (arba) odos spalvos pokyčiai, dažniausiai vartojant dideles dozes ir po kelių gydymo metų.                       |                                                                                                                                                                                                                                      | Odos išbėrimas<br>Prakaitavimo sustiprėjimas |
| <b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>           |                                                                                                                                                                      | Dizurija<br>Negalėjimas pradėti šlapintis arba išlaikyti                                                                                                                                                                             | Šlapimo susilaikymas<br>Inkstų akmenligė     |

| Organų sistemų klasė                                       | Labai dažni | Dažni                                       | Nedažni |
|------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------|---------|
|                                                            |             | šlapimo srovę<br>Hematurija<br>Chromaturija |         |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b> | Nuovargis   | Astenija<br>Negalavimas<br>Periferinė edema |         |

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Remiantis apibendrintais saugumo duomenimis, su šlapinimosi sutrikimais susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant šlapimo susilaikymą, pasireiškė 5 % retigabinu gydytų pacientų (žr. 4.4 skyrių). Dauguma reiškinių pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo savaites, akivaizdaus ryšio su vaistinio preparato doze nebuvo.

Remiantis apibendrintais duomenimis apie retigabinu gydytus pacientus, sumišimo būklė pasireiškė 9 % pacientų, haliucinacijos 2 % pacientų ir psichoziniai sutrikimai 1 % pacientų (žr. 4.4 skyrių). Dauguma nepageidaujamų reakcijų pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo savaites, tik sumišimo būklė buvo aiškiai susijusi su vaistinio preparato doze.

Duomenys apie nepageidaujamus reiškinius, pasireiškusių tiriamiesiems asmenims klinikinių tyrimų metu, rodo, kad nagų, lūpų, odos ir (arba) gleivinių spalvos pokyčio reiškinių per paciento ekspozicijos metus pasireiškė 3,6 % pacientų. Kumuliacinis reiškinių pasireiškimo dažnis pirmaisiais, antraisiais, trečiaisiais, ketvirtaisiais ir penktaisiais ekspozicijos metais buvo atitinkamai maždaug 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % ir 16,7 %.

Maždaug 30-40 % klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų, gydytų retigabinu, kuriems buvo atliktas odos ir (arba) oftalmologinis tyrimas, buvo pakitusi nagų, lūpų, odos ir (arba) gleivinių ar akių (išskyrus tinklainę) spalva ir maždaug 15-30 % klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų, gydytų retigabinu, kuriems buvo atliktas oftalmologinis tyrimas, buvo pakitusi akių tinklainės spalva. Be to, remiantis ir klinikinių tyrimų duomenimis, ir spontaniais pranešimais, buvo nustatyta viteliforminės geltonosios dėmės distrofijos atveju.

Duomenys apie senyvus pacientus rodo, kad jiems yra didesnė kai kurių centrinės nervų sistemos reiškinių, įskaitant somnolencijos, amnezijos, nenormalios koordinacijos, galvos sukimosi, drebulio, pusiausvyros sutrikimo, atminties sutrikimo ir eisenos sutrikimo pasireiškimo tikimybė.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

### Simptomai ir požymiai

Patirtis apie retigabino perdozavimą yra ribota.

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie didesnės kaip 2 500 mg retigabino paros dozės perdozavimą. Kartu su nepageidaujamomis reakcijomis, kurios pasireiškia vartojant gydomąsias vaistinio preparato dozes, retigabino perdozavimo atveju pasireiškė šie simptomai: susijaudinimas, agresyvus elgesys ir dirglumas. Apie pasekmes nepranešta.

Tyrimo su savanoriais duomenimis, dviem tiriamiesiems per 3 valandas po vienkartinės 900 mg retigabino dozės pavartojimo pasireiškė širdies aritmija (širdies sustojimas / asistolija arba skilvelinė tachikardija). Aritmijos išnyko savaime ir abu tiriamieji pasveiko be pasekmių.

### Gydymas ir priežiūra

Vaistinio preparato perdozavimo atveju rekomenduojama pacientui taikyti reikiamą palaikomąjį gydymą pagal indikacijas, įskaitant elektrokardiogramos (EKG) registravimą. Kitos priemonės turi būti taikomos pagal nacionalinio apsinuodijimų centro rekomendacijas, jeigu yra.

Nustatyta, kad hemodializė sumažina retigabino ir NAMR koncentracijas plazmoje maždaug 50 %.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antiepilepsiniai vaistiniai preparatai, kiti antiepilepsiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – N03AX21.

#### Veikimo mechanizmas

Kalio kanalai yra vieni iš nervinių ląstelių nuo įtampos priklausomų jonų kanalų ir turi didelę įtaką neuronų aktyvumui. Tyrimai *in vitro* rodo, kad retigabinas pirmiausiai veikia atverdamas neuronų kalio kanalus (KCNQ2 [Kv7.2] ir KCNQ3 [Kv7.3]). Tai stabilizuoja membranos ramybės potencialą ir kontroliuoja mažesnę už slenkstinį neuronų elektrinį jaudrumą, tokiu būdu nesužadinamas epilepsiforminis veikimo potencialas. Su KCNQ kanalų mutacijomis yra susiję keletas žmogaus paveldimų sutrikimų, įskaitant epilepsiją (KCNQ2 ir 3). Retigabino poveikio kalio kanalams mechanizmas gerai aprašytas, vis dėlto koks tikslus retigabino antiepilepsinio veikimo mechanizmas, dar reikia išsiaiškinti.

Taikant įvairius traukulių modelius, retigabinas didina traukulių, kuriuos sukėlė didžiausias elektros iškrūvis, pentilenetetrazolas, pikrotoksinas ir N-metil-D-aspartatas (NMDA), slenkstį. Be to, retigabinas pasižymėjo slopinamosiomis savybėmis įvairiuose kartotinių traukulių sužadinimo modeliuose (angl. *kindling*), pavyzdžiui, visiškos kartotinių traukulių būklės metu ir kai kuriais atvejais kartotinių traukulių sužadinimo proceso metu. Be to, retigabinas veiksmingai saugojo nuo epilepsinės būklės priepuolių graužikus, kuriems epileptogeninė pažeida buvo sukurta kobaltu, ir slopino toninius tiesiamųjų raumenų traukulius pelėms, kurios turėjo genetinį polinkį. Vis dėlto poveikio šioms modeliams reikšmę žmonių epilepsijos atveju nežinoma.

#### Farmakodinaminis poveikis

Retigabinas pailgino tiopentalio natrio druskos sukulto miego trukmę maždaug nuo 4 min. iki 53 min., o propofolio sukulto miego trukmę maždaug nuo 8 min. iki 12 min. Poveikio halotano arba metoheksitalio natrio druskos sukulto miego trukmei nenustatyta. Retigabinas gali pailginti kai kurių anestetikų (pvz., tiopentalio natrio druskos) sukeltą anesteziją.

#### Židinių priepuolių pagalbinio gydymo retigabinu klinikinis veiksmingumas

Vykdyti trys daugiacentriai, atsitiktinių imčių dvigubai aklu būdu buvo atlikti placebo kontroliuojamieji klinikiniai tyrimai židinių priepuolių su antrine generalizacija arba be jos pagalbinio gydymo retigabinu veiksmingumui įvertinti, kuriuose iš viso dalyvavo 1239 suaugę pacientai. Visi į tyrimą įtraukti pacientai buvo patyrę priepuolių, kurių tinkamai nesukontroliavo nuo 1 iki 3 kartu vartojami antiepilepsiniai vaistiniai preparatai, ir daugiau kaip 75 % visų pacientų vartojo kartu 2 ar daugiau antiepilepsinių vaistinių preparatų. Visuose tyrimuose dalyvavę pacientai epilepsija sirgo vidutiniškai 22 metus, o priepuolių dažnio prieš pradedant tyrimą mediana buvo nuo 8 iki 12

priepuolių per 28 paras. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir vartojo arba placebą, arba 600 mg, 900 mg ar 1 200 mg retigabino per parą (žr. 1 lentelę). Pradinio 8 savaičių laikotarpio metu pacientams turėjo būti 4 ar daugiau židininiai priepuoliai per 28 paras. Laikotarpis be priepuolių negalėjo būti 21 para ar ilgesnis. Palaikomosios fazės trukmė buvo 8 arba 12 savaičių.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo:

- židininų priepuolių bendrojo dažnio procentinis pokytis per 28 paras nuo pradinio iki nustatyto dvigubai aklos fazės metu (dozės didinimo laikotarpis ir palaikomoji fazė kartu) visų trijų tyrimų duomenimis;
- tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas (apibūdinamas pacientų, kuriems per 28 paras nustatytas židininų priepuolių bendrojo dažnio sumažėjimas  $\geq 50\%$ ), proporcija nuo pradinio iki nustatyto palaikomosios fazės metu (tik 301 ir 302 tyrimai).

Suaugusiųjų, kuriems pasireiškė židininiai priepuoliai, pagalbinis gydymas retigabinu trijų klinikinių tyrimų metu buvo veiksmingas (žr. 1 lentelę). 600 mg (vieno tyrimo duomenimis), 900 mg (dviejų tyrimų duomenimis) ir 1 200 mg (dviejų tyrimų duomenimis) retigabino paros dozės buvo statistiškai reikšmingai pranašesnės už placebą.

Pagal tyrimų planą nebuvo numatyta įvertinti specifinius antiepilepsinių vaistinių preparatų derinius. Taigi kartu su kitais antiepilepsiniais vaistiniais preparatais, kurie pagrindiniame gydymui klinikinių tyrimų metu buvo vartojami rečiau, įskaitant levetiracetamą, vartojamo retigabino veiksmingumas ir saugumas dar galutinai neįrodyti.

1lentelė. Židininų priepuolių dažnio ir pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, dažnio procentinio pokyčio per 28 paras suvestinė

| Tyrimas<br>(n = dvigubai aklos fazės populiacija<br>n = palaikomosios fazės populiacija) | Placebas | Retigabinas        |                    |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------|--------------------|----------------------|
|                                                                                          |          | 600 mg<br>per parą | 900 mg<br>per parą | 1 200 mg<br>per para |
| 205 tyrimas (n = 396, n = 303)                                                           |          |                    |                    |                      |
| Bendras židinių priepuolių dažnio (mediana) % pokytis                                    | -13 %    | -23 %              | -29 %*             | -35 %*               |
| Tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, proporcija (antrinė vertinamoji baigtis)          | 26 %     | 28 %               | 41 %               | 41 %*                |
| 301 tyrimas (n = 305, n = 256)                                                           |          |                    |                    |                      |
| Bendras židinių priepuolių dažnio (mediana) % pokytis                                    | -18 %    | ~                  | ~                  | -44 %*               |
| Tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, proporcija                                        | 23 %     | ~                  | ~                  | 56 %*                |
| 302 tyrimas (n = 358, n = 471)                                                           |          |                    |                    |                      |
| Bendras židinių priepuolių dažnio (mediana) % pokytis                                    | -16 %    | -28 %*             | -40 %*             | ~                    |
| Tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, proporcija                                        | 19 %     | 39 %*              | 47 %*              | ~                    |

\* Statistiškai reikšmingas,  $p \leq 0,05$ .

~ Dozė netirta.

Pratęsus tris placebo kontroliuojamuosius tyrimus atviru būdu, veiksmingumas išliko per tiriamąjį ne trumpesnę kaip 12 mėnesių laikotarpį (dalyvavo 365 pacientai).

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo išipareigojimo pateikti Trobalt tyrimų su vaikų populiacijos pacientais nuo 0 iki 2 metų, sergančiais *Lennox Gastaut* sindromu, duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Europos vaistų agentūra atidėjo išipareigojimą pateikti Trobalt tyrimų su vaikų populiacijos pacientų nuo 2 iki 18 metų, sergančių *Lennox Gastaut* sindromu, bei su vaikų populiacijos pacientų nuo 0 iki 18 metų, kuriems iš pradžių pasireiškia židininiai priepuoliai, pogrūpiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Vartojant ir vienkartinės, ir kartotinės vaistinio preparato dozes per burną, retigabinas greitai absorbuojamas,  $t_{max}$  rodiklio mediana paprastai yra 0,5-2 valandos. Absoliutus biologinis prieinamumas vartojant retigabiną per burną, palyginti su dozės vartojimu į veną, yra maždaug 60 %.

Retigabiną vartojant su labai riebiu maistu, bendra retigabino absorbcijos apimtis nepakito, bet maistas mažino  $C_{max}$  kintamumą (23 %) tarp tiriamųjų, palyginti su kintamumu nevalgius (41 %) ir padidino  $C_{max}$  (38 %). Manoma, kad esant normalioms klinikinėms aplinkybėms, maisto įtaka  $C_{max}$  neturėtų būti kliniškai reikšminga. Todėl Trobalt galima vartoti valgant arba nevalgius.

### Pasiskirstymas

Esant 0,1-2 µg/ml koncentracijoms, maždaug 80 % retigabino būna prisijungusio prie plazmos baltymų. Retigabino pasiskirstymo tūris po dozės pavartojimo į veną pusiausvyros apykaitos sąlygomis yra 2-3 l/kg.

### Biotransformacija

Žmogaus organizme didelė dalis retigabino yra metabolizuojama. Didelė dalis retigabino dozės verčiama į neveiklius N-gliukuronidus. Be to, retigabinas metabolizuojamas į N-acetilmetabolitą (NAMR), kuris vėliau gliukuronizuojamas. Gyvūnų traukulių modeliuose NAMR sukėlė antiepilepsinį poveikį, bet silpnesnį už retigabino.

Retigabino oksidacinio metabolizmo ar NAMR metabolizmo veikiant citochromo P450 izofermentams kepenyse požymių nėra. Todėl vartojant kartu su citochromo P450 izofermentų inhibitoriais arba šiuos fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais, poveikio retigabino arba NAMR farmakokinetikai nesitikima.

Tyrimai *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad retigabinas silpnai slopina arba neslopina svarbiausių citochromo P450 izofermentų (įskaitant CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ir CYP3A4/5). Be to, retigabinas ir NAMR nesužadina CYP1A2 ar CYP3A4/5 žmogaus pagrindiniuose hepatocituose. Todėl nesitikima, kad retigabinas veiktų svarbiausių citochromo P450 izofermentų substratų farmakokinetiką dėl slopinimo arba sužadinimo mechanizmo.

### Eliminacija

Retigabino eliminacija susideda iš metabolizmo kepenyse ir ekskrecijos per inkstus būdų. Iš viso maždaug 84 % dozės pašalinama su šlapimu metabolitų, įskaitant N-acetilmetabolitą (18 %), pirminės veikliosios medžiagos N-gliukuronidus ir N-acetilmetabolitą (24 %), arba pirminės veikliosios medžiagos (36 %) pavidalu. Tik 14 % retigabino šalinama su išmatomis. Retigabino pusinės eliminacijos iš plazmos periodas trunka maždaug 6-10 valandų. Bendras į veną sušvirkštos retigabino dozės klirensas iš plazmos paprastai yra 0,4-0,6 l/val./kg.

## Tiesinis / netiesinis pobūdis

Retigabino farmakokinetika sveikų savanorių, vartojusių vienkartinę nuo 25 mg iki 600 mg retigabino dozę, ir epilepsija sergančių pacientų, vartojusių iki 1200 mg retigabino dozes, organizme iš esmės buvo tiesinė, o vartojant kartotines dozes, vaistinis preparatas organizme nesikaupė, kaip ir buvo tikėtasi.

## Ypatingos populiacijos

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, savanorių, sergančių nesunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.), organizme retigabino AUC padidėjo maždaug 30 %, o savanorių, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), 100 %, palyginti su sveikų savanorių rodikliais. Trobalt dozę rekomenduojama keisti pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, bet pacientams, kurie serga nesunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, Trobalt dozės keisti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Vienkartinės dozės tyrimo su sveikais savanoriais ir tiriamaisiais, sergančiais galutinės stadijos inkstų liga, duomenimis, retigabino plotas po kreive (AUC) tiriamųjų, sergančių galutinės stadijos inkstų liga, organizme padidėjo maždaug 100 %, palyginti su sveikais savanoriais.

Kito vienkartinės dozės tyrimo su galutinės stadijos inkstų liga sergančiais tiriamaisiais (n = 8), kuriems nuolat buvo atliekamos hemodializės, duomenimis, dializės pradėjimas praėjus maždaug 4 valandoms po vienkartinės retigabino dozės (100 mg) pavartojimo lėmė prieš dializę išmatuotos retigabino koncentracijos plazmoje sumažėjimą dializės pabigoje vidutiniškai 52 %. Koncentracijos plazmoje procentinis sumažėjimas dializės metu kito nuo 34 % iki 60 %, išskyrus vieną tiriamąjį, kurio sumažėjimas buvo 17 %.

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, savanorių, sergančių nesunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (5-6 balai pagal *Child-Pugh*), organizme retigabino AUC kliniškai reikšmingai nepakito. Retigabino AUC padidėjo maždaug 50 % savanorių, sergančių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (7-9 balai pagal *Child-Pugh*), ir maždaug 100 % savanorių, sergančių sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (> 9 balų pagal *Child-Pugh*) organizme, palyginti su sveikų savanorių duomenimis. Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, Trobalt dozę rekomenduojama keisti (žr. 4.2 skyrių).

### *Kūno masė*

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, retigabino klirensas didėja didėjant kūno paviršiaus plotui. Vis dėlto manoma, kad toks padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas ir, kadangi retigabino dozė didinama atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką ir toleravimą, tai atsižvelgiant į kūno masę, dozės keisti nereikia.

### *Senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, iš sveikų senyvų (66-82 metų) savanorių organizmo retigabinas buvo eliminuojamas lėčiau, palyginti su jaunesnių suaugusių savanorių duomenimis, dėl to padidėjo AUC (maždaug 40-50 %) ir pailgėjo galutinės pusinės eliminacijos periodas (30 %) (žr. 4.2 skyrių).

### *Lytis*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenys parodė, kad jaunų suaugusių savanorių moterų organizme retigabino  $C_{max}$  yra maždaug 65 % didesnė nei vyrų, o senyvų (66-82 metų) savanorių moterų organizme retigabino  $C_{max}$  yra maždaug 75 % didesnė, palyginti su vyrų. Perskaičius  $C_{max}$  pagal kūno masę, jaunų moterų rodmenys buvo maždaug 30 % didesni nei vyrų, o senyvmoterų 40 % didesni, palyginti su vyrais. Vis dėlto klirensą perskaičius pagal kūno masę, reikšmingu

skirtumų tarp lyčių nebuvo ir, kadangi retigabino dozė didinama atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką ir toleravimą, tai atsižvelgiant į lytį, dozės keisti nereikia.

#### *Rasė*

Vėlesnė kelių su sveikais savanoriais atliktų klinikinių tyrimų duomenų analizė parodė retigabino klirenso iš sveikų juodaodžių savanorių organizmo sumažėjimą 20 %, palyginti su sveikų baltaodžių savanorių duomenimis. Vis dėlto manoma, kad toks poveikis yra kliniškai nereikšmingas, todėl Trobalt dozės keisti nerekomenduojama.

#### Vaikų populiacija

Retigabino farmakokinetika jaunesnių kaip 12 metų vaikų organizme netirta.

Atviras kartotinių dozių farmakokinetikos, saugumo ir toleravimo tyrimas, kuriame dalyvavo penki tiriamieji nuo 12 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus, kuriems iš pradžių pasireiškia židininiai (daliniai) priepuoliai, parodė, kad retigabino farmakokinetinės savybės paauglių organizme yra panašios, kaip ir retigabino farmakokinetinės savybės suaugusių žmonių organizme. Vis dėlto retigabino veiksmingumas ir saugumas paaugliams nebuvo nustatyti.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Didžiausias dozes kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu riboją pernelyg stiprus farmakologinis retigabino poveikis (įskaitant ataksiją, hipokineziją ir tremorą). Koncentracijos, kurios nesukėlė poveikio, tyrimų su gyvūnais metu paprastai buvo mažesnės nei pasiekiamos rekomenduojamas gydomasias dozes vartojančio žmogaus organizme.

Tyrimų su šunimis metu pastebėtas tulžies pūslės išsiplėtimas, bet cholestazės ar kitokių tulžies pūslės funkcijos sutrikimo požymių nebuvo, o išskiriamos tulžies tūris nepakito. Dėl tulžies pūslės išsiplėtimo šunims pasireiškė židininis kepenų suspaudimas. Žmonėms tulžies pūslės funkcijos sutrikimo požymių nenustatyta.

Genotoksiškumo ar galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

Retigabinas neveikė vaisingumo ar bendros reprodukcinės elgsenos.

Retigabinas ir (arba) jo metabolitai prasiskverbė per žiurkių placentą, audiniuose atsirado koncentracijos, kurios patelės ir vaisiaus organizme buvo panašios.

Retigabiną vartojant vaikingiems gyvūnams organogenezės laikotarpiu, teratogeninio poveikio požymių nepastebėta. Perinatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimų su žiurkėmis duomenimis, vaikingumo laikotarpiu vartotas retigabinas buvo susijęs su perinatalinio mirtingumo padidėjimu. Be to, vėlavo atsako į klausos dirgiklius vystymasis. Šie reiškiniai pasireiškė, esant mažesnei už klinikinę ekspoziciją vartojant rekomenduojamas dozes, ir buvo susiję su toksiniu poveikiu patelei (įskaitant ataksiją, hipokineziją, tremorą ir kūno svorio prieaugio sumažėjimą). Dėl toksinio poveikio patelei nebuvo galima skirti didesnių dozių vaikingoms patelėms ir nustatyti saugumo ribas gydant žmogų.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės branduolys

Kroskarmeliozės natrio druska  
Hipromeliozė  
Magnio stearatas  
Mikrokristalinė celiuliozė

#### Plėvelė

300 mg tabletės  
Polivinilo alkoholis  
Titano dioksidas (E171)  
Talkas (E553b)  
Indigokarminas (E132)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Lecitinas (sojų)  
Ksantano lipai

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

300 mg tabletės  
Nepermatomos PVC-PVDC-aliuminio folijos lizdinės plokštelės. Pakuotėje yra 84 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinėje pakuotėje yra 168 (2 x 84) plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2011 m. kovo mėn. 28 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2016 m. sausio mėn. 14 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 400 mg plėvele dengtos tabletės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg retigabino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Plėvele dengta tabletė.

Purpurinės spalvos, pailgos, plėvele dengtos 8,1 mm x 18 mm dydžio tabletės, ant kurių vienos pusės yra užrašas „RTG-400”.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Trobalt skirtas papildomam vaistiniams preparatams atsparių iš pradžių židinių priepuolių su antrine generalizacija arba be antrinės generalizacijos gydymui epilepsija sergantiems 18 metų ir vyresniems pacientams, kuriems gydymas kitų tinkamų vaistinių preparatų deriniais yra neveiksmingas arba jie tokio gydymo netoleruoja.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

#### Dozavimas

Trobalt dozę reikia didinti, atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką, kad būtų optimali veiksmingumo ir toleravimo pusiausvyra.

Didžiausia bendra pradinė paros dozė yra 300 mg (po 100 mg tris kartus per parą). Po to paros dozė didinama ne daugiau kaip po 150 mg kas savaitę, atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką ir toleravimą. Tikėtina veiksminga palaikomoji dozė turėtų būti nuo 600 mg iki 1 200 mg per parą.

Didžiausia bendra palaikomoji dozė yra 1 200 mg per parą. Didesnių kaip 1 200 mg paros dozių saugumas ir veiksmingumas nenustatytas.

Jeigu pacientas praleido vieną ar daugiau dozių, rekomenduojama išgerti vieną dozę iš karto prisiminus.

Išgėrus praleistąją dozę, kitą dozę galima vartoti ne anksčiau kaip po 3 valandų, o toliau vaistinį preparatą vartoti pagal įprastą planą.

Nutraukiant Trobalt vartojimą, dozę reikia palaipsniui sumažinti ne greičiau kaip per 3 savaitių laikotarpį (žr. 4.4 skyrių).

### *Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)*

Yra tik riboti retigabino saugumo ir veiksmingumo 65 metų ir vyresniems pacientams duomenys. Senyviems pacientams rekomenduojama sumažinti pradinę ir palaikomąją Trobalt dozes. Bendra pradinė paros dozė yra 150 mg ir dozės didinimo laikotarpiu bendrą paros dozę reikia didinti ne daugiau kaip po 150 mg kiekvieną savaitę, atsižvelgiant į individualų paciento reagavimą ir vaistinio preparato toleravimą. Nerekomenduojama vartoti didesnių kaip 900 mg paros dozių (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Didžiausia dalis retigabino ir jo metabolitų eliminuojama ekskrecijos per inkstus būdu.

Pacientams, kuriems yra nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.), dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), pradinę ir palaikomąją Trobalt dozę rekomenduojama sumažinti 50 % (žr. 5.2 skyrių). Bendra pradinė paros dozė yra 150 mg, o dozės didinimo laikotarpiu rekomenduojama bendrą paros dozę didinti po 50 mg kas savaitę iki didžiausios 600 mg bendros paros dozės.

Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, dializės dieną reikia suvartoti įprastines tris dozes per parą. Be to, rekomenduojama išgerti vieną papildomą dozę iš karto po hemodializės seanso. Jeigu link dializės seanso pabaigos pasireiškia išprovokuoti priepuliai, pradedant kitą dializės seansą, galima apgalvotai skirti dar vieną papildomą dozę.

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (5-6 balai pagal *Child-Pugh*), dozės mažinti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ( $\geq 7$  balų pagal *Child-Pugh*), pradinę ir palaikomąją Trobalt dozę rekomenduojama sumažinti 50 % (žr. 5.2 skyrių). Bendra pradinė paros dozė yra 150 mg, o dozės didinimo laikotarpiu rekomenduojama bendrą paros dozę didinti po 50 mg kas savaitę iki didžiausios 600 mg bendros paros dozės.

### *Vaikų populiacija*

Retigabino saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams dar neiširti (žr. 5.2 skyrių). Šiuo metu turimi farmakokinetikos duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### Vartojimo metodas

Trobalt skirtas vartoti per burną. Tabletes reikia gerti kasdien per tris kartus. Reikia nuryti visą tabletę, tablečių kramtyti, smulkinti ar dalyti negalima.

Trobalt galima išgerti valgant arba be maisto (žr. 5.2 skyrių).

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

### Akių sutrikimai

Ilgalaikių klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie akies audinių, įskaitant tinklainę, pigmentacijos pokyčius (spalvos pokyčius), kartais, bet ne visada susijusius su odos, lūpų ar nagų pigmentacijos pokyčiais (žr. toliau esančią pastraipą ir 4.8 skyrių). Buvo pranešta, kad nutraukus retigabino vartojimą, kai kurių asmenų tinklainės pigmentacijos pokyčiai išnyko. Ilgalaikė šių reiškinių prognozė šiuo metu dar nežinoma, bet kai kurie pranešimai buvo susiję su regėjimo sutrikimu.

Be to, buvo nustatytas aiškios formos geltonosios dėmės nenormalumas su trynio pavidalo (viteliforminės) geltonosios dėmės distrofijos požymiais (žr. 4.8 skyrių). Dauguma atvejų buvo diagnozuoti optinės koherentinės tomografijos (OKT) būdu. Trynio pavidalo geltonosios dėmės distrofijos progresavimo greitis bei įtaka tinklainės ir geltonosios dėmės funkcijai bei regėjimui nėra aiškūs. Buvo pranešta apie regėjimo sutrikimus (regėjimo lauko susiaurėjimą, centrinio jautrumo išnykimą, regėjimo aštrumo sumažėjimą).

Pradedant gydymą ir ne rečiau kaip kas 6 mėnesius reikia atlikti išsamų visų pacientų oftalmologinį tyrimą, įskaitant regėjimo aštrumo tyrimą, ištyrimą plyšine lempa, akių dugno fotografavimą per išplėstus vyzdžius ir geltonosios dėmės OKT. Pastebėjus tinklainės pigmentacijos pokyčius, trynio pavidalo geltonosios dėmės distrofiją arba regėjimo pokyčius, gydymą Trobalt galima tęsti tik iš naujo atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį. Jeigu gydymas tęsiamas, pacientą reikia dar atidžiau stebėti.

### Odos sutrikimai

Ilgalaikių klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie odos, lūpų ar nagų pigmentacijos pokyčius (spalvos pokyčius), kartais, bet ne visada susijusius su akies audinių pigmentacijos pokyčiais (žr. aukščiau esančią pastraipą ir 4.8 skyrių). Jeigu pacientui atsiranda tokių pokyčių, gydymą Trobalt galima tęsti tik iš naujo atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

### Šlapimo susilaikymas

Kontroliuojamųjų klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie šlapimo susilaikymą, dizuriją ir negalėjimą pradėti šlapintis arba išlaikyti šlapimo srovę. Toks poveikis paprastai pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo savaites (žr. 4.8 skyrių). Trobalt reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra šlapimo susilaikymo rizika, ir rekomenduojama jiems pasakyti apie tokio galimo nepageidaujamo poveikio riziką.

### QT intervalas

Širdies laidumo tyrimai su sveikais tiriamaisiais parodė, kad didinant retigabino dozes iki 1 200 mg per parą, pasireiškia QT intervalo pailgėjimas. Vidutinis individualiai koreguoto QT intervalo (QTcI) pailgėjimas iki 6,7 ms (95 % vieno pusio PI viršutinė riba 12,6 ms) pasireiškė per 3 valandas po dozės pavartojimo. Trobalt turi būti atsargiai skiriamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą, ir pacientams, kuriems yra diagnozuotas ilgas QT intervalas, stazinis širdies nepakankamumas, skilvelių hipertrofija, hipokalemija ar hipomagnemija, taip pat gydymą pradedantiems 65 metų ir vyresniems pacientams.

Tokiems pacientams rekomenduojama užrašyti elektrokardiogramą (EKG) prieš pradedant gydymą Trobalt, o tiems, kurių pradinis koreguotas QT intervalas yra > 440 ms, EKG reikia užrašyti pakartotinai pasiekus palaikomąją dozę.

## Psichikos sutrikimai

Kontroliuojamųjų klinikinių retigabino tyrimų metu buvo pranešta apie sumišimo būklę, psichozinius sutrikimus ir haliucinacijas (žr. 4.8 skyrių). Toks poveikis paprastai pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo savaites ir pacientai, kuriems toks poveikis pasireiškė, dažnai nutraukė gydymą. Rekomenduojama pacientams pasakyti apie tokio galimo nepageidaujamo poveikio riziką.

## Savižudybės rizika

Minčių apie savižudybę ir bandymų nusižudyti buvo užregistruota ligoniams, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistiniais preparatais dėl skirtingų indikacijų. Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metaanalizės duomenys taip pat parodė šiek tiek padidėjusią minčių apie savižudybę ir bandymo nusižudyti riziką. Šios rizikos mechanizmas nėra aiškus, ir turimi duomenys neatmeta padidėjusios rizikos galimybės vartojant retigabiną.

Taigi pacientai turi būti stebimi dėl minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių ir atitinkamas gydymas turi būti apsvarstytas. Ligonius (ir jų globėjus) reikia įspėti, kad kreiptųsi į gydytoją dėl patarimo, jei pasireiškia minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių.

## Senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)

Senyviems pacientams gali būti didesnė centrinės nervų sistemos reiškinų, šlapimo susilaikymo ir prieširdžių virpėjimo pasireiškimo rizika. Šios grupės pacientams Trobalt vartoti reikia atsargiai ir rekomenduojama sumažinti pradinę bei palaikomąją dozes (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

## Nutraukimo priepuoliai

Trobalt vartojimą reikia nutraukti palaipsniui, kad būtų kuo mažesnė atoveiksmio priepuolių tikimybė. Trobalt dozę rekomenduojama sumažinti per ne trumpesnę kaip 3 savaičių laikotarpį, išskyrus atvejus, kai dėl saugumo vartojimą būtina nutraukti staiga (žr. 4.2 skyrių).

## Laboratoriniai tyrimai

Nustatyta, kad retigabinas sąveikauja su bilirubino nustatymo serume ir šlapime klinikinių laboratorinių tyrimų mėginiais, todėl gali būti klaidingai išmatuotas šių rodmenų padidėjimas.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

### Kiti antiepilepsiniai vaistiniai preparatai

Tyrimų *in vitro* duomenys parodė mažą sąveikos su kitais antiepilepsiniais vaistiniais preparatais galimybę (žr. 5.2 skyrių). Todėl vaistinių preparatų sąveikos galimybė buvo įvertinta apibendrintos klinikinių tyrimų duomenų analizės būdu ir, nors tokie duomenys nėra laikomi tokiais patikimais kaip savarankiškų klinikinių sąveikos tyrimų duomenys, jų rezultatai patvirtina tyrimų *in vitro* duomenis.

Remiantis šiais apibendrintais duomenimis, retigabinas neturi kliniškai reikšmingos įtakos toliau išvardytų antiepilepsinių vaistinių preparatų mažiausioms koncentracijoms plazmoje:

- karbamazepino, klobazamo, klonazepamo, gabapentino, lamotrigino, levetiracetamo, okskarbazepino, fenobarbitalio, fenitoino, pregabalino, topiramato, valproato, zonizamido.

Be to, remiantis apibendrintais duomenimis, toliau išvardyti antiepilepsiniai vaistiniai preparatai kliniškai reikšmingai neveikė retigabino farmakokinetikos:

- lamotriginas, levetiracetamas, okskarbazepinas, topiramatas, valproatas.

Be to, ši analizė parodė kliniškai reikšmingą sužadinančių vaistinių preparatų (fenitoino, karbamazepino, fenobarbitalio) poveikį retigabino klirensui.

Vis dėlto mažesnio II fazės tyrimo pusiausvyrinės koncentracijos riboto skaičiaus pacientų organizme duomenys parodė, kad:

- fenitoinas gali sumažinti sisteminę retigabino ekspoziciją 35 %;
- karbamazepinas gali sumažinti sisteminę retigabino ekspoziciją 33 %.

#### Sąveika su digoksinu

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad retigabino N-acetilmetabolitas (NAMR) priklausomai nuo koncentracijos slopina P-glikoproteino veikiamą digoksino pernašą.

Remiantis su sveikais savanoriais atlikto tyrimo duomenimis, gydamosios retigabino dozės (600-1 200 mg per parą) lėmė nedidelį (8-18 %) digoksino AUC padidėjimą išgėrus vienkartinę digoksino dozę. Nepastebėta, kad šis padidėjimas būtų susijęs su retigabino doze ir jis nelaikomas kliniškai reikšmingu. Reikšmingų digoksino  $C_{max}$  pokyčių nebuvo. Digoksino dozės keisti nereikia.

#### Sąveika su anestetikais

Trobalt gali pailginti kai kurių anestetikų (pvz., tiopentalio natrio druskos) sukeltą anesteziją (žr. 5.1 skyrių).

#### Sąveika su alkoholiu

Etanolio (1,0 g/kg) vartojant kartu su retigabinu (200 mg), sveikiems savanoriams matymas tapo labiau miglotas. Pacientus reikia perspėti apie galimą poveikį regėjimui Trobalt pavartojus kartu su alkoholiu.

#### Geriamieji kontraceptikai

Vartojant iki 750 mg retigabino paros dozes, retigabinas nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio geriamųjų kontraceptinių tablečių sudėtyje esančių estrogeno (etinilestradiolio) arba progestageno (noretindrono) farmakokinetikai. Be to, mažų dozių sudėtinės geriamosios kontraceptinės tabletės nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio retigabino farmakokinetikai.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

##### *Rizika, apskritai susijusi su antiepilepsiniais vaistiniais preparatais*

Vaisingo amžiaus moterims būtina specialisto konsultacija. Jeigu moteris planuoja pastoti, būtina peržiūrėti, ar būtina gydyti antiepilepsiniais vaistiniais preparatais. Nuo epilepsijos gydymoms moterims antiepilepsinių vaistinių preparatų vartojimo staiga nutraukti negalima, nes tai gali sukelti nutraukimo priepuolius ir turėti sunkių pasekmių moteriai ir vaisiui.

Antiepilepsiniais vaistiniais preparatais gydomų motinų naujagimiams apsigimimų rizika yra 2-3 kartus didesnė, palyginti su tikėtinu maždaug 3 % apsigimimų dažnumu bendrojoje populiacijoje. Dažniausiai diagnozuojamas apsigimimas yra įgimtas lūpos plyšys, širdies ir kraujagyslių sklaidos defektai ir nervinio vamzdelio defektai. Gydymas keliais antiepilepsiniais vaistiniais preparatais susijęs su didesne apsigimimų rizika nei monoterapija, todėl kai tik galima, geriau taikyti monoterapiją.

##### *Rizika, susijusi su Trobalt*

Reikiamų duomenų apie retigabino vartojimą nėštumo metu nėra. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai, nes šių tyrimų metu koncentracijos plazmoje buvo mažesnės už tas, kurios susidaro rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus plazmoje (žr. 5.3 skyrių). Vystymosi tyrimų su žiurkių patelių, kurios vaikingumo laikotarpiu buvo gydytos retigabinu,

palikuonimis duomenimis nustatyta, kad vėlavo palikuonių atsako į klausos dirgiklius vystymasis (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė šio reiškinių reikšmė nežinoma.

Trobalt nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

### Žindymas

Nežinoma, ar retigabino išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad retigabinas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo Trobalt naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti gydymą Trobalt.

### Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, su gydymu susijusio retigabino poveikio vaisingumui nenustatyta. Vis dėlto šių tyrimų metu koncentracijos plazmoje buvo mažesnės už tas, kurios susidaro rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus plazmoje (žr. 5.3 skyrių).

Retigabino poveikis žmogaus vaisingumui nenustatytas.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu, ypač dozės didinimo laikotarpiu pranešta apie tokias nepageidaujamas reakcijas: galvos svaigimą, somnolenciją, dvejinimąsi akyse ir miglotą matymą (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama pasakyti pacientams apie tokių nepageidaujamų reakcijų riziką gydymo pradžioje ir kiekvieną kartą padidinus dozę bei patarti jiems nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol neįsitikins, kaip juos veikia Trobalt.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Remiantis trijų daugiacentrių dvigubai arklų būdu atliktų atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų apibendrintais saugumo duomenimis, nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir dažniausiai apie jas pranešta per pirmąsias 8 gydymo savaites. Pastebėtas nuo dozės priklausantis galvos svaigimas, somnolencija, sumišimo būklė, afazija, nenormali koordinacija, tremoras, pusiausvyros sutrikimas, atminties sutrikimas, eisenos sutrikimas, miglotas matymas ir vidurių užkietėjimas.

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko nutraukti gydymą, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo galvos svaigimas, somnolencija, nuovargis ir sumišimo būklė.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos klasifikuojamos, naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus:

|              |                                     |
|--------------|-------------------------------------|
| Labai dažni: | $\geq 1/10$                         |
| Dažni:       | nuo $\geq 1/100$ iki $<1/10$        |
| Nedažni:     | nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$     |
| Reti:        | nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$ |
| Labai reti:  | $< 1/10\ 000$                       |

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

| Organų sistemų klasė | Labai dažni | Dažni | Nedažni |
|----------------------|-------------|-------|---------|
|----------------------|-------------|-------|---------|

| Organų sistemų klasė                               | Labai dažni                                                                                                                                                          | Dažni                                                                                                                                                                                                                                | Nedažni                                      |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>           |                                                                                                                                                                      | Kūno masės padidėjimas<br>Apetito padidėjimas                                                                                                                                                                                        |                                              |
| <b>Psichikos sutrikimai</b>                        |                                                                                                                                                                      | Sumišimo būklė<br>Psichoziniai sutrikimai<br>Haliucinacijos<br>Dezorientacija<br>Nerimas                                                                                                                                             |                                              |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b>                   | Galvos svaigimas<br>Somnolencija                                                                                                                                     | Amnezija<br>Afazija<br>Nenormali koordinacija<br>Galvos sukimasis<br>Parestezija<br>Tremoras<br>Pusiausvyros sutrikimas<br>Atminties sutrikimas<br>Disfazija<br>Dizartrijs<br>Dėmesio sutrikimas<br>Eisenos sutrikimas<br>Mioklonija | Hipokinezija                                 |
| <b>Akių sutrikimai</b>                             | Po kelių gydymo metų buvo pastebėti akies audinių, įskaitant tinklainę, pigmentiniai (spalvos) pokyčiai. Kai kurie šie pažeidimai buvo susiję su regėjimo sutrikimu. | Dvejimasis akyse<br>Miglotas matymas<br>Įgyta viteliforminė geltonosios dėmės distrofija                                                                                                                                             |                                              |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>                |                                                                                                                                                                      | Pykinimas<br>Vidurių užkietėjimas<br>Dispepsija<br>Burnos džiūvimas                                                                                                                                                                  | Rijimo sutrikimas                            |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b> |                                                                                                                                                                      | Kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas                                                                                                                                                                                          |                                              |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>         | Buvo pastebėti melsvai pilkos spalvos nagų, lūpų ir (arba) odos spalvos pokyčiai, dažniausiai vartojant dideles dozes ir po kelių gydymo metų.                       |                                                                                                                                                                                                                                      | Odos išbėrimas<br>Prakaitavimo sustiprėjimas |
| <b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>           |                                                                                                                                                                      | Dizurija<br>Negalėjimas pradėti šlapintis arba išlaikyti                                                                                                                                                                             | Šlapimo susilaikymas<br>Inkstų akmenligė     |

| Organų sistemų klasė                                       | Labai dažni | Dažni                                       | Nedažni |
|------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------|---------|
|                                                            |             | šlapimo srovę<br>Hematurija<br>Chromaturija |         |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b> | Nuovargis   | Astenija<br>Negalavimas<br>Periferinė edema |         |

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Remiantis apibendrintais saugumo duomenimis, su šlapinimosi sutrikimais susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant šlapimo susilaikymą, pasireiškė 5 % retigabinu gydytų pacientų (žr. 4.4 skyrių). Dauguma reiškinių pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo savaites, akivaizdaus ryšio su vaistinio preparato doze nebuvo.

Remiantis apibendrintais duomenimis apie retigabinu gydytus pacientus, sumišimo būklė pasireiškė 9 % pacientų, haliucinacijos 2 % pacientų ir psichoziniai sutrikimai 1 % pacientų (žr. 4.4 skyrių). Dauguma nepageidaujamų reakcijų pasireiškė per pirmąsias 8 gydymo savaites, tik sumišimo būklė buvo aiškiai susijusi su vaistinio preparato doze.

Duomenys apie nepageidaujamus reiškinius, pasireiškusių tiriamiesiems asmenims klinikinių tyrimų metu, rodo, kad nagų, lūpų, odos ir (arba) gleivinių spalvos pokyčio reiškinių per paciento ekspozicijos metus pasireiškė 3,6 % pacientų. Kumuliacinis reiškinių pasireiškimo dažnis pirmaisiais, antraisiais, trečiaisiais, ketvirtaisiais ir penktaisiais ekspozicijos metais buvo atitinkamai maždaug 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % ir 16,7 %.

Maždaug 30-40 % klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų, gydytų retigabinu, kuriems buvo atliktas odos ir (arba) oftalmologinis tyrimas, buvo pakitusi nagų, lūpų, odos ir (arba) gleivinių ar akių (išskyrus tinklainę) spalva ir maždaug 15-30 % klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų, gydytų retigabinu, kuriems buvo atliktas oftalmologinis tyrimas, buvo pakitusi akių tinklainės spalva. Be to, remiantis ir klinikinių tyrimų duomenimis, ir spontaniniais pranešimais, buvo nustatyta viteliforminės geltonosios dėmės distrofijos atvejų.

Duomenys apie senyvus pacientus rodo, kad jiems yra didesnė kai kurių centrinės nervų sistemos reiškinių, įskaitant somnolencijos, amnezijos, nenormalios koordinacijos, galvos sukimosi, drebulio, pusiausvyros sutrikimo, atminties sutrikimo ir eisenos sutrikimo pasireiškimo tikimybė.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

### Simptomai ir požymiai

Patirtis apie retigabino perdozavimą yra ribota.

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie didesnės kaip 2 500 mg retigabino paros dozės perdozavimą. Kartu su nepageidaujamomis reakcijomis, kurios pasireiškia vartojant gydomasias

vaistinio preparato dozės, retigabino perdozavimo atveju pasireiškė šie simptomai: susijaudinimas, agresyvus elgesys ir dirglumas. Apie pasekmes nepranešta.

Tyrimo su savanoriais duomenimis, dviem tiriamiesiems per 3 valandas po vienkartinės 900 mg retigabino dozės pavartojimo pasireiškė širdies aritmija (širdies sustojimas / asistolija arba skilvelinė tachikardija). Aritmijos išnyko savaime ir abu tiriamieji pasveiko be pasekmių.

### Gydymas ir priežiūra

Vaistinio preparato perdozavimo atveju rekomenduojama pacientui taikyti reikiamą palaikomąjį gydymą pagal indikacijas, įskaitant elektrokardiogramos (EKG) registravimą. Kitos priemonės turi būti taikomos pagal nacionalinio apsinuodijimų centro rekomendacijas, jeigu yra.

Nustatyta, kad hemodializė sumažina retigabino ir NAMR koncentracijas plazmoje maždaug 50 %.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antiepilepsiniai vaistiniai preparatai, kiti antiepilepsiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – N03AX21.

#### Veikimo mechanizmas

Kalio kanalai yra vieni iš nervinių ląstelių nuo įtampos priklausomų jonų kanalų ir turi didelę įtaką neuronų aktyvumui. Tyrimai *in vitro* rodo, kad retigabinas pirmiausiai veikia atverdamas neuronų kalio kanalus (KCNQ2 [Kv7.2] ir KCNQ3 [Kv7.3]). Tai stabilizuoja membranos ramybės potencialą ir kontroliuoja mažesnę už slenkstinį neuronų elektinį jaudrumą, tokiu būdu nesužadinamas epilepsiforminis veikimo potencialas. Su KCNQ kanalų mutacijomis yra susiję keletas žmogaus paveldimų sutrikimų, įskaitant epilepsiją (KCNQ2 ir 3). Retigabino poveikio kalio kanalams mechanizmas gerai aprašytas, vis dėlto koks tikslus retigabino antiepilepsinio veikimo mechanizmas, dar reikia išsiaiškinti.

Taikant įvairius traukulių modelius, retigabinas didina traukulių, kuriuos sukėlė didžiausias elektros iškrūvis, pentilenetetrazolas, pikretoksinas ir N-metil-D-aspartatas (NMDA), slenkstį. Be to, retigabinas pasižymėjo slopinamosiomis savybėmis įvairiuose kartotinių traukulių sužadinimo modeliuose (angl. *kindling*), pavyzdžiui, visiškos kartotinių traukulių būklės metu ir kai kuriais atvejais kartotinių traukulių sužadinimo proceso metu. Be to, retigabinas veiksmingai saugojo nuo epilepsinės būklės priepuolių graužikus, kuriems epileptogeninė pažaida buvo sukurta kobaltu, ir slopino toninius tiesiamųjų raumenų traukulius pelėms, kurios turėjo genetinį polinkį. Vis dėlto poveikio šiems modeliams reikšmė žmonių epilepsijos atveju nežinoma.

#### Farmakodinaminis poveikis

Retigabinas pailgino tiopentalio natrio druskos sukulto miego trukmę maždaug nuo 4 min. iki 53 min., o propofolio sukulto miego trukmę maždaug nuo 8 min. iki 12 min. Poveikio halotano arba metoheksitalio natrio druskos sukulto miego trukmei nenustatyta. Retigabinas gali pailginti kai kurių anestetikų (pvz., tiopentalio natrio druskos) sukeltą anesteziją.

#### Židinių priepuolių pagalbinio gydymo retigabinu klinikinis veiksmingumas

Vykdyti trys daugiacentriai, atsitiktinių imčių dvigubai aklu būdu buvo atlikti placebo kontroliuojamieji klinikiniai tyrimai židinių priepuolių su antrine generalizacija arba be jos pagalbinio gydymo retigabinu veiksmingumui įvertinti, kuriuose iš viso dalyvavo 1 239 suaugę pacientai. Visi į tyrimą įtraukti pacientai buvo patyrę priepuolių, kurių tinkamai nesukontroliavo nuo 1 iki 3 kartu vartojami antiepilepsiniai vaistiniai preparatai, ir daugiau kaip 75 % visų pacientų vartojo

kartu 2 ar daugiau antiepilepsinių vaistinių preparatų. Visuose tyrimuose dalyvavę pacientai epilepsija sirgo vidutiniškai 22 metus, o priepuolių dažnio prieš pradedant tyrimą mediana buvo nuo 8 iki 12 priepuolių per 28 paras. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir vartojo arba placebo, arba 600 mg, 900 mg ar 1 200 mg retigabino per parą (žr. 1 lentelę). Pradinio 8 savaičių laikotarpio metu pacientams turėjo būti 4 ar daugiau židininiai priepuoliai per 28 paras. Laikotarpis be priepuolių negalėjo būti 21 para ar ilgesnis. Palaikomosios fazės trukmė buvo 8 arba 12 savaičių.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo:

- židininį priepuolių bendrojo dažnio procentinis pokytis per 28 paras nuo pradinio iki nustatyto dvigubai aklos fazės metu (dozės didinimo laikotarpis ir palaikomoji fazė kartu) visų trijų tyrimų duomenimis;
- tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas (apibūdinamas pacientų, kuriems per 28 paras nustatytas židininį priepuolių bendrojo dažnio sumažėjimas  $\geq 50\%$ ), proporcija nuo pradinio iki nustatyto palaikomosios fazės metu (tik 301 ir 302 tyrimai).

Suaugusiųjų, kuriems pasireiškė židininiai priepuoliai, pagalbinis gydymas retigabinu trijų klinikinių tyrimų metu buvo veiksmingas (žr. 1 lentelę). 600 mg (vieno tyrimo duomenimis), 900 mg (dviejų tyrimų duomenimis) ir 1 200 mg (dviejų tyrimų duomenimis) retigabino paros dozės buvo statistiškai reikšmingai pranašesnės už placebo.

Pagal tyrimų planą nebuvo numatyta įvertinti specifinius antiepilepsinių vaistinių preparatų derinius. Taigi kartu su kitais antiepilepsiniais vaistiniais preparatais, kurie pagrindiniam gydymui klinikinių tyrimų metu buvo vartojami rečiau, įskaitant levetiracetamą, vartojamo retigabino veiksmingumas ir saugumas dar galutinai neįrodyti.

*1 lentelė. Židininį priepuolių dažnio ir pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, dažnio procentinio pokyčio per 28 paras suvestinė*

| Tyrimas<br>(n = dvigubai aklos fazės populiacija<br>n = palaikomosios fazės populiacija) | Placebas | Retigabinas        |                    |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------|--------------------|----------------------|
|                                                                                          |          | 600 mg<br>per parą | 900 mg<br>per parą | 1 200 mg<br>per para |
| 205 tyrimas (n = 396, n = 303)                                                           |          |                    |                    |                      |
| Bendras židininį priepuolių dažnio (mediana) % pokytis                                   | -13 %    | -23 %              | -29 %*             | -35 %*               |
| Tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, proporcija (antrinė vertinamoji baigtis)          | 26 %     | 28 %               | 41 %               | 41 %*                |
| 301 tyrimas (n = 305, n = 256)                                                           |          |                    |                    |                      |
| Bendras židininį priepuolių dažnio (mediana) % pokytis                                   | -18 %    | ~                  | ~                  | -44 %*               |
| Tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, proporcija                                        | 23 %     | ~                  | ~                  | 56 %*                |
| 302 tyrimas (n = 538, n = 471)                                                           |          |                    |                    |                      |
| Bendras židininį priepuolių dažnio (mediana) % pokytis                                   | -16 %    | -28 %*             | -40 %*             | ~                    |
| Tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, proporcija                                        | 19 %     | 39 %*              | 47 %*              | ~                    |

\* Statistiškai reikšmingas,  $p \leq 0,05$ .

~ Dozė netirta.

Pratęsus tris placebo kontroliuojamuosius tyrimus atviru būdu, veiksmingumas išliko per tiriamąjį ne trumpesnę kaip 12 mėnesių laikotarpį (dalyvavo 365 pacientai).

## Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti Trobalt tyrimų su vaikų populiacijos pacientais nuo 0 iki 2 metų, sergančiais *Lennox Gastaut* sindromu, duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Europos vaistų agentūra atidėjo įsipareigojimą pateikti Trobalt tyrimų su vaikų populiacijos pacientų nuo 2 iki 18 metų, sergančių *Lennox Gastaut* sindromu, bei su vaikų populiacijos pacientų nuo 0 iki 18 metų, kuriems iš pradžių pasireiškia židininiai priepuoliai, pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Vartojant ir vienkartinės, ir kartotinės vaistinio preparato dozės per burną, retigabinas greitai absorbuojamas,  $t_{max}$  rodiklio mediana paprastai yra 0,5-2 valandos. Absoliutus biologinis prieinamumas vartojant retigabiną per burną, palyginti su dozės vartojimu į veną, yra maždaug 60 %.

Retigabiną vartojant su labai riebiu maistu, bendra retigabino absorbcijos apimtis nepakito, bet maistas mažino  $C_{max}$  kintamumą (23 %) tarp tiriamųjų, palyginti su kintamumu nevalgius (41 %), ir padidino  $C_{max}$  (38 %). Manoma, kad esant normalioms klinikinėms aplinkybėms, maisto įtaka  $C_{max}$  neturėtų būti kliniškai reikšminga. Todėl Trobalt galima vartoti valgant arba nevalgius.

### Pasiskirstymas

Esant 0,1-2 µg/ml koncentracijoms, maždaug 80 % retigabino būna prisijungusio prie plazmos baltymų. Retigabino pasiskirstymo tūris po dozės pavartojimo į veną pusiausvyros apykaitos sąlygomis yra 2-3 l/kg.

### Biotransformacija

Žmogaus organizme didelė dalis retigabino yra metabolizuojama. Didelė dalis retigabino dozės verčiama į neveiklius N-gliukuronidus. Be to, retigabinas metabolizuojamas į N-acetilmetabolitą (NAMR), kuris vėliau gliukuronizuojamas. Gyvūnų traukulių modeliuose NAMR sukėlė antiepilepsinį poveikį, bet silpnesnį už retigabino.

Retigabino oksidacinio metabolizmo ar NAMR metabolizmo veikiant citochromo P450 izofermentams kepenyse požymių nėra. Todėl vartojant kartu su citochromo P450 izofermentų inhibitoriais arba su šiais fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais, poveikio retigabino arba NAMR farmakokinetikai nesitikima.

Tyrimai *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad retigabinas silpnai slopina arba neslopina svarbiausių citochromo P450 izofermentų (įskaitant CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ir CYP3A4/5). Be to, retigabinas ir NAMR nesužadina CYP1A2 ar CYP3A4/5 žmogaus pagrindiniuose hepatocituose. Todėl nesitikima, kad retigabinas veiktų svarbiausių citochromo P450 izofermentų substratų farmakokinetiką dėl slopinimo arba sužadinimo mechanizmo.

### Eliminacija

Retigabino eliminacija susideda iš metabolizmo kepenyse ir ekskrecijos per inkstus būdų. Iš viso maždaug 84 % dozės pašalinama su šlapimu metabolitų, įskaitant N-acetilmetabolitą (18 %), pirminės veikliosios medžiagos N-gliukuronidus ir N-acetilmetabolitą (24 %), arba pirminės veikliosios medžiagos (36 %) pavidalu. Tik 14 % retigabino šalinama su išmatomis. Retigabino pusinės

eliminacijos iš plazmos periodas trunka maždaug 6-10 valandų. Bendras į veną sušvirkštos retigabino dozės klirensas iš plazmos paprastai yra 0,4-0,6 l/val./kg.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Retigabino farmakokinetika sveikų savanorių, vartojusių vienkartinės nuo 25 mg iki 600 mg retigabino dozės, ir epilepsija sergančių pacientų, vartojusių iki 1200 mg retigabino dozės, organizme iš esmės buvo tiesinė, o vartojant kartotines dozes, vaistinis preparatas organizme nesikaupė, kaip ir buvo tikėtasi.

### Ypatingos populiacijos

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, savanorių, sergančių nesunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.), organizme retigabino AUC padidėjo maždaug 30 %, o savanorių, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), 100 %, palyginti su sveikų savanorių rodikliais. Trobalt dozę rekomenduojama keisti pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, bet pacientams, kurie serga nesunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, Trobalt dozės keisti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Vienkartinės dozės tyrimo su sveikais savanoriais ir tiriamaisiais, sergančiais galutinės stadijos inkstų liga, duomenimis, retigabino plotas po kreive (AUC) tiriamųjų, sergančių galutinės stadijos inkstų liga, organizme padidėjo maždaug 100 %, palyginti su sveikais savanoriais.

Kito vienkartinės dozės tyrimo su galutinės stadijos inkstų liga sergančiais tiriamaisiais (n = 8), kuriems nuolat buvo atliekamos hemodializės, duomenimis, dializės pradėjimas praėjus maždaug 4 valandoms po vienkartinės retigabino dozės (100 mg) pavartojimo lėmė prieš dializę išmatuotos retigabino koncentracijos plazmoje sumažėjimą dializės pabaigoje vidutiniškai 52 %. Koncentracijos plazmoje procentinis sumažėjimas dializės metu kito nuo 34 % iki 60 %, išskyrus vieną tiriamąjį, kurio sumažėjimas buvo 17 %.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, savanorių, sergančių nesunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (5-6 balai pagal *Child-Pugh*), organizme retigabino AUC kliniškai reikšmingai nepakito. Retigabino AUC padidėjo maždaug 50 % savanorių, sergančių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (7-9 balai pagal *Child-Pugh*), ir maždaug 100 % savanorių, sergančių sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (> 9 balų pagal *Child-Pugh*) organizme, palyginti su sveikų savanorių duomenimis. Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, Trobalt dozę rekomenduojama keisti (žr. 4.2 skyrių).

#### *Kūno masė*

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, retigabino klirensas didėja didėjant kūno paviršiaus plotui. Vis dėlto manoma, kad toks padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas ir, kadangi retigabino dozė didinama atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką ir toleravimą, tai atsižvelgiant į kūno masę, dozės keisti nereikia.

#### *Senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, iš sveikų senyvų (66-82 metų) savanorių organizmo retigabinas buvo eliminuojamas lėčiau, palyginti su jaunesnių suaugusių savanorių duomenimis, dėl to padidėjo AUC (maždaug 40-50 %) ir pailgėjo galutinės pusinės eliminacijos periodas (30 %) (žr. 4.2 skyrių).

#### *Lytis*

Vienkartinės dozės tyrimo duomenys parodė, kad jaunų suaugusių savanorių moterų organizme retigabino  $C_{max}$  yra maždaug 65 % didesnė nei vyrų, o senyvų (66-82 metų) savanorių moterų organizme retigabino  $C_{max}$  yra maždaug 75 % didesnė, palyginti su vyrų. Perskaičiavus  $C_{max}$  pagal

kūno masę, jaunų moterų rodmenys buvo maždaug 30 % didesni nei vyrų, o senyvų moterų 40 % didesni, palyginti su vyrais. Vis dėlto klirenso perskaičiavus pagal kūno masę, reikšmingų skirtumų tarp lyčių nebuvo ir, kadangi retigabino dozė didinama atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką ir toleravimą, tai atsižvelgiant į lytį, dozės keisti nereikia.

#### *Rasė*

Vėlesnė kelių su sveikais savanoriais atliktų klinikinių tyrimų duomenų analizė parodė retigabino klirenso iš sveikų juodaodžių savanorių organizmo sumažėjimą 20 %, palyginti su sveikų baltaodžių savanorių duomenimis. Vis dėlto manoma, kad toks poveikis yra kliniškai nereikšmingas, todėl Trobalt dozės keisti nerekomenduojama.

#### *Vaikų populiacija*

Retigabino farmakokinetika jaunesnių kaip 12 metų vaikų organizme netirta.

Atviras kartotinių dozių farmakokinetikos, saugumo ir toleravimo tyrimas, kuriame dalyvavo penki tiriamieji nuo 12 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus, kuriems iš pradžių pasireiškia židininiai (daliniai) priepuoliai, parodė, kad retigabino farmakokinetinės savybės paauglių organizme yra panašios, kaip ir retigabino farmakokinetinės savybės suaugusių žmonių organizme. Vis dėlto retigabino veiksmingumas ir saugumas paaugliams nebuvo nustatyti.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Didžiausias dozes kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu riboja pernelyg stiprus farmakologinis retigabino poveikis (įskaitant ataksiją, hipokineziją ir tremorą), koncentracijos, kurios nesukėlė poveikio, tyrimų su gyvūnais metu paprastai buvo mažesnės nei pasiekiamos rekomenduojamas gydomasias dozes vartojančio žmogaus organizme.

Tyrimų su šunimis metu pastebėtas tulžies pūslės išsiplėtimas, bet cholestazės ar kitokių tulžies pūslės funkcijos sutrikimo požymių nebuvo, o išskiriamos tulžies tūris nepakito. Dėl tulžies pūslės išsiplėtimo šunims pasireiškė židininis kepenų suspaudimas. Žmonėms tulžies pūslės funkcijos sutrikimo požymių nenustatyta.

Genotoksiškumo ar galimo kancerogeninio ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

Retigabinas neveikė vaisingumo ar bendros reprodukcinės elgsenos.

Retigabinas ir (arba) jo metabolitai prasiskverbė per žiurkių placentą, audiniuose atsirado koncentracijos, kurios patelės ir vaisiaus organizme buvo panašios.

Retigabiną vartojant vaikingiems gyvūnams organogenezės laikotarpiu, teratogeninio poveikio požymių nepastebėta. Perinatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimų su žiurkėmis duomenimis, vaikingumo laikotarpiu vartotas retigabinas buvo susijęs su perinatalinio mirtingumo padidėjimu. Be to, vėlavo atsako į klausos dirgiklius vystymasis. Šie reiškiniai pasireiškė, esant mažesnei už klinikinę ekspoziciją vartojant rekomenduojamas dozes, ir buvo susiję su toksiniu poveikiu patelei (įskaitant ataksiją, hipokineziją, tremorą ir kūno svorio prieaugio sumažėjimą). Dėl toksinio poveikio patelei nebuvo galima skirti didesnių dozių vaikingoms patelėms ir nustatyti saugumo ribas gydant žmogų.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės branduolys

Kroskarmeliozės natrio druska  
Hipromeliozė  
Magnio stearatas  
Mikrokristalinė celiuliozė

#### Plėvelė

400 mg tabletės  
Polivinilo alkoholis  
Titano dioksidas (E171)  
Talkas (E553b)  
Indigokarminas (E132)  
Karminas (E120)  
Lecitinas (sojų)  
Ksantano lipai

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

400 mg tabletės  
Nepermatomos PVC-PVDC-aliuminio folijos lizdinės plokštelės. Pakuotėje yra 84 plėvelė dengtos tabletės. Sudėtinėje pakuotėje yra 168 (2 x 84) plėvelė dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2011 m. kovo mėn. 28 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2016 m. sausio mėn. 14 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

## II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJU IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė) ir visuose vėlesniuose atnaujinimuose, kurie skelbiami Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

### **• Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš įdiegiant vaistinį preparatą ir po keitimų svarbiausiose edukacinės medžiagos dalyse kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi suderinti galutinę mokomąją medžiagą su nacionaline kompetentinga institucija.

Registruotojas turi garantuoti, kad įdiegus vaistinį preparatą į rinką ir po įdiegimo į rinką neurologai, oftalmologai ir kiti sveikatos priežiūros specialistai (atsižvelgiant į nacionalinius reikalavimus) būtų aprūpinami gydytojo informacijos paketais, kuriame yra šie elementai:

- preparato charakteristikų santrauka;
- vaistinio preparato skyrimo žinynas gydytojams. Jeigu reikia, kaip mokomosios medžiagos dalis, turi būti pateikiamas motyvacinis laiškas, kuriame pabrėžiami pagrindiniai pokyčiai. Žinyne gydytojams turi būti ši pagrindinė informacija:
  - kad būtina informuoti pacientus apie tai, kad TROBALT gali sukelti arba sustiprinti šlapimo susilaikymo / negalėjimo pradėti šlapintis arba išlaikyti šlapimo srovę simptomus;

- kad būtina informuoti pacientus apie nepageidaujamus reiškinius, susijusius su QT intervalo pailgėjimu;
- apie atsargumo priemones vartojant TROBALT pacientams, kurie serga širdies liga arba kartu vartoja vaistinių preparatų, kurie sukelia QT intervalo pailgėjimą;
- kad būtina informuoti pacientus apie tai, kad TROBALT gali sukelti sumišimą, haliucinacijas ir psichozinius sutrikimus ir būtinybę laikytis dozės didinimo nurodymų taip sumažinant riziką;
- kad būtina informuoti pacientus apie tai, kad TROBALT gali sukelti akių audinių, įskaitant tinklainę, o taip pat odos, lūpų ir (arba) nagų pigmentacijos pokyčius ir aiškios formos geltonosios dėmės nenormalumą su viteliforminės geltonosios dėmės distrofijos požymiais;
- kad būtinas išsamus oftalmologinis ištyrimas, įskaitant regėjimo aštrumo tyrimą, ištyrimą plyšine lempa, akies dugno fotografavimą per išplėstus vyzdžius ir geltonosios dėmės optinę koherentinę tomografiją (OKT) gydymo pradžioje ir vėliau ne rečiau kaip kas 6 mėnesius gydymo metu. Diagnozavus tinklainės pigmentacijos pokyčius, viteliforminę geltonosios dėmės distrofiją arba regėjimo pokyčius, gydymą TROBALT testi galima tik atidžiai dar kartą įvertinus naudos ir rizikos santykį. Jeigu gydymas tęsiamas, pacientą reikia dar atidžiau stebėti.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

### **III PRIEDAS**

#### **ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

#### **A. ŽENKLINIMAS**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 50 mg plėvele dengtos tabletės  
Retigabinas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg retigabino

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

21 plėvele dengta tabletė  
84 plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

trobalt 50 mg

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 50 mg plėvele dengtos tabletės  
Retigabinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Glaxo Group Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 100 mg plėvele dengtos tabletės  
Retigabinas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg retigabino

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

21 plėvele dengta tabletė  
84 plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

trobalt 100 mg

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 100 mg plėvele dengtos tabletės  
Retigabinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Glaxo Group Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 200 mg plėvele dengtos tabletės  
Retigabinas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg retigabino

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

84 plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS NUMERIS**

EU/1/11/681/007

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

trobalt 200 mg

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 200 mg plėvele dengtos tabletės  
Retigabinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Glaxo Group Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 300 mg plėvele dengtos tabletės  
Retigabinas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg retigabino

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

84 plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS NUMERIS**

EU/1/11/681/009

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

trobalt 300 mg

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 300 mg plėvele dengtos tabletės  
Retigabinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Glaxo Group Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 400 mg plėvele dengtos tabletės  
Retigabinas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 400 mg retigabino

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

84 plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS NUMERIS**

EU/1/11/681/011

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

trobalt 400 mg

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 400 mg plėvele dengtos tabletės  
Retigabinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Glaxo Group Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ ETIKETĖ (SU MĖLYNU LANGELIU – TIK SUDĖTINEI PAKUOTEI)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 200 mg plėvele dengtos tabletės  
Retigabinas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg retigabino

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė: 168 (2 pakuotės po 84) plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS****9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Glaxo Group Limited  
980 Great West Road

Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Jungtinė Karalystė

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>12. REGISTRACIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------------|

EU/1/11/681/008

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. SERIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA</b> |
|----------------------------------------|

Receptinis vaistinis preparatas.

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA</b> |
|----------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU</b> |
|--------------------------------------|

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ ETIKETĖ (SU MĖLYNU LANGELIU – TIK SUDĖTINEI PAKUOTEI)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 300 mg plėvele dengtos tabletės  
Retigabinas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg retigabino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė: 168 (2 pakuotės po 84 ) plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS****9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Glaxo Group Limited  
980 Great West Road,

Brentford,  
Middlesex,  
TW8 9GS  
Jungtinė Karalystė

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>12. REGISTRACIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------------|

EU/1/11/681/010

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. SERIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA</b> |
|----------------------------------------|

Receptinis vaistinis preparatas.

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA</b> |
|----------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU</b> |
|--------------------------------------|

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ ETIKETĖ (SU MĖLYNU LANGELIU – TIK SUDĖTINEI PAKUOTEI)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 400 mg plėvele dengtos tabletės  
Retigabinas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 400 mg retigabino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė: 168 (2 pakuotės po 84 ) plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS****9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Glaxo Group Limited  
980 Great West Road,

Brentford,  
Middlesex,  
TW8 9GS  
Jungtinė Karalystė

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>12. REGISTRACIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------------|

EU/1/11/681/012

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. SERIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA</b> |
|----------------------------------------|

Receptinis vaistinis preparatas.

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA</b> |
|----------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU</b> |
|--------------------------------------|

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (BE MĖLYNO LANGELIO – TIK SUDĖTINEI PAKUOTEI)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 200 mg plėvele dengtos tabletės  
Retigabinas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg retigabino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

84 plėvele dengtos tabletės  
Sudėtinės pakuotės dalių atskirai parduoti negalima.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS NUMERIS**

EU/1/11/681/008

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

trobalt 200 mg

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (BE MĖLYNO LANGELIO – TIK SUDĖTINEI PAKUOTEI)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 300 mg plėvele dengtos tabletės  
retigabinas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg retigabino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

84 plėvele dengtos tabletės  
Sudėtinės pakuotės dalių atskirai parduoti negalima.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS NUMERIS**

EU/1/11/681/010

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

trobalt 300 mg

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (BE MĖLYNO LANGELIO – TIK SUDĖTINEI PAKUOTEI)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trobalt 400 mg plėvele dengtos tabletės  
Retigabinas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 400 mg retigabino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

84 plėvele dengtos tabletės  
Sudėtinės pakuotės dalių atskirai parduoti negalima.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS NUMERIS**

EU/1/11/681/012

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

trobalt 400 mg

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**B. PAKUOTĒS LAPELIS**

Nebereģistrētas vaistinis preparatas

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

**Trobalt 50 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Trobalt 100 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Trobalt 200 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Trobalt 300 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Trobalt 400 mg plėvele dengtos tabletės**  
Retigabinas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Trobalt ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Trobalt
3. Kaip vartoti Trobalt
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Trobalt
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Trobalt ir kam jis vartojamas

Trobalt sudėtyje yra veikliosios medžiagos retigabino. Trobalt yra vienas iš vaistų, vadinamų *antiepilepsiniais vaistais*. Šis vaistas apsaugo nuo pernelyg didelio smegenų aktyvumo, dėl kurio pasireiškia epilepsijos priepuoliai (dar vadinami traukuliais).

Trobalt vartojamas priepuoliams, kurie apima dalį galvos smegenų (židininiai priepuoliai) ir gali išplisti arba neišplisti didesnėje galvos smegenų dalyje (antrinė generalizacija), gydyti. Šis vaistas vartojamas kartu su kitais antiepilepsiniais vaistais gydant suaugusiuosius, kurie ir toliau patiria priepuolius ir kuriems kitų antiepilepsinių vaistų deriniai yra neveiksmingi.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Trobalt

##### Trobalt vartoti negalima

- jeigu yra alergija retigabinui arba bet kuriai pagalbinei Trobalt medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su savo gydytoju prieš pradėdami vartoti Trobalt:

- jeigu esate 65 metų arba vyresni;
- jeigu sergate inkstų ar kepenų liga.  
Jeigu yra tokių aplinkybių, pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar reikia sumažinti vaisto dozę.

##### Stebėkite, ar neatsiranda sunkių simptomų

Trobalt gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, įskaitant negalėjimą pasišlapinti (*šlapimo susilaikymą*) ir psichinės sveikatos sutrikimus. Turite stebėti, ar vartojant Trobalt, neatsiranda tam tikrų simptomų,

kad būtų galima sumažinti bet kurių sutrikimų riziką. Žr. 4 skyriuje skyrelį „Stebėkite, ar neatsiranda sunkių simptomų“.

Odos, nagų, lūpų ir akių spalvos pokyčiai ir akių sutrikimai, kurie pasireiškia dėl tinklainės centrinės dalies pokyčių (geltonosios dėmės distrofijos)

Buvo pranešta, kad keletą metų Trobalt gydytiems žmonėms pakito akies dalių, įskaitant tinklainę (akies dugną) spalva (žr. 4 skyrių). Buvo pranešta, kad Trobalt vartojantiems žmonėms atsirado pokyčių tinklainės centrinėje dalyje (žr. 4 skyrių).

Jūsų gydytojas gali rekomenduoti, kad išsirtumėte akis prieš pradeddami gydymą. Vartojant Trobalt, akių tyrimus reikia kartoti ne rečiau kaip kas šešis mėnesius. Jeigu bus pastebėta kokių nors sutrikimų, gydymas bus nutrauktas, išskyrus atvejus, kai nebus kito tinkamo gydymo. Jeigu gydymas Trobalt bus tęsiamas, gydytojas Jus stebės dar atidžiau.

Jeigu gydymo Trobalt metu pastebėtumėte kokių nors regėjimo pokyčių, pasakykite savo gydytojui.

Buvo pranešta, kad keletą metų Trobalt gydytiems žmonėms atsirado odos, lūpų ar nagų spalvos pokyčių (žr. 4 skyrių). Toks poveikis kartais pasireiškia kartu su akies dalių spalvos pokyčiais. Jeigu vartodami šį vaistą pastebėtumėte kokių nors pokyčių, pasakykite savo gydytojui. Jūsų gydytojas aptars su Jumis, ar reikia tęsti gydymą Trobalt.

Širdies būklės

Trobalt gali veikti širdies plakimą. Tokio poveikio tikimybė yra didesnė:

- jeigu vartojate kitų vaistų;
- jeigu sergate širdies liga;
- jeigu yra sumažėjusi kalio (*hipokalemija*) arba magnio (*hipomagnemija*) koncentracija kraujyje;
- jeigu esate 65 metų arba vyresni.

Jeigu yra tokių aplinkybių arba pastebėjote kokių nors neįprastų širdies plakimo pokyčių (pvz., širdis plaka per dažnai arba per retai), pasakykite gydytojui. Vartojant Trobalt, gali prireikti papildomų apžiūrų (įskaitant elektrokardiogramą (EKG), kurią rašant registruojamas elektrinis širdies aktyvumas).

Mintys apie savęs žalojimą arba savižudybę

Nedaugelis žmonių, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistais, tokiais kaip Trobalt, turėjo minčių apie savęs žalojimą arba savižudybę. Jeigu bet kuriuo metu turite tokių minčių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Jeigu reikia ištirti kraują arba šlapimą

Trobalt gali veikti kai kurių tyrimų rodmenis. Jeigu reikia ištirti Jūsų kraują arba šlapimą: pasakykite tyrimą atlikti nurodžiusiam asmeniui, kad vartojate Trobalt.

**Vaikams ir paaugliams**

Trobalt nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Vaisto saugumas ir veiksmingumas šios amžiaus grupės pacientams dar neištirti.

**Kiti vaistai ir Trobalt**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote, arba ketinate vartoti kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Trobalt gali veikti kai kuriuos anestetikus (pavyzdžiui, tiopentalio natrio druską). Jeigu Jums bus atliekama operacija taikant bendrąją anesteziją:

kiek galima anksčiau pasakykite gydytojui, kad vartojate Trobalt.

### **Trobalt vartojimas kartu su alkoholiu**

Gydymo Trobalt metu geriant alkoholio, gali pasireikšti miglotas matymas. Būkite labai atsargūs, kol sužinosite, kaip kartu su alkoholiu vartojamas Trobalt veikia Jus.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Duomenų apie Trobalt vartojimo nėštumo metu saugumą nėra. Todėl Trobalt nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Gydymo Trobalt metu turite naudoti patikimą kontracepcijos metodą, kad nepastotumėte.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju. Nenutraukite gydymo prieš tai nepasitarę su savo gydytoju. Gydytojas įvertins Trobalt vartojimo nėštumo metu naudos Jums ir rizikos Jūsų vaisiui santykį.

Ar Trobalt sudėtyje esanti veiklioji medžiaga gali prasiskverbti į motinos pieną, nežinoma. Pasitarkite su savo gydytoju, ar galima žindyti vartojant Trobalt. Jūsų gydytojas įvertins Trobalt vartojimo žindymo laikotarpiu naudos Jums ir rizikos Jūsų vaisiui santykį.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Trobalt gali sukelti galvos svaigimą arba mieguistumą, dvejinimąsi akyse ir miglotą matymą. Vairuoti ir mechanizmų valdyti negalima, kol nežinote, kaip Trobalt veikia Jus.

Turite pasitarti su gydytoju apie tai, kokią įtaką Jūsų epilepsija daro vairavimui ir mechanizmų valdymui.

## **3. Kaip vartoti Trobalt**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kokią Trobalt dozę vartoti**

Didžiausia pradinė Trobalt dozė yra po 100 mg tris kartus per parą (iš viso 300 mg per parą). Gydytojas gali dozę per keletą savaičių palaipsniui padidinti iki tokios, kuri geriau kontroliuotų priepuolius ir kiek įmanoma mažiau sukeltų šalutinio poveikio. Didžiausia dozė yra po 400 mg tris kartus per parą (iš viso 1200 mg per parą). Jeigu esate vyresni kaip 65 metų, paprastai bus skiriama vartoti mažesnė pradinė dozė ir Jūsų gydytojas gali neskirti didesnės kaip 900 mg paros dozės.

Jeigu sergate inkstų ar kepenų liga, gydytojas gali skirti vartoti mažesnę Trobalt dozę.

Negalima gerti daugiau Trobalt tablečių nei rekomendavo gydytojas. Gali praeiti keletas savaičių, kol bus nustatyta Jums tinkama Trobalt dozė.

### **Kaip vartoti**

Trobalt skirtas vartoti per burną. Nurykite visą tabletę. Tablečių negalima kramtyti, smulkinti ar dalyti. Trobalt galima vartoti valgant arba nevalgius.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Trobalt dozę?**

Jeigu išgėrėte per daug Trobalt tablečių, yra didesnė tikimybė, kad pasireikš šalutinis poveikis arba bet kuris iš šių simptomų:

- susijaudinimas, agresyvumas arba dirglumas;
- poveikis širdies ritmui.

Jeigu išgėrėte daugiau nei paskirta Trobalt, susisiekite su savo gydytoju arba vaistininku. Jeigu įmanoma, parodykite jam vaisto pakuotę.

### **Pamiršus pavartoti Trobalt**

Jeigu praleidote dozę, paprasčiausiai išgerkite vieną dozę iš karto prisiminę. Kitą dozę galima gerti ne anksčiau kaip praėjus 3 valandoms po ankstesnės dozės.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu abejojate, kaip elgtis, klauskite gydytojo arba vaistininko.

### **Nustojus vartoti Trobalt**

Vartokite Trobalt tol, kol rekomenduoja gydytojas. Nenutraukite gydymo, išskyrus atvejus, kai tai padaryti nurodo gydytojas.

Jeigu staiga nutraukėte Trobalt vartojimą, priepuoliai gali atsinaujinti arba pasunkėti. Nemažinkite dozės, išskyrus atvejus, kai tai padaryti nurodo gydytojas. Nutraukiant gydymą Trobalt, svarbu dozę sumažinti palaipsniui, ne greičiau kaip per 3 savaites.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Trobalt, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Stebėkite, ar neatsiranda sunkių simptomų**

**Akies dalių, įskaitant tinklainę, esančią akies dugne, spalvos pokyčiai.** Toks poveikis gali pasireikšti labai dažnai žmonėms, kurie vartoja Trobalt keletą metų.

**Akies sutrikimai, kuriuos sukelia tinklainės centrinėje dalyje atsiradę pokyčiai (geltonosios dėmės distrofija).** Toks poveikis gali dažnai pasireikšti Trobalt vartojantiems žmonėms. Galite pastebėti, kad silpsta Jūsų centrinis matymas ir atsirado skaitymo ar veidų atpažinimo problemų. Iš pradžių šie pokyčiai gali nepaveikti Jūsų regėjimo, bet laikui bėgant, sutrikimas gali sunkėti.

Kai kuriais atvejais pigmentacijos pokyčiai akyse gali pagerėti nutraukus gydymą Trobalt.

Jūsų gydytojas turės rekomenduoti Jums išsitiirti akis prieš pradedant gydymą. Akių tyrimus vartojant Trobalt reikia kartoti ne rečiau kaip kas šešis mėnesius. Jeigu bus pastebėti kokie nors nenormalūs reiškiniai, gydymas bus nutrauktas, išskyrus atvejus, kai nėra kitų gydymo galimybių. Jeigu gydymas Trobalt bus tęsiamas, Jūsų gydytojas Jus atidžiau stebės.

**Melsvai pilkos spalvos odos, lūpų ar nagų spalvos pokyčiai.** Toks poveikis žmonėms, kurie vartoja Trobalt keletą metų, pasireiškia labai dažnai. Spalvos pokyčiai kartais pasireiškia kartu su akies dalių spalvos pokyčiais. Jūsų gydytojas aptars su Jumis, ar gydymą Trobalt reikia tęsti.

### **Šlapinimosi sutrikimai**

Jie dažnai pasireiškia žmonėms, vartojantiems Trobalt, ir gali visiškai nepavykti pasišlapinti. Didesnė tokio poveikio tikimybė yra per pirmus kelis gydymo Trobalt mėnesius. Simptomai yra šie:

- skausmas šlapinantis (*dizurija*);
- negalėjimas pradėti šlapintis ir išlaikyti šlapimo srovę;
- negalėjimas pasišlapinti (*šlapimo susilaikymas*).

Jeigu pasireiškė kuris nors iš šių simptomų, apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui.

### **Psichinės sveikatos sutrikimai**

Jie dažnai pasireiškia žmonėms, vartojantiems Trobalt, ir jų tikimybė yra didesnė per pirmus kelis gydymo mėnesius. Simptomai yra šie:

- sumišimas;
- psichoziniai sutrikimai (sunkūs psichinės sveikatos sutrikimai);
- haliucinacijos (girdimi arba matomi reiškiniai, kurių nėra).

Jeigu pasireiškė kuris nors iš šių simptomų, apie tai kiek galima greičiau pasakykite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti, kad Trobalt Jums netinka.

### **Labai dažnas šalutinis poveikis**

Gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių:

- galvos svaigimas;
- mieguistumas;
- energijos stoka.

### **Dažnas šalutinis poveikis**

Gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių:

- kraujas šlapime, nenormali šlapimo spalva;
- dezorientacijos jautimas, nerimas;
- atminties sutrikimai (*amnezija*);
- skaitymo, rašymo ar savo minčių išsakymo sutrikimas arba negalėjimas suprasti žodžių;
- dėmesio sutrikimas;
- koordinacijos nebuvimas, sukimosi pojūtis (*galvos sukimasis*), pusiausvyros sutrikimas, eisenos sutrikimas;
- drebulys, staigūs raumenų trūkčiojimai (*mioklonija*);
- rankų ir kojų dilgčiojimas arba nutirpimas;
- dvejinimasis akyse arba miglotas matymas;
- vidurių užkietėjimas, pykinimas, nevirškinimas, burnos džiūvimas;
- kūno svorio didėjimas, apetito padidėjimas;
- apatinės kojų dalies ir pėdų patinimas;
- silpnumo jautimas arba bendras negalavimas;
- kepenų funkcijos pokyčiai, kuriuos rodo kraujo tyrimai;
- melsvai pilka nagų, lūpų ir (arba) odos spalva.

### **Nedažnas šalutinis poveikis**

Gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių:

- raumenų judesių sutrūkėjimas arba sumažėjimas;
- rijimo sutrikimas;
- odos išbėrimas;
- pernelyg stiprus prakaitavimas;
- inkstų akmenligė.

### **Senyvi žmonės**

Jeigu esate 65 metų arba vyresni, Jums gali dažniau nei jauniems suaugusiesiems pasireikšti išvardyti simptomai:

- mieguistumas;
- atminties sutrikimai;
- pusiausvyros sutrikimai, nepakankama koordinacija, sukimosi pojūtis (*galvos sukimasis*), eisenos sutrikimas;
- drebulys.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Trobalt

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Trobalt sudėtis

Veiklioji medžiaga yra retigabinas. Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg arba 400 mg retigabino.

Pagalbinės medžiagos yra: kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė, magnio stearatas, mikrokristalinė celiuliozė, polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), talkas (E553b), lecitinas (sojų), ksantano lipai.

50 mg ir 400 mg tabletėse dar yra indigokarmino (E132) ir karmino (E120).

100 mg ir 300 mg tabletėse dar yra indigokarmino (E132) ir geltonojo geležies oksido (E172).

200 mg tabletėse dar yra geltonojo geležies oksido (E172).

### Trobalt išvaizda ir kiekis pakuotėje

Trobalt 50 mg plėvele dengtos tabletės yra purpurinės spalvos, apvalios, ant jų vienos pusės yra užrašas „RTG 50“. Kiekvienoje pakuotėje yra lizdinės plokštelės su 21 arba 84 plėvele dengtomis tabletėmis.

Trobalt 100 mg plėvele dengtos tabletės yra žalios, apvalios, ant jų vienos pusės yra užrašas „RTG 100“. Kiekvienoje pakuotėje yra lizdinės plokštelės su 21 arba 84 plėvele dengtomis tabletėmis.

Trobalt 200 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, pailgos, ant jų vienos pusės yra užrašas „RTG-200“. Kiekvienoje pakuotėje yra lizdinės plokštelės su 84 arba 2 x 84 plėvele dengtomis tabletėmis.

Trobalt 300 mg plėvele dengtos tabletės yra žalios, pailgos, ant jų vienos pusės yra užrašas „RTG-300“. Kiekvienoje pakuotėje yra lizdinės plokštelės su 84 arba 2 x 84 plėvele dengtomis tabletėmis.

Trobalt 400 mg plėvele dengtos tabletės yra purpurinės spalvos, pailgos, ant jų vienos pusės yra užrašas „RTG-400“. Kiekvienoje pakuotėje yra lizdinės plokštelės su 84 arba 2 x 84 plėvele dengtomis tabletėmis.

Į Jūsų šalį gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

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

### Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**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 6938100  
nlinfo@gsk.com

**Deutschland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 99 20 00  
firmapost@gsk.no

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél.: + 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

**Slovenská republika**

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

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy

Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.

Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 39 70 00

gskcyprus@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK Ltd

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel: + 370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

#### **IV PRIEDAS**

#### **VIENO PAPILDOMO PERREGISTRAVIMO PAGRINDIMAS**

Neberegiſtruotas vaistinis preparatas

## VIENO PAPILDOMO PERREGISTRAVIMO PAGRINDIMAS

Remiantis duomenimis, kurie tapo prieinami po pradinės registracijos, *CHMP* nusprendė, kad Trobalt naudos ir rizikos santykis išlieka palankus, tačiau mano, kad saugumo duomenys turi būti atidžiai stebimi dėl toliau išvardytų priežasčių.

Vartojant Trobalt, buvo pastebėti akių sutrikimų, įskaitant tinklainės pigmentacijos pokyčius. Dėl šios rizikos įtakos pacientams išlieka neaiškumas, nes yra galimi funkciniai pakitimai, susiję su retinopatija, įskaitant galimą sunkų regėjimo sutrikimą.

Todėl, atsižvelgdamas į Trobalt saugumo duomenis, *CHMP* nusprendė, kad registruotojas turi pateikti paraišką vienam papildomam perregistravimui per 5 metus.

Neberegistruotas vaistinis preparatas