

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trobalt 50 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg retigabīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Purpurkrāsas apaļas apvalkotas tabletes ar diametru 5,6 mm un apzīmējumu „RTG 50” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Trobalt indicēts 18 gadus veciem vai vecākiem epilepsijas slimniekiem pret zālēm rezistentu parciālu krampju (ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās) papildterapijai, ja citas piemērotas kombinācijas ar citām zālēm nav bijušas pietiekami efektīvas vai tām bijusi slikta panesamība.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Trobalt deva jātitrē atbilstoši katra pacienta atbildes reakcijai, lai optimizētu līdzsvaru starp iedarbīgumu un panesamību.

Sākotnēji maksimālā kopējā dienas deva ir 300 mg (100 mg trīs reizes dienā). Pēc tam kopējo dienas devu palielina par ne vairāk kā 150 mg katru nedēļu, ņemot vērā konkrētā pacienta atbildes reakciju un zāļu panesamību. Parādās, ka efektīva balstdeva būs 600 – 1200 mg dienā.

Maksimālā kopējā balstdeva ir 1200 mg dienā. Nav noteikts drošums un efektivitāte devām, kas lielākas par 1200 mg dienā.

Ja pacienti izlaiž vienu vai vairākas devas, viņiem ieteicams ieņemt vienu devu, tiklīdz viņi par to atceras.

Pēc tam, kad ieņemta izlaistā deva, nākamo devu drīkst lietot ne ātrāk kā pēc 3 stundām, un pēc tam jāturpina zāles lietot pēc ierastās shēmas.

Pārtraucot Trobalt lietošanu, deva jāsamazina pakāpeniski vismaz 3 nedēļu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki (no 65 gadu vecuma)

Informācija par retigabīna drošumu un efektivitāti pacientiem no 65 gadu vecuma ir ierobežota. Gados vecākiem pacientiem Trobalt sākumdevu un balstdevu ieteicams samazināt. Sākotnējā kopējā dienas deva ir 150 mg dienā, un titrēšanas posmā atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas un zāļu

panesamības dienas devu drīkst palielināt par ne vairāk kā 150 mg katru nedēļu. Devas, kas pārsniedz 900 mg dienā, nav ieteicamas (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Retigabīns un tā metabolīti tiek eliminēti galvenokārt ekskrēcijas veidā caur nierēm.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 – 80 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu) Trobalt sākumdevu un balstdevu ieteicams samazināt par 50%. Sākotnējā kopējā dienas deva ir 150 mg, un devas titrēšanas perioda laikā kopējo dienas devu ieteicams palielināt par 50 mg katru nedēļu līdz maksimālajai kopējai devai 600 mg dienā.

Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veic hemodialīzi, dialīzes dienā kā parasti jālieto trīs dienas devas. Turklāt uzreiz pēc hemodialīzes ieteicama viena papildu deva. Ja dialīzes beigu posmā rodas krampji, nākamo dialīzes procedūru sākumā var apsvērt papildu devas lietošanu.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas 5 – 6, skatīt 5.2. apakšpunktu) deva nav jāsamazina.

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas ≥ 7 , skatīt 5.2. apakšpunktu) Trobalt sākumdevu un balstdevu ieteicams samazināt par 50%. Kopējā dienas sākumdeva ir 150 mg un devas titrēšanas perioda laikā kopējo dienas devu ieteicams palielināt par 50 mg katru nedēļu līdz maksimālajai kopējai devai 600 mg dienā.

Pediatriskā populācija

Retigabīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pašlaik pieejamā informācija par farmakokinētiku norādīta 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām sniegt nav iespējams.

Lietošanas veids

Trobalt ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jālieto katru dienu trīs atsevišķās devās. Tabletes jānorij nesasmalcinātā veidā, un tās nedrīkst sakošļāt, saspīest vai dalīt.

Trobalt var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Acu bojājums

Ilgstošos retigabīna klīniskos pētījumos ziņots par acs audu, tai skaitā tīklenes, pigmentācijas pārmaiņām (krāsas maiņu), kas dažkārt, bet ne vienmēr notikušas kopā ar ādas, lūpu un nagu pigmentācijas pārmaiņām (skatīt rindkopu zemāk un 4.8. apakšpunktu). Dažiem pacientiem ir novērots tīklenes pigmentācijas pārmaiņu atgriezeniskums pēc retigabīna lietošanas pārtraukšanas. Šīs atrades ilglaika prognoze pašlaik nav zināma, bet daži gadījumi bijuši saistīti ar redzes traucējumiem.

Atklāta arī īpašas formas tīklenes dzeltenā plankuma patoloģija ar viteliformas makulopātijas pazīmēm (skatīt 4.8. apakšpunktu), un vairumā gadījumu tā diagnosticēta ar optiskās koherences tomogrāfijas (OKT) attēldiagnostikas metodi. Viteliformās makulopātijas progresēšanas ātrums un tās ietekme uz tīklenes un dzeltenā plankuma funkcijām un redzi nav skaidra. Ir ziņots par redzes patoloģijām (redzes lauka sašaurināšanos, centrālās jutības zudumu un samazinātu redzes asumu).

Visiem pacientiem pirms terapijas sākšanas un turpmāk terapijas laikā vismaz reizi 6 mēnešos jāveic vispusīga oftalmoloģiska izmeklēšana, kurā jāietver redzes asuma noteikšana, acs izmeklējums ar spraugas lampu, acs dibena fotografēšana ar paplašinātu zīlīti un dzeltenā plankuma OKT. Ja tiek atklātas tīklenes pigmenta izmaiņas, viteliforma makulopātija vai redzes izmaiņas, ārstēšanu ar Trobalt drīkst turpināt tikai pēc rūpīgas ieguvumu un riska attiecības atkārtotas izvērtēšanas. Ja terapija tiek turpināta, pacients jānovēro pastiprināti.

Ādas bojājums

Ilgstošos retigabīna klīniskajos pētījumos ziņots par ādas, lūpu un nagu pigmentācijas pārmaiņām (krāsas maiņu), un dažkārt, bet ne vienmēr tās notikušas kopā ar acs audu pigmentācijas pārmaiņām (skatīt rindkopu iepriekš un 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kam rodas šādas izmaiņas, ārstēšanu ar Trobalt drīkst turpināt tikai pēc rūpīgas ieguvumu un riska attiecības atkārtotas izvērtēšanas.

Urīna aizture

Kontrolētos klīniskos pētījumos ar retigabīnu ziņots par urīna aizturi, disūriju un urinācijas uzsākšanas grūtībām, parasti pirmajās 8 terapijas nedēļās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Trobalt piesardzīgi jālieto pacientiem, kam ir urīna aiztures risks, un ieteicams pacientiem saņemt informāciju par šo iespējamo blakusparādību risku.

QT intervāls

Sirds vadītspējas pētījumā veseliem dalībniekiem pierādīts, ka retigabīns, titrēts līdz 1200 mg dienā, izraisīja QT pagarināšanos. Individuālā koriģētā QT intervāla (*Individual Corrected QT Interval - QTcI*) vidējo pagarināšanos par līdz pat 6,1 ms (95% vienas pusējas TI augšējā robeža 12,6 ms) novēroja 3 stundu laikā pēc devas lietošanas. Jāievēro piesardzība, ordinējot Trobalt kopā ar zālēm, par kurām zināms, ka tās pagarina QT intervālu, un pacientiem ar diagnosticētu QT intervāla pagarināšanos, sastrēguma sirds mazspēju, kambaru hipertrofiju, hipokaliēmiju vai hipomagnēmiju, kā arī uzsākot terapiju pacientiem, kuri ir 65 gadus veci vai vecāki.

Šiem pacientiem pirms Trobalt terapijas uzsākšanas ieteicams pierakstīt elektrokardiogrammu (EKG), un tiem, kam koriģētais QT intervāls sākotnēji ir > 440 ms, EKG jāpieraksta, sasniedzot balstdevu.

Psihiskie traucējumi

Kontrolētos klīniskos pētījumos ar retigabīnu novērots apjukums, psihotiski traucējumi un halucinācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs reakcijas parasti radās pirmo 8 terapijas nedēļu laikā un nereti bija par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai skartajiem pacientiem. Ieteicams pacientus informēt par šo iespējamo blakusparādību risku.

Pašnāvības risks

Ziņots par pašnāvnieciskām domām un rīcību pacientiem, kas ārstēti ar pretepilepsijas līdzekļiem vairāku indikāciju gadījumā. Veicot nejaušinātu, placebo kontrolētu pretepilepsijas līdzekļu pētījumu meta-analīzi, arī konstatēja nelielu palielinātu pašnāvniecisku domu un rīcības risku. Šī riska rašanās mehānisms nav zināms un pieejamie dati neizslēdz palielināta riska iespējamību, lietojot retigabīnu.

Tādēļ pacienti jānovēro, lai konstatētu pazīmes, kas liecina par pašnāvnieciskām domām un rīcību, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka meklēt medicīnisku palīdzību, ja rodas pazīmes, kas liecina par pašnāvnieciskām domām vai rīcību.

Gados vecāki pacienti (65 gadus veci un vecāki)

Gados vecākiem pacientiem var būt palielināts centrālās nervu sistēmas traucējumu, urīna aiztures un priekškambaru mirdzēšanas risks. Šai pacientu grupai Trobalt jālieto uzmanīgi, un vēlams lietot samazinātu sākuma un balstdevu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Krampji, pārtraucot zāļu lietošanu

Trobalt lietošana jāpārtrauc pakāpeniski, lai mazinātu iespējamu atsitiena krampju risku. Trobalt devu ieteicams samazināt ne mazāk kā 3 nedēļu laikā, izņemot gadījumus, kad drošuma apsvērumu dēļ zāļu lietošana jāpārtrauc strauji (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Laboratoriskās analīzes

Pierādīts, ka retigabīns ietekmē klīniski laboratoriskos izmeklējumus bilirubīna līmeņa noteikšanai gan serumā, gan urīnā, izraisot nepatiesi paaugstinātu rezultātu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Citi pretepilepsijas līdzekļi

In vitro dati liecina, ka spēja izraisīt mijiedarbību ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem (skatīt 5.2. apakšpunktu) ir maza. Tāpēc iespējamā zāļu mijiedarbība tiek vērtēta, pamatojoties uz apkopotu klīnisko pētījumu analīzi, un, lai gan rezultāti netiek uzskatīti par tik spēcīgiem kā atsevišķu klīnisko mijiedarbības pētījumu rezultāti, tie apstiprina *in vitro* datus.

Ņemot vērā šos apkopotos datus, retigabīns neizraisa klīniski nozīmīgu ietekmi uz šādu pretepilepsijas līdzekļu minimālo koncentrāciju plazmā:

- karbamazepīns, klobazāms, klonazepāns, gabapentīns, lamotrigīns, levetiracetāms, okskarbazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, pregabalīns, topiramāts, valproāts, zonisamīds.

Bez tam, pamatojoties uz apkopotajiem datiem, šādi pretepilepsijas līdzekļi neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz retigabīna farmakokinētiku:

- lamotrigīns, levetiracetāms, okskarbazepīns, topiramāts, valproāts.

Šī analīze arī parādīja, ka induktoriem (fenitoīnam, karbamazepīnam un fenobarbitālam) nav klīniski nozīmīgas ietekme uz retigabīna klīrensu.

Tomēr dati par līdzsvara stāvokli nelielam pacientu skaitam mazākos II fāzes pētījumos liecina, ka

- fenitoīns var mazināt retigabīna kopējo sistēmisko iedarbību par 35%,
- karbamazepīns var mazināt retigabīna kopējo sistēmisko iedarbību par 33%.

Mijiedarbība ar digoksīnu

In vitro pētījuma dati liecināja, ka retigabīna N-acetilmetabolīts (NAMR) nomāca P-glikoproteīna mediētu digoksīna transportu no koncentrācijas atkarīgā veidā.

Pamatojoties uz pētījumu, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, retigabīns terapeitiskās devās (600-1200 mg dienā) izraisīja nenožīmīgu (8-18%) digoksīna AUC palielināšanos pēc vienreizējas perorālas digoksīna devas lietošanas. AUC palielināšanās nebija atkarīga no retigabīna devas un netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Nebija nozīmīgu izmaiņu attiecībā uz digoksīna C_{max}. Digoksīna devas pielāgošana nav nepieciešama.

Mijiedarbība ar anestēzijas līdzekļiem

Trobalt var palielināt dažu anestēzijas līdzekļu (piemēram, tiopentāla nātrija sāls; skatīt 5.1. apakšpunktu) izraisītas anestēzijas ilgumu.

Mijiedarbība ar alkoholu

Etanola (1,0 g/kg) lietošana vienlaikus ar retigabīnu (200 mg) veseliem brīvprātīgiem izraisīja redzes miglošanās pastiprināšanos. Ieteicams pacientus informēt par iespējamo ietekmi uz redzi, ja Trobalt tiek lietots vienlaikus ar alkoholu.

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi

Lietojot līdz 750 mg retigabīna dienas devas, nebija klīniski nozīmīgas retigabīna ietekmes uz iekšķīgi lietojamo pretapaugļošanās tablešu estrogēna (etinilestradiola) vai progestagēna (noretindrona) sastāvdaļu farmakokinētiku. Turklāt mazu devu kombinētās pretapaugļošanās tabletes klīniski nozīmīgi neietekmēja retigabīna farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ar pretepilepsijas līdzekļiem saistīts vispārējs risks

Reproduktīvā vecuma sievietēm jāsniedz speciālista konsultācija. Ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārskata nepieciešamība veikt ārstēšanu ar pretepilepsijas līdzekļiem. Sievietēm, kam tiek ārstēta epilepsija, jāizvairās no pretepilepsijas līdzekļu terapijas straujas pārtraukšanas, jo tas var radīt krampju lēkmes, kas var izraisīt nopietnas sekas sievietei un nedzimušajam bērnam.

Ar pretepilepsijas līdzekļiem ārstētu sieviešu pēcnācējiem iedzimtu anomāliju risks ir 2 – 3 reizes lielāks par paredzamo sastopamību vispārējā populācijā (apmēram 3%). Biežāk novērotie defekti ir lūpas šķeltne, kardiovaskulāras anomālijas un nervu caurulītes defekti. Ārstēšana ar vairākiem pretepilepsijas līdzekļiem ir saistīta ar lielāku iedzimtu anomāliju risku nekā monoterapijas gadījumā, tādēļ, kad vien iespējams, jāizmanto monoterapija.

Ar Trobalt saistītais risks

Nav pietiekami daudz datu par retigabīna lietošanu grūtniecēm. Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti ir nepietiekami, jo šajos pētījumos sasniegtais līmenis plazmā bija mazāks nekā cilvēkiem, kas lieto ieteicamās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Attīstības pētījumā žurkām, kuru mātes ārstētas ar retigabīnu grūsnības laikā, konstatēja atbildes reakcijas pret skaņas kairinātāju attīstības aizkavēšanos pēcnācējiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma.

Trobalt nav ieteicams grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, ja tās nelieto pretapaugļošanās līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai retigabīns izdalās mātes pienā cilvēkam. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka retigabīns un/vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Lēmums turpināt/pārtraukt barošana ar krūti vai turpināt/pārtraukt ārstēšanu ar Trobalt jāpieņem, ņemot vērā zīdīšanas sniegto ieguvumu bērnam un Trobalt sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nekonstatēja ar retigabīna terapiju saistītu ietekmi uz fertilitāti. Tomēr šajos pētījumos sasniegtais līmenis plazmā bija mazāks nekā cilvēkiem, kas lieto ieteicamās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Retigabīna ietekme uz cilvēka fertilitāti nav noteikta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kontrolētos klīniskos pētījumos, īpaši devas titrēšanas laikā, novēroja tādas nevēlamas reakcijas kā reibonis, miegainība, dubultošanās un neskaidra redze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicams pacientus informēt par šādu blakusparādību risku ārstēšanas sākumā un pēc katra devas titrēšanas posma un ieteikt nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, kamēr pacienti nav novērojuši, kā Trobalt viņus ietekmē.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošuma īpašībām

Apkopotie drošuma dati no trīs daudzcentru, nejaušinātiem, dubultmaskētiem placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem liecina, ka blakusparādības bijušas galvenokārt vieglas līdz vidēji smagas un lielākā daļa no tām novērota pirmajās 8 terapijas nedēļās. Reibona, miegainības, apjukuma, afāzijas, koordinācijas traucējumu, trīces, līdzsvara traucējumu, atmiņas traucējumu, gaitas traucējumu, neskaidras redzes un aizcietējuma gadījumā konstatēta sakarība ar devu.

Blakusparādības, kuru dēļ visbiežāk pārtraukta ārstēšana, ir reibonis, miegainība, nespēks un apjukums.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādību klasificēšanai izmantota šāda sistēma:

Ļoti bieži:	$\geq 1/10$
Bieži:	$\geq 1/100$ līdz $< 1/10$
Retāk:	$\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$
Reti:	$\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$
Ļoti reti:	$< 1/10\,000$

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Palielināta ķermeņa masa Palielināta ēstgriba	
Psihiskie traucējumi		Apjukums Psihotiski traucējumi Halucinācijas Dezorientācija Trauksme	
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Miegainība	Amnēzija Afāzija Koordinācijas traucējumi Vertigo Parestēzija Trīce Līdzsvara traucējumi Atmiņas traucējumi Disfāzija Dizartrijs Uzmanības traucējumi Gaitas traucējumi Mioklonuss	Hipokinēzija
Acu bojājumi	Pēc vairākus gadus ilgās terapijas novērotas acs audu, tai skaitā tīklenes, pigmentācijas pārmaiņas (krāsas maiņa). Daži gadījumi bijuši saistīti ar redzes traucējumiem.	Diplopija Neskaidra redze Iegūta viteliforma makulopātija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša Aizcietējums Dispepsija Sausums mutē	Disfāģija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Palielināti aknu funkcionālo testu rezultāti	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Novērota nagu, lūpu un/vai ādas iekrāsošanās zili-pelēcīgā krāsā, parasti lietojot lielākas devas un pēc vairākus gadus ilgās terapijas.		Izsitumi uz ādas Hiperhidroze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija Urīnācijas uzsākšanas grūtības Hematūrija Hromatūrija	Urīna aizture Nefrolitiāze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nespēks	Astēnija Vispārēja slikta pašsajūta Perifēriska tūska	

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Par blakusparādībām, kas saistītas ar urinācijas traucējumiem, tai skaitā urīna aizturi, apkopotā drošuma datu bāzē ziņots 5% ar retigabīnu ārstēto pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielākā daļa blakusparādību radās pirmajās 8 terapijas nedēļās un saistību ar devu nekonstatēja.

Ar retigabīnu ārstētiem pacientiem apkopotā datu bāzē par apjukumu ziņots 9% pacientu, par halucinācijām 2% pacientu un par psihotiskiem traucējumiem 1% pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielākā daļa blakusparādību radās pirmajās 8 ārstēšanas nedēļās un tikai apjukumam konstatēja saistību ar devu.

Dati par blakusparādībām klīnisko pētījumu dalībniekiem liecināja, ka nagu, lūpu, ādas un/vai gļotādas krāsas izmaiņu biežums uz vienu zāļu iedarbības pacientgadu ir 3,6 %. Blakusparādības kumulatīvā sastopamība pēc 1, 2, 3, 4 un 5 zāļu iedarbības gadiem attiecīgi bija aptuveni 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% un 16,7%.

Aptuveni 30–40% klīnisko pētījumu dalībnieku, kurus ārstēja ar retigabīnu un kuriem tika veikti ādas un/vai oftalmoloģiskie izmeklējumi, tika konstatētas nagu, lūpu, ādas un/vai gļotādu krāsas izmaiņas un/vai neretināla acs pigmentācija, un aptuveni 15–30% klīnisko pētījumu dalībnieku, kurus ārstēja ar retigabīnu un kuriem veica oftalmoloģiskos izmeklējumus, tika atklāta tīklenes pigmentācija. Bez tam gan klīniskajos pētījumos, gan spontānos ziņojumos konstatēti arī iegūtas neielīmā tipa makulopātijas gadījumi.

Dati liecina, ka gados vecākiem cilvēkiem var būt lielāka dažu centrālās nervu sistēmas blakusparādību, tai skaitā miegainības, amnēzijas, koordinācijas traucējumu, vertigo, trīces, līdzsvara traucējumu, atmiņas traucējumu un gaitas traucējumu, rašanās iespēja.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi un pazīmes

Pieredze par retigabīna pārdozēšanu ir ierobežota.

Klīniskos pētījumos ziņots par retigabīna pārdozēšanu, lietojot devu, kas lielāka par 2500 mg dienā. Papildus blakusparādībām, kas novērotas, lietojot terapeitiskās devas, retigabīna pārdozēšanas simptomi ir arī uzbudinājums, agresīva uzvedība un aizkaitināmība. Nav ziņots par paliekošām sekām.

Pētījumā ar brīvprātīgajiem sirds aritmija (sirds darbības apstāšanās/asistolija vai kambaru tahikardija) radās diviem pacientiem 3 stundu laikā pēc vienreizējas retigabīna 900 mg devas lietošanas. Aritmijas spontāni izzuda, un abi brīvprātīgie atveseļojās bez sekām.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacientam ieteicams veikt piemērotu atbalstošu terapiju atbilstoši klīniskām indikācijām, ieskaitot elektrokardiogrammas (EKG) kontroli. Turpmākā terapija jāveic atbilstoši vietējā toksikoloģijas centra ieteikumiem, ja tādi ir pieejami.

Pierādīts, ka hemodialīze pazemina retigabīna un NAMR koncentrāciju plazmā aptuveni par 50%.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03AX21.

Darbības mehānisms

Kālija kanāli ir vieni no jonu kanāliem, kuru darbību regulē spriegums, tie atrodas neironos un ir nozīmīgi neironu darbības nodrošināšanai. *In vitro* pētījumi liecina, ka retigabīns iedarbojas, galvenokārt, atverot neironu kālija kanālus (KCNQ2 [Kv7.2] un KCNQ3 [Kv7.3]). Tas stabilizē membrānu miera potenciālu un kontrolē neironu zemsliedzīga elektrisko uzbudināmību, tādējādi novēršot epileptiformas aktivitātes izlaušanās iniciēšanu. Mutācijas KCNQ kanālos nosaka vairākus cilvēkam iedzimtus traucējumus, tai skaitā epilepsiju (KCNQ2 un 3). Retigabīna ietekme uz kālija kanāliem ir labi dokumentēta, tomēr citi mehānismi, ar kuru starpniecību retigabīns var nodrošināt iedarbību pret epilepsiju, vēl nav pilnībā izpētīti.

Vairākos krampju modeļos retigabīns palielināja tādu krampju indukcijas sliekšni, kurus izraisa maksimāls elektrošoks, pentilēntetrazols, pikrotoksīns un N-metil-D-aspartāts (NMDA). Retigabīnam konstatētas arī inhibējošas īpašības vairāku stimulatoru modeļos, piemēram, pilnīgi ierosinātā stāvoklī un dažos gadījumos ierosinātā stāvokļa veidošanās laikā. Turklāt retigabīns efektīvi novērša epileptiskā stāvokļa izraisītus krampjus grauzējiem ar kobalta ierosinātā epileptogēniskiem bojājumiem un nomāca toniskos ekstensoru muskuļu krampjus ģenētiski predisponētām pelēm. Tomēr šo modeļu nozīme cilvēkam epilepsijas gadījumā nav zināma.

Farmakodinamiskā iedarbība

Žurkām retigabīns palielināja tiopentāla nātrija sāls ierosinātā miega ilgumu no aptuveni 4 līdz 53 minūtēm un propofola ierosinātā miega ilgumu no aptuveni 8 līdz 12 minūtēm. Ietekmi uz halotāna vai metoheksilāta nātrija sāls ierosinātā miega ilgumu nekonstatēja. Retigabīns var palielināt dažu anestēzijas līdzekļu (piemēram, tiopentāla nātrija sāls) izraisītas anestēzijas ilgumu.

Retigabīna papildterapijas klīniskā efektivitāte parciālu krampju gadījumā

Veikti trīs daudzcentru, nejaušināti, dubultmaskēti, placebo kontrolēti pētījumi kopumā 1239 pieaugušiem pacientiem, lai novērtētu retigabīna efektivitāti papildterapijas veidā parciālu krampju gadījumā ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās. Visiem iesaistītajiem pacientiem bija krampji, kas netiek pietiekami kontrolēti ar 1 – 3 vienlaikus lietotiem pretepilepsijas līdzekļiem, un vairāk nekā 75% no visiem pacientiem lietoja vienlaikus ≥ 2 pretepilepsijas līdzekļus. Visos pētījumos pacientiem vidējais epilepsijas ilgums bija 22 gadi un vidējais sākotnējais krampju biežums bija no 8 līdz 12 lēkmēm 28 dienu laikā. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma placebo vai retigabīnu pa 600, 900 vai 1200 mg dienā (skatīt 1. tabulu). Astoņas nedēļas ilgā sākotnējā periodā pacientiem bija jābūt ≥ 4 parciālām krampju lēkmēm 28 dienu laikā. Pacientiem bezkrampju periods nedrīkstēja būt ≥ 21 dienu ilgs. Balstterapijas fāzes ilgums bija 8 vai 12 nedēļas.

Primārie efektivitātes vērtētie raksturlielumi bija:

- procentuālās kopējā parciālo krampju biežuma pārmaiņas 28 dienu laikā, salīdzinot sākotnējo un dubultmaskēto fāzi (apvienojot devas titrēšanas un balstterapijas fāzes), visos trīs pētījumos;
- atbildes reakcijas biežums (definēts kā procentuālais pacientu daudzums, kam kopējais parciālo krampju biežums 28 dienu laikā mazinājies par $\geq 50\%$), salīdzinot sākotnējo un balstterapijas fāzi (tikai 301. un 302. pētījumā).

Retigabīns bija efektīvs papildterapijas līdzeklis pieaugušajiem ar parciāliem krampjiem trīs klīniskos pētījumos (1. tabula). Retigabīns bija statistiski nozīmīgi pārāks par placebo, lietojot pa 600 mg (vienā pētījumā), 900 mg (divos pētījumos) un 1200 mg dienā (divos pētījumos).

Pētījumi nebija paredzēti konkrētu pretepilepsijas līdzekļu kombināciju izvērtēšanai. Tādēļ nav pārliecinoši atspoguļota retigabīna efektivitāte un drošums, lietojot to vienlaikus ar tiem pretepilepsijas līdzekļiem, kuri retāk tiek izmantoti kā fona terapija klīniskajos pētījumos, tai skaitā ar levetiracetāmu.

1. tabula. Kopsavilkums par procentuālām izmaiņām attiecībā uz kopējo parciālo krampju biežumu 28 dienu laikā un atbildes reakcijas biežumu

Pētījums (n=populācija dubultmaskētā fāzē; n=populācija balstterapijas fāzē)	Placebo	Retigabīns		
		600 mg dienā	900 mg dienā	1 200 mg dienā
Pētījums 205 (n=396; n=303)				
Kopējā parciālo krampju biežuma % pārmaiņas (vidēji)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Atbildes reakcijas biežums (sekundārais vērtētais raksturlielums)	26%	28%	41%	41%*
Pētījums 301 (n=305; n=256)				
Kopējā parciālo krampju biežuma % pārmaiņas (vidēji)	-18%	~		-44%*
Atbildes reakcijas biežums	23%	~	~	56%*
Pētījums 302 (n=538; n=471)				
Kopējā parciālo krampju biežuma % pārmaiņas (vidēji)	-16%	-21%*	-40%*	~
Atbildes reakcijas biežums	19%	39%*	47%*	~

* Statistiski nozīmīgi, $p \leq 0,05$

~ Deva nav pētīta

Trīs placebo kontrolētu pētījumu atklātos pagarinājumos efektivitāte saglabājās visu vismaz 12 mēnešus ilgo novērošanas periodu (365 pacientiem).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Trobalt 0 – 2 gadus vecu bērnu ar *Lennox Gastaut* sindromu apakšgrupā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Trobalt 2 – 18 gadus veciem bērniem ar *Lennox Gastaut* sindromu un 0 – 18 gadus veciem bērniem ar parciāliem krampjiem (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Gan pēc vienreizējas, gan atkārtotas perorālu devu lietošanas retigabīns strauji uzsūcas, un vidējās t_{max} vērtības parasti ir 0,5 – 2 stundas. Retigabīna absolūtā perorālā biopieejamība salīdzinājumā ar intravenozo devu ir aptuveni 60%.

Lietojo retigabīnu treknas maltītes laikā, kopējais absorbētais retigabīna daudzums nemainījās, bet ēdiens mazināja C_{max} mainīgumu starp indivīdiem (23%), salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā (41%), un izraisīja C_{max} palielināšanos (38%). Nav sagaidāms, ka ēdiena ietekme uz C_{max} normālos klīniskajos apstākļos varētu būt klīniski nozīmīga. Tādēļ Trobalt var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Koncentrācijas diapazonā no 0,1 līdz 2 µg/ml aptuveni 80% retigabīna saistās ar plazmas olbaltumvielām. Retigabīna izkļedes tilpums pēc intravenozas ievadīšanas līdzsvara apstākļos ir 2 – 3 l/kg.

Biotransformācija

Retigabīns cilvēka organismā tiek intensīvi metabolizēts. Nozīmīga retigabīna devas daļa tiek pārvērsta par neaktīviem N-glikuronīdiem. Retigabīns tiek metabolizēts arī par N-acetilmetabolītu (NAMR), kas pēc tam tiek arī glikuronizēts. NAMR piemīt pretepileptiska iedarbība, bet tā ir vājāka nekā retigabīnam dzīvnieku krampju modeļos.

Nav pierādījumu par oksidatīvu retigabīna vai NAMR metabolismu aknās citohroma P450 enzīmu ietekmē. Tādēļ maz ticams, ka lietošana vienlaikus ar citohroma P450 enzīmu inhibitoriem vai induktoriem ietekmēs retigabīna vai NAMR farmakokinētiku.

In vitro pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām liecināja, ka spēja inhibēt galveno citohroma P450 izoenzīmus (arī CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 un CYP3A4/5) retigabīnam piemīt nelielā mērā vai nemaz. Turklāt retigabīns un NAMR neinducēja CYP1A2 vai CYP3A4/5 cilvēka primāros hepatocītos. Tādēļ maz ticams, ka retigabīns ietekmē galveno citohroma P450 izoenzīmu substrātu farmakokinētiku, nomācot vai inducējot enzīmus.

Eliminācija

Retigabīna eliminācija notiek, kombinējoties aknu metabolismam un izvadīšanai caur nierēm. Kopumā aptuveni 84% devas konstatējami urīnā, arī N-acetilmetabolīts (18%), pamata aktīvās vielas un N-acetilmetabolīta N-glikuronīdi (24%) vai pamata aktīvā viela (36%). Tikai 14% retigabīna izdalās ar izkārnījumiem. Retigabīna eliminācijas pusperiods no plazmas ir aptuveni 6 – 10 stundas. Retigabīna kopējais klīrenss no plazmas pēc intravenozas ievades parasti ir 0,4 – 0,6 l/h/kg.

Linearitāte

Retigabīna farmakokinētika pamatā ir lineāra, lietojot vienreizēju 25 – 600 mg devu veseliem brīvprātīgajiem, un līdz 1200 mg dienā epilepsijas slimniekiem, negaidīta uzkrāšanās pēc atkārtotas lietošanas nenotiek.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumā retigabīna AUC palielinājās par aptuveni 30% brīvprātīgajiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 – 80 ml/min) un par aptuveni 100% brīvprātīgajiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min), salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams pielāgot Trobalt devu, bet pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem Trobalt devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienreizējas devas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem un pētāmām personām ar nieru slimību terminālā stadijā retigabīna AUC pētāmām personām ar nieru slimību terminālā stadijā bija palielināts par aptuveni 100%, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem.

Otrā vienreizējas devas pētījumā, kurā piedalījās pētāmās personas ar nieru slimību terminālā stadijā, kurām regulāri tika veikta hemodialīze (n= 8), dialīzes uzsākšana aptuveni 4 stundas pēc vienreizējas retigabīna devas (100 mg) izraisīja retigabīna koncentrācijas plazmā pazeminājumu vidēji par 52% no dialīzes sākuma līdz beigām. Koncentrācijas plazmā pazeminājums dialīzes laikā variēja no 34 līdz 60%, izņemot vienu personu, kam tā pazeminājās par 17%.

Aknu darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumā klīniski nozīmīgu ietekmi uz retigabīna AUC brīvprātīgajiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (5 – 6 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) nekonstatēja. Retigabīna AUC bija palielināts par aptuveni 50% brīvprātīgajiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7 – 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) un par aptuveni 100% brīvprātīgajiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (> 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas), salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem. Pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicams pielāgot Trobalt devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Populācijas farmakokinētikas analīzē retigabīna klīrenss palielinājās līdz ar ķermeņa virsmas laukuma pieaugumu. Tomēr šo palielināšanos neuzskata par klīniski nozīmīgu, un tā kā retigabīna deva tiek titrēta atbilstoši konkrētā pacienta atbildes reakcijai un panesamībai, deva atbilstoši ķermeņa masai nav jāpielāgo.

Gados vecāki pacienti (65 gadus veci un vecāki)

Vienreizējas devas pētījumā retigabīna eliminācija veselīgiem gados vecākiem brīvprātīgajiem (66 – 82 g.v.) bija lēnāka nekā veselīgiem jauniem pieaugušiem brīvprātīgajiem, kā rezultātā AUC bija lielāks (par aptuveni 40 – 50%) un terminālais eliminācijas pusperiods bija ilgāks (30%) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dzimums

Vienreizējas devas pētījuma rezultāti liecināja, ka jauniem pieaugušiem brīvprātīgajiem retigabīna $C_{\max}$ sievietēm bija aptuveni par 65% lielāka nekā vīriešiem un gados vecākiem brīvprātīgajiem (66 – 82 g.v.), retigabīna $C_{\max}$ sievietēm bija par aptuveni 75% lielāka nekā vīriešiem. Normalizējot $C_{\max}$ atbilstoši ķermeņa masai, jaunām sievietēm vērtības bija par aptuveni 30% lielākas nekā vīriešiem un gados vecākām sievietēm par apmēram 40% lielākas nekā vīriešiem. Tomēr pēc ķermeņa masas normalizētā klīrensa atšķirības atkarībā no dzimuma nekonstatēja, un tā kā retigabīna deva tiek titrēta saskaņā ar konkrētā pacienta atbildes reakciju un panesamību, devas pielāgošana atbilstoši dzimumam nav nepieciešama.

Rase

Vairāku ar veselīgiem brīvprātīgiem veiktu pētījumu papildanalīze liecināja, ka veselīgiem melnādainiem brīvprātīgajiem retigabīna klīrenss ir par 20% mazāks nekā veselīgiem baltās rases brīvprātīgajiem. Tomēr šī ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu, tādēļ netiek ieteikta Trobalt devas pielāgošana.

Pediatriskā populācija

Retigabīna farmakokinētika bērniem līdz 12 gadu vecumam nav pētīta.

Atklātā atkārtotu devu farmakokinētikas, drošuma un panesamības pētījumā pieciem pacientiem, kuriem bija daļēji krampji un kuru vecums bija no 12 gadiem līdz nepilniem 18 gadiem, tika noteikts, ka retigabīna farmakokinētika pusaudžiem atbilst retigabīna farmakokinētikai, kas novērota pieaugušajiem. Tomēr retigabīna efektivitāte un drošums pusaudžiem nav noteikts.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos maksimālās devas ierobežoja retigabīna pastiprinātā farmakoloģiskā ietekme (tai skaitā ataksiju, hipokinēziju un trīci). Pie koncentrācijas, kas neizraisa ietekmi, iedarbība uz dzīvniekiem šajos pētījumos kopumā bija mazāka nekā cilvēkiem, lietojot ieteiktās klīniskās devas.

Pētījumos ar suņiem novēroja žultspūšļa izplešanos, bet nebija pierādījumu par holestāzi vai citu žultspūšļa darbības traucējumu pazīmju, un izdalītais žults tilpums nebija mainījies. Žultspūšļa

izplešanās suņiem izraisīja lokālu aknu nospiedumu. Klīniskas žultspūšļa darbības traucējumu pazīmes nekonstatēja.

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par genotoksicitāti vai iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Toksiska ietekme uz reproduktīvo spēju

Retigabīns neietekmēja fertilitāti un vispārējo reproduktīvo veiktspēju.

Žurkām retigabīns un/vai tā metabolīti šķērsoja placentu, radot audos līdzīgu koncentrāciju kā mātiņas un augļa organismā.

Pēc retigabīna lietošanas grūsniem dzīvniekiem organoģenēzes laikā pierādījumus par teratogēnu ietekmi nekonstatēja. Peri- un postnatālās attīstības pētījumā žurkām retigabīna lietošana bija saistīta ar palielinātu perinatālo mirstību pēc lietošanas grūtniecības laikā. Turklāt konstatēja aizkavētu atbildes reakcijas veidošanos pret skaņas kairinājumu. Šīs atrades izpaudās, sasniedzot kopējās iedarbības līmeni, kas bija zemāks nekā lietojot klīniski ieteiktās devas, un vienlaikus novēroja toksisku ietekmi mātiņai (arī ataksiju, hipokinēziju, trīci un samazinātu ķermeņa masas pieaugumu). Toksiskā iedarbība mātiņai traucēja palielināt devu, tādējādi noskaidrojot drošuma robežas, ārstējot cilvēku.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrija sāls
Hipromeloze
Magnija stearāts
Mikrokristāliskā celuloze

Apvalks

50 mg tabletes:

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Talks (E553b)
Indigo karmīna alumīnija laka (E132)
Karmīns (E120)
Lecitīns (sojas)
Ksantāna sveķi

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

50 mg tabletes:

Necaurspīdīgi PVH-PVDH-alumīnija folijas blisteri. Iepakojumi pa 21 vai 84 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 28. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 14. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trobalt 100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg retigabīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Zaļas apaļas apvalkotas tabletes ar diametru 7,1 mm un apzīmējumu „RTG 100” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Trobalt indicēts 18 gadus veciem vai vecākiem epilepsijas slimniekiem pret zālēm rezistentu parciālu krampju (ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās) papildterapijai, ja citas piemērotas kombinācijas ar citām zālēm nav bijušas pietiekami efektīvas vai tām bijusi slihta panesamība.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Trobalt deva jātitrē atbilstoši katra pacienta atbildes reakcijai, lai optimizētu līdzsvaru starp iedarbīgumu un panesamību.

Sākotnēji maksimālā kopējā dienas deva ir 300 mg (100 mg trīs reizes dienā). Pēc tam kopējo dienas devu palielina par ne vairāk kā 150 mg katru nedēļu, ņemot vērā konkrētā pacienta atbildes reakciju un zāļu panesamību. Paredzams, ka efektīva balstdeva būs 600 – 1200 mg dienā.

Maksimālā kopējā balstdeva ir 1200 mg dienā. Nav noteikts drošums un efektivitāte devām, kas lielākas par 1200 mg dienā.

Ja pacienti izlaiž vienu vai vairākas devas, viņiem ieteicams ieņemt vienu devu, tiklīdz viņi par to atceras.

Pēc tam, kad ieņemta izlaistā deva, nākamo devu drīkst lietot ne ātrāk kā pēc 3 stundām, un pēc tam jāturpina zāles lietot pēc ierastās shēmas.

Pārtraucot Trobalt lietošanu, deva jāsamazina pakāpeniski vismaz 3 nedēļu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki (no 65 gadu vecuma)

Informācija par retigabīna drošumu un efektivitāti pacientiem no 65 gadu vecuma ir ierobežota. Gados vecākiem pacientiem Trobalt sākumdevu un balstdevu ieteicams samazināt. Sākotnējā kopējā dienas deva ir 150 mg dienā, un titrēšanas posmā atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas un zāļu panesamības dienas devu drīkst palielināt par ne vairāk kā 150 mg katru nedēļu. Devas, kas pārsniedz 900 mg dienā, nav ieteicamas (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Retigabīns un tā metabolīti tiek eliminēti galvenokārt ekskrēcijas veidā caur nierēm.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 – 80 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu) Trobalt sākumdevu un balstdevu ieteicams samazināt par 50%. Sākotnējā kopējā dienas deva ir 150 mg, un devas titrēšanas perioda laikā kopējo dienas devu ieteicams palielināt par 50 mg katru nedēļu līdz maksimālajai kopējai devai 600 mg dienā.

Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veic hemodialīzi, dialīzes dienā kā parasti jālieto trīs dienas devas. Turklāt uzreiz pēc hemodialīzes ieteicama viena papildu deva. Ja dialīzes beigu posmā rodas krampji, nākamo dialīzes procedūru sākumā var apsvērt papildu devas lietošanu.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas 5 – 6, skatīt 5.2. apakšpunktu) deva nav jāsamazina.

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas ≥ 7 , skatīt 5.2. apakšpunktu) Trobalt sākumdevu un balstdevu ieteicams samazināt par 50%. Kopējā dienas sākumdeva ir 150 mg un devas titrēšanas perioda laikā kopējo dienas devu ieteicams palielināt par 50 mg katru nedēļu līdz maksimālajai kopējai devai 600 mg dienā.

Pediatriskā populācija

Retigabīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pašlaik pieejamā informācija par farmakokinētiku norādīta 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām sniegt nav iespējams.

Lietošanas veids

Trobalt ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jālieto katru dienu trīs atsevišķās devās. Tabletes jānorij nesasmalcinātā veidā, un tās nedrīkst sakošļāt, saspīest vai dalīt.

Trobalt var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Acu bojājums

Ilgstošos retigabīna klīniskos pētījumos ziņots par acs audu, tai skaitā tīklenes, pigmentācijas pārmaiņām (krāsas maiņu), kas dažkārt, bet ne vienmēr notikušas kopā ar ādas, lūpu un nagu pigmentācijas pārmaiņām (skatīt rindkopu zemāk un 4.8. apakšpunktu). Dažiem pacientiem ir novērots tīklenes pigmentācijas pārmaiņu atgriezeniskums pēc retigabīna lietošanas pārtraukšanas. Šīs atrades ilglaika prognoze pašlaik nav zināma, bet daži gadījumi bijuši saistīti ar redzes traucējumiem.

Atklāta arī īpašas formas tīklenes dzeltenā plankuma patoloģija ar viteliformas makulopātijas pazīmēm (skatīt 4.8. apakšpunktu), un vairumā gadījumu tā diagnosticēta ar optiskās koherences

tomogrāfijas (OKT) attēldiagnostikas metodi. Viteliformās makulopātijas progresēšanas ātrums un tās ietekme uz tīklenes un dzeltenā plankuma funkcijām un redzi nav skaidra. Ir ziņots par redzes patoloģijām (redzes lauka sašaurināšanos, centrālās jutības zudumu un samazinātu redzes asumu).

Visiem pacientiem pirms terapijas sākšanas un turpmāk terapijas laikā vismaz reizi 6 mēnešos jāveic vispusīga oftalmoloģiska izmeklēšana, kurā jāietver redzes asuma noteikšana, acs izmeklējums ar spraugas lampu, acs dibena fotografēšana ar paplašinātu zīlīti un dzeltenā plankuma OKT. Ja tiek atklātas tīklenes pigmenta izmaiņas, viteliforma makulopātija vai redzes izmaiņas, ārstēšanu ar Trobalt drīkst turpināt tikai pēc rūpīgas ieguvumu un riska attiecības atkārtotas izvērtēšanas. Ja terapija tiek turpināta, pacients jānovēro pastiprināti.

Ādas bojājums

Ilgstošos retigabīna klīniskajos pētījumos ziņots par ādas, lūpu un nagu pigmentācijas pārmaiņām (krāsas maiņu), un dažkārt, bet ne vienmēr tās notikušas kopā ar acs audu pigmentācijas pārmaiņām (skatīt rindkopu iepriekš un 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kam rodas šādas izmaiņas, ārstēšanu ar Trobalt drīkst turpināt tikai pēc rūpīgas ieguvumu un riska attiecības atkārtotas izvērtēšanas.

Urīna aizture

Kontrolētos klīniskos pētījumos ar retigabīnu ziņots par urīna aizturi, dizūriju un urinācijas uzsākšanas grūtībām, parasti pirmajās 8 terapijas nedēļās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Trobalt piesardzīgi jālieto pacientiem, kam ir urīna aiztures risks, un ieteicams pacientiem sniegt informāciju par šo iespējamo blakusparādību risku.

QT intervāls

Sirds vadītspējas pētījumā veseliem dalībniekiem pierādīts, ka retigabīns, titrēts līdz 1200 mg dienā, izraisīja QT pagarināšanos. Individuālā koriģētā QT intervāla (*Individual Corrected QT Interval - QTcI*) vidējo pagarināšanos par līdz pat 6,7 ms, 95% vienas pusējas TI augšējā robeža 12,6 ms) novēroja 3 stundu laikā pēc devas lietošanas. Jāievēro piesardzība, ordinējot Trobalt kopā ar zālēm, par kurām zināms, ka tās pagarina QT intervālu, un pacientiem ar diagnosticētu QT intervāla pagarināšanos, sastrēguma sirds mazspēju, kambaru hipertrofiju, hipokaliēmiju vai hipomagnēmiju, kā arī uzsākot terapiju pacientiem, kuri ir 65 gadus veci vai vecāki.

Šiem pacientiem pirms Trobalt terapijas uzsākšanas ieteicams pierakstīt elektrokardiogrammu (EKG), un tiem, kam koriģētais QT intervāls sākotnēji ir > 440 ms, EKG jāpieraksta, sasniedzot balstdevu.

Psihiskie traucējumi

Kontrolētos klīniskos pētījumos ar retigabīnu novērots apjukums, psihotiski traucējumi un halucinācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs reakcijas parasti radās pirmo 8 terapijas nedēļu laikā un nereti bija par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai skartajiem pacientiem. Ieteicams pacientus informēt par šo iespējamo blakusparādību risku.

Pašnāvības risks

Ziņots par pašnāvnieciskām domām un rīcību pacientiem, kas ārstēti ar pretepilepsijas līdzekļiem vairāku indikāciju gadījumā. Veicot nejaušinātu, placebo kontrolētu pretepilepsijas līdzekļu pētījumu meta-analīzi, arī konstatēja nelielu palielinātu pašnāvniecisku domu un rīcības risku. Šī riska rašanās mehānisms nav zināms un pieejamie dati neizslēdz palielināta riska iespējamību, lietojot retigabīnu.

Tādēļ pacienti jānovēro, lai konstatētu pazīmes, kas liecina par pašnāvnieciskām domām un rīcību, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka meklēt medicīnisku palīdzību, ja rodas pazīmes, kas liecina par pašnāvnieciskām domām vai rīcību.

Gados vecāki pacienti (65 gadus veci un vecāki)

Gados vecākiem pacientiem var būt palielināts centrālās nervu sistēmas traucējumu, urīna aiztures un priekškambaru mirdzēšanas risks. Šai pacientu grupai Trobalt jālieto uzmanīgi, un vēlams lietot samazinātu sākuma un balstdevu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Krampji, pārtraucot zāļu lietošanu

Trobalt lietošana jāpārtrauc pakāpeniski, lai mazinātu iespējamu atsitiena krampju risku. Trobalt devu ieteicams samazināt ne mazāk kā 3 nedēļu laikā, izņemot gadījumus, kad drošuma apsvērumu dēļ zāļu lietošana jāpārtrauc strauji (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Laboratoriskās analīzes

Pierādīts, ka retigabīns ietekmē klīniski laboratoriskos izmeklējumus bilirubīna līmeņa noteikšanai gan serumā, gan urīnā, izraisot nepatiesi paaugstinātu rezultātu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Citi pretepilepsijas līdzekļi

In vitro dati liecina, ka spēja izraisīt mijiedarbību ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem (skatīt 5.2. apakšpunktu) ir maza. Tāpēc iespējamā zāļu mijiedarbība tika vērtēta, pamatojoties uz apkopotu klīnisko pētījumu analīzi, un, lai gan rezultāti netiek uzskatīti par tik spēcīgiem kā atsevišķu klīnisko mijiedarbības pētījumu rezultāti, tie apstiprina *in vitro* datus.

Ņemot vērā šos apkopotos datus, retigabīns neizraisa klīniski nozīmīgu ietekmi uz šādu pretepilepsijas līdzekļu minimālo koncentrāciju plazmā:

- karbamazepīns, klobazāms, klonazepāms, gabapentīns, lamotrigīns, levetiracetāms, okskarbazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, pregabalīns, topiramāts, valproāts, zonisamīds.

Bez tam, pamatojoties uz apkopotajiem datiem, šādi pretepilepsijas līdzekļi neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz retigabīna farmakokinētiku.

- lamotrigīns, levetiracetāms, okskarbazepīns, topiramāts, valproāts.

Šī analīze arī parādīja, ka līdzekļiem (fenitoīnam, karbamazepīnam un fenobarbitālam) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz retigabīna klīrensu.

Tomēr dati par līdzīga stāvokli nelielam pacientu skaitam mazākos II fāzes pētījumos liecina, ka

- fenitoīns var mazināt retigabīna kopējo sistēmisko iedarbību par 35%,
- karbamazepīns var mazināt retigabīna kopējo sistēmisko iedarbību par 33%.

Mijiedarbība ar digoksīnu

In vitro pētījuma dati liecināja, ka retigabīna N-acetilmetabolīts (NAMR) nomāca P-glikoproteīna mediētu digoksīna transportu no koncentrācijas atkarīgā veidā.

Pamatojoties uz pētījumu, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, retigabīns terapeitiskās devās (600-1200 mg dienā) izraisīja nenožīmīgu (8-18%) digoksīna AUC palielināšanos pēc vienreizējas perorālas digoksīna devas lietošanas. AUC palielināšanās nebija atkarīga no retigabīna devas un netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Nebija nozīmīgu izmaiņu attiecībā uz digoksīna C_{max}. Digoksīna devas pielāgošana nav nepieciešama.

Mijiedarbība ar anestēzijas līdzekļiem

Trobalt var palielināt dažu anestēzijas līdzekļu (piemēram, tiopentāla nātrija sāls; skatīt 5.1. apakšpunktu) izraisītas anestēzijas ilgumu.

Mijiedarbība ar alkoholu

Etanola (1,0 g/kg) lietošana vienlaikus ar retigabīnu (200 mg) veseliem brīvprātīgiem izraisīja redzes miglošanās pastiprināšanos. Ieteicams pacientus informēt par iespējamo ietekmi uz redzi, ja Trobalt tiek lietots vienlaikus ar alkoholu.

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi

Lietojot līdz 750 mg retigabīna dienas devas, nebija klīniski nozīmīgas retigabīna ietekmes uz iekšķīgi lietojamo pretapaugļošanās tablešu estrogēna (etinilestradiola) vai progestagēna (noretindrona) sastāvdaļu farmakokinētiku. Turklāt mazu devu kombinētās pretapaugļošanās tabletes klīniski nozīmīgi neietekmēja retigabīna farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ar pretepilepsijas līdzekļiem saistīts vispārējs risks

Reproduktīvā vecuma sievietēm jāsniedz speciālista konsultācija. Ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārskata nepieciešamība veikt ārstēšanu ar pretepilepsijas līdzekļiem. Sievietēm, kam tiek ārstēta epilepsija, jāizvairās no pretepilepsijas līdzekļu terapijas straujās pārtraukšanas, jo tas var radīt krampju lēkmes, kas var izraisīt nopietnas sekas sievietei un nedzimušajam bērnam.

Ar pretepilepsijas līdzekļiem ārstētu sieviešu pēcnācēju iedzimtu anomāliju risks ir 2 – 3 reizes lielāks par paredzamo sastopamību vispārējā populācijā (apmēram 3%). Biežāk novērotie defekti ir lūpas šķeltnes, kardiovaskulāras anomālijas un nervu caurulītes defekti. Ārstēšana ar vairākiem pretepilepsijas līdzekļiem ir saistīta ar lielāku iedzimtu anomāliju risku nekā monoterapijas gadījumā, tādēļ, kad vien iespējams, jāizmanto monoterapija.

Ar Trobalt saistītais risks

Nav pietiekami daudz datu par retigabīna lietošanu grūtniecēm. Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti ir nepietiekami, jo šajos pētījumos sasniegtais līmenis plazmā bija mazāks nekā cilvēkiem, kas lieto ieteicamās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Attīstības pētījumā žurkām, kuru mātes ārstētas ar retigabīnu grūsnības laikā, konstatēja atbildes reakcijas pret skaņas kairinātāju attīstības aizkavēšanos pēcnācējiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma.

Trobalt nav ieteicams grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, ja tās nelieto pretapaugļošanās līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai retigabīns izdalās mātes pienā cilvēkam. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka retigabīns un/vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Lēmums turpināt/pārtraukt barošanu ar krūti vai turpināt/pārtraukt ārstēšanu ar Trobalt jāpieņem, ņemot vērā zīdīšanas sniegto ieguvumu bērnam un Trobalt sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nekonstatēja ar retigabīna terapiju saistītu ietekmi uz fertilitāti. Tomēr šajos pētījumos sasniegtais līmenis plazmā bija mazāks nekā cilvēkiem, kas lieto ieteicamās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Retigabīna ietekme uz cilvēka fertilitāti nav noteikta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kontrolētos klīniskos pētījumos, īpaši devas titrēšanas laikā, novēroja tādas nevēlamas reakcijas kā reibonis, miegainība, dubultošanās un neskaidra redze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicams pacientus informēt par šādu blakusparādību risku ārstēšanas sākumā un pēc katra devas titrēšanas posma un ieteikt nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, kamēr pacienti nav novērojuši, kā Trobalt viņus ietekmē.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošuma īpašībām

Apkopotie drošuma dati no trīs daudzcentru, nejaušinātiem, dubultmaskētiem, placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem liecina, ka blakusparādības bijušas galvenokārt vieglas līdz vidēji smagas un lielākā daļa no tām novērota pirmajās 8 terapijas nedēļās. Reiboņa, miegainības, apjukuma, afāzijas, koordinācijas traucējumu, trīces, līdzsvara traucējumu, atmiņas traucējumu, gaitas traucējumu, neskaidras redzes un aizcietējuma gadījumā konstatēta sakarība ar devu.

Blakusparādības, kuru dēļ visbiežāk pārtraukta ārstēšana, ir reibonis, miegainība, nespēks un apjukums.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādību klasificēšanai izmantota šāda sistēma:

Ļoti bieži: $\geq 1/10$
Bieži: $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$
Retāk: $\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$
Reti: $\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$
Ļoti reti: $< 1/10\,000$.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Vielmaiņas un uzturēšanas traucējumi		Palielināta ķermeņa masa Palielināta ēstgriba	
Psihiskie traucējumi		Apjukums Psihotiski traucējumi Halucinācijas Dezorientācija Trauksme	
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Miegainība	Amnēzija Afāzija Koordinācijas traucējumi Vertigo Parestēzija Trīce Līdzsvara traucējumi Atmiņas traucējumi Disfāzija Dizartrija	Hipokinēzija

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
		Uzmanības traucējumi Gaitas traucējumi Mioklonuss	
Acu bojājumi	Pēc vairākus gadus ilgās terapijas novērotas acs audu, tai skaitā tīklenes, pigmentācijas pārmaiņas (krāsas maiņa). Daži gadījumi bijuši saistīti ar redzes traucējumiem.	Diplopija Neskaidra redze Iegūta viteliforma makulopātija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša Aizcietējums Dispepsija Sausums mutē	Disfāģija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Palielināti aknu funkcionālo testu rezultāti	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Novērota nagu, lūpu un/vai ādas iekrāsošanās zili-pelēcīgā krāsā, parasti lietojot lielākas devas un pēc vairākus gadus ilgās terapijas.		Izsitumi uz ādas Hiperhidroze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija Urīnācijas uzsākšanas grūtības Hematūrija Hromatūrija	Urīna aizture Nefrolitiāze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nespēks	Astēnija Vispārēja slikta pašsajūta Perifēriska tūska	

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Par blakusparādībām, kas saistītas ar urīnācijas traucējumiem, tai skaitā urīna aizturi, apkopotā drošuma datu bāzē ziņots 5% ar retigabīnu ārstēto pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielākā daļa blakusparādību radās pirmajās 8 terapijas nedēļās un saistību ar devu nekonstatēja.

Ar retigabīnu ārstētiem pacientiem apkopotā datu bāzē par apjukumu ziņots 9% pacientu, par halucinācijām 2% pacientu un par psihotiskiem traucējumiem 1% pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielākā daļa blakusparādību radās pirmajās 8 ārstēšanas nedēļās un tikai apjukumam konstatēja saistību ar devu.

Dati par blakusparādībām klīnisko pētījumu dalībniekiem liecināja, ka nagu, lūpu, ādas un/vai gļotādas krāsas izmaiņu biežums uz vienu zāļu iedarbības pacientgadu ir 3,6 %. Blakusparādības kumulatīvā sastopamība pēc 1, 2, 3, 4 un 5 zāļu iedarbības gadiem attiecīgi bija aptuveni 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% un 16,7%.

Aptuveni 30–40% klīnisko pētījumu dalībnieku, kurus ārstēja ar retigabīnu un kuriem tika veikti ādas un/vai oftalmoloģiskie izmeklējumi, tika konstatētas nagu, lūpu, ādas un/vai gļotādu krāsas izmaiņas un/vai neretināla acs pigmentācija, un aptuveni 15–30% klīnisko pētījumu dalībnieku, kurus ārstēja ar

retigabīnu un kuriem veica oftalmoloģiskos izmeklējumus, tika atklāta tīklenes pigmentācija. Bez tam gan klīniskajos pētījumos, gan spontānos ziņojumos konstatēti arī iegūtas viteliformā tipa makulopātijas gadījumi.

Dati liecina, ka gados vecākiem cilvēkiem var būt lielāka dažu centrālās nervu sistēmas blakusparādību, tai skaitā miegainības, amnēzijas, koordinācijas traucējumu, vertigo, trīces, līdzsvara traucējumu, atmiņas traucējumu un gaitas traucējumu, rašanās iespēja.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi un pazīmes

Pieredze par retigabīna pārdozēšanu ir ierobežota.

Klīniskos pētījumos ziņots par retigabīna pārdozēšanu, lietojot devu, kas lielāka par 2500 mg dienā. Papildus blakusparādībām, kas novērotas, lietojot terapeitiskās devas, retigabīna pārdozēšanas simptomi ir arī uzbudinājums, agresīva uzvedība un aizkaitināmība. Nav ziņots par paliekošām sekām.

Pētījumā ar brīvprātīgajiem sirds aritmija (sirdsdarbības apstāšanās/asistolija vai kambaru tahikardija) radās diviem pacientiem 3 stundu laikā pēc vienreizējas retigabīna 900 mg devas lietošanas. Aritmijas spontāni izzuda, un abi brīvprātīgie atveseļojās bez sekām.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacientam ieteicams veikt piemērotu atbalstošu terapiju atbilstoši klīniskām indikācijām, ieskaitot elektrokardiogrammas (EKG) kontroli. Turpmākā terapija jāveic atbilstoši vietējā toksikoloģijas centra ieteikumiem, ja tādi ir pieejami.

Pierādīts, ka hemodialīze pazemina retigabīna un NAMR koncentrāciju plazmā aptuveni par 50%.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03AX21.

Darbības mehānisms

Kālija kanāli ir vieni no jonu kanāliem, kuru darbību regulē spriegums, tie atrodas neironos un ir nozīmīgi neironu darbības nodrošināšanai. *In vitro* pētījumi liecina, ka retigabīns iedarbojas, galvenokārt, atverot neironu kālija kanālus (KCNQ2 [Kv7.2] un KCNQ3 [Kv7.3]). Tas stabilizē membrānu miera potenciālu un kontrolē neironu zemsliedzes elektrisko uzbudināmību, tādējādi novēršot epileptiformas aktivitātes izlaušanās iniciēšanu. Mutācijas KCNQ kanālos nosaka vairākus cilvēkam iedzimtus traucējumus, tai skaitā epilepsiju (KCNQ2 un 3). Retigabīna ietekme uz kālija kanāliem ir labi dokumentēta, tomēr citi mehānismi, ar kuru starpniecību retigabīns var nodrošināt iedarbību pret epilepsiju, vēl nav pilnībā izpētīti.

Vairākos krampju modeļos retigabīns palielināja tādu krampju indukcijas sliekšni, kurus izraisa maksimāls elektrošoks, pentilēntetrazols, pikrotoksīns un N-metil-D-aspartāts (NMDA). Retigabīnam

konstatētas arī inhibējošas īpašības vairāku stimulatoru modeļos, piemēram, pilnīgi ierosinātā stāvoklī un dažos gadījumos ierosinātā stāvokļa veidošanās laikā. Turklāt retigabīns efektīvi novērsa epileptiskā stāvokļa izraisītus krampjus grauzējiem ar kobalta ierosinātiem epileptogēniskiem bojājumiem un nomāca toniskos ekstensoru muskuļu krampjus ģenētiski predisponētām pelēm. Tomēr šo modeļu nozīme cilvēkam epilepsijas gadījumā nav zināma.

Farmakodinamiskā iedarbība

Žurkām retigabīns palielināja tiopentāla nātrija sāls ierosinātā miega ilgumu no aptuveni 4 līdz 53 minūtēm un propofola ierosinātā miega ilgumu no aptuveni 8 līdz 12 minūtēm. Ietekmi uz halotāna vai metoheksilāta nātrija sāls ierosinātā miega ilgumu nekonstatēja. Retigabīns var palielināt dažu anestēzijas līdzekļu (piemēram, tiopentāla nātrija sāls) izraisītas anestēzijas ilgumu.

Retigabīna papildterapijas klīniskā efektivitāte parciālu krampju gadījumā

Veikti trīs daudzcentru, nejaušināti, dubultmaskēti, placebo kontrolēti pētījumi kopumā 1239 pieaugušiem pacientiem, lai novērtētu retigabīna efektivitāti papildterapijas veidā parciālu krampju gadījumā ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās. Visiem iesaistītajiem pacientiem bija krampji, kas netiek pietiekami kontrolēti ar 1 – 3 vienlaikus lietotiem pretepilepsijas līdzekļiem, un vairāk nekā 75% no visiem pacientiem lietoja vienlaikus ≥ 2 pretepilepsijas līdzekļus. Visos pētījumos pacientiem vidējais epilepsijas ilgums bija 22 gadi un vidējais sākotnējais krampju biežums bija no 8 līdz 12 lēkmēm 28 dienu laikā. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma placebo vai retigabīnu pa 600, 900 vai 1200 mg dienā (skatīt 1. tabulu). Astoņas nedēļas ilgā sākotnējā periodā pacientiem bija jābūt ≥ 4 parciālām krampju lēkmēm 28 dienu laikā. Pacientiem bezkrampju periods nedrīkstēja būt ≥ 21 dienu ilgs. Balstterapijas fāzes ilgums bija 8 vai 12 nedēļas.

Primārie efektivitātes vērtētie raksturlielumi bija:

- procentuālās kopējā parciālo krampju biežuma pārmaiņas 28 dienu laikā, salīdzinot sākotnējo un dubultmaskēto fāzi (apvienojot devas titrēšanas un balstterapijas fāzes), visos trīs pētījumos;
- atbildes reakcijas biežums (definēts kā procentuālais pacientu daudzums, kam kopējais parciālo krampju biežums 28 dienu laikā mazinājies par $\geq 50\%$), salīdzinot sākotnējo un balstterapijas fāzi (tikai 301. un 302. pētījumā).

Retigabīns bija efektīvs papildterapijas līdzeklis pieaugušajiem ar parciāliem krampjiem trīs klīniskos pētījumos (1. tabula). Retigabīns bija statistiski nozīmīgi pārāks par placebo, lietojot pa 600 mg (vienā pētījumā), 900 mg (divos pētījumos) un 1200 mg dienā (divos pētījumos).

Pētījumi nebija paredzēti konkrētu pretepilepsijas līdzekļu kombināciju izvērtēšanai. Tādēļ nav pārliecinoši atspoguļota retigabīna efektivitāte un drošums, lietojot to vienlaikus ar tiem pretepilepsijas līdzekļiem, kuri retāk tiek izmantoti kā fona terapija klīniskajos pētījumos, tai skaitā ar levetiracetāmu.

1. tabula. Kopsavilkums par procentuālām izmaiņām attiecībā uz kopējo parciālo krampju biežumu 28 dienu laikā un atbildes reakcijas biežumu

Pētījums (n=populācija dubultmaskētā fāzē; n=populācija balstterapijas fāzē)	Placebo	Retigabīns		
		600 mg dienā	900 mg dienā	1 200 mg dienā
Pētījums 205 (n=396; n=303)				
Kopējā parciālo krampju biežuma % pārmaiņas (vidēji)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Atbildes reakcijas biežums (sekundārais vērtētais raksturlielums)	26%	28%	41%	41%*
Pētījums 301 (n=305; n=256)				
Kopējā parciālo krampju biežuma % pārmaiņas (vidēji)	-18%	~	~	-44%*
Atbildes reakcijas biežums	23%	~	~	56%*
Pētījums 302 (n=538; n=471)				
Kopējā parciālo krampju biežuma % pārmaiņas (vidēji)	-16%	-28%*	-40%*	~
Atbildes reakcijas biežums	19%	39%*	47%*	~

* Statistiski nozīmīgi, $p \leq 0,05$

~ Deva nav pētīta

Trīs placebo kontrolētu pētījumu atklātos pagarinājumos efektivitāte saglabājās visu vismaz 12 mēnešus ilgo novērošanas periodu (365 pacientiem).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Trobalt 0 – 2 gadus vecu bērnu ar *Lennox Gastaut* sindromu apakšgrupā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Trobalt 2 – 18 gadus veciem bērniem ar *Lennox Gastaut* sindromu un 0 – 18 gadus veciem bērniem ar parciāliem krampjiem (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Gan pēc vienreizējas, gan atkārtotas perorālu devu lietošanas retigabīns strauji uzsūcas, un vidējās t_{max} vērtības parasti ir 0,5 – 2 stundas. Retigabīna absolūtā perorālā biopieejamība salīdzinājumā ar intravenozo devu ir aptuveni 60%.

Lietojot retigabīnu treknas maltītes laikā, kopējais absorbētais retigabīna daudzums nemainījās, bet ēdiens mazināja C_{max} mainīgumu starp indivīdiem (23%), salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā (41%), un izraisīja C_{max} palielināšanos (38%). Nav sagaidāms, ka ēdiena ietekme uz C_{max} normālos klīniskajos apstākļos varētu būt klīniski nozīmīga. Tādēļ Trobalt var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Koncentrācijas diapazonā no 0,1 līdz 2 µg/ml aptuveni 80% retigabīna saistās ar plazmas olbaltumvielām. Retigabīna izkļedes tilpums pēc intravenozas ievadīšanas līdzsvara apstākļos ir 2 – 3 l/kg.

Biotransformācija

Retigabīns cilvēka organismā tiek intensīvi metabolizēts. Nozīmīga retigabīna devas daļa tiek pārvērsta par neaktīviem N-glikuronīdiem. Retigabīns tiek metabolizēts arī par N-acetilmetabolītu (NAMR), kas pēc tam tiek arī glikuronizēts. NAMR piemīt pretepileptiska iedarbība, bet tā ir vājāka nekā retigabīnam dzīvnieku krampju modeļos.

Nav pierādījumu par oksidatīvu retigabīna vai NAMR metabolismu aknās citohroma P450 enzīmu ietekmē. Tādēļ maz ticams, ka lietošana vienlaikus ar citohroma P450 enzīmu inhibitoriem vai induktoriem ietekmēs retigabīna vai NAMR farmakokinētiku.

In vitro pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām liecināja, ka spēja inhibēt galveno citohroma P450 izoenzīmus (arī CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 un CYP3A4/5) retigabīnam piemīt nelielā mērā vai nemaz. Turklāt retigabīns un NAMR neinducēja CYP1A2 vai CYP3A4/5 cilvēka primāros hepatocītos. Tādēļ maz ticams, ka retigabīns ietekmē galveno citohroma P450 izoenzīmu substrātu farmakokinētiku, nomācot vai inducējot enzīmus.

Eliminācija

Retigabīna eliminācija notiek, kombinējoties aknu metabolismam un izvadīšanai caur nierēm. Kopumā aptuveni 84% devas konstatējami urīnā, arī N-acetilmetabolīts (18%), pamata aktīvās vielas un N-acetilmetabolīta N-glikuronīdi (24%) vai pamata aktīvā viela (36%). Tikai 14% retigabīna izdalās ar izkārnījumiem. Retigabīna eliminācijas pusperiods no plazmas ir aptuveni 6 – 10 stundas. Retigabīna kopējais klīrenss no plazmas pēc intravenozas ievades parasti ir 0,4 – 0,6 l/h/kg.

Linearitāte

Retigabīna farmakokinētika pamatā ir lineāra, lietojot vienreizēju 25 – 600 mg devu veseliem brīvprātīgajiem, un līdz 1200 mg dienā epilepsijas slimniekiem, negaidīta uzkrāšanās pēc atkārtotas lietošanas nenotiek.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumā retigabīna AUC palielinājās par aptuveni 30% brīvprātīgajiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 – 80 ml/min) un par aptuveni 100% brīvprātīgajiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min), salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams pielāgot Trobalt devu, bet pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem Trobalt devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienreizējas devas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem un pētāmām personām ar nieru slimību terminālā stadijā retigabīna AUC pētāmām personām ar nieru slimību terminālā stadijā bija palielināts par aptuveni 100%, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem.

Otrā vienreizējas devas pētījumā, kurā piedalījās pētāmās personas ar nieru slimību terminālā stadijā, kurām regulāri tika veikta hemodialīze (n= 8), dialīzes uzsākšana aptuveni 4 stundas pēc vienreizējas retigabīna devas (100 mg) izraisīja retigabīna koncentrācijas plazmā pazeminājumu vidēji par 52% no dialīzes sākuma līdz beigām. Koncentrācijas plazmā pazeminājums dialīzes laikā variēja no 34 līdz 60%, izņemot vienu personu, kam tā pazeminājās par 17%.

Aknu darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumā klīniski nozīmīgu ietekmi uz retigabīna AUC brīvprātīgajiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (5 – 6 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) nekonstatēja. Retigabīna AUC bija palielināts par aptuveni 50% brīvprātīgajiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7 – 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) un par aptuveni 100% brīvprātīgajiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (> 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas), salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem. Pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicams pielāgot Trobalt devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Populācijas farmakokinētikas analīzē retigabīna klīrenss palielinājās līdz ar ķermeņa virsmas laukuma pieaugumu. Tomēr šo palielināšanos neuzskata par klīniski nozīmīgu, un tā kā retigabīna deva tiek titrēta atbilstoši konkrētā pacienta atbildes reakcijai un panesamībai, deva atbilstoši ķermeņa masai nav jāpielāgo.

Gados vecāki pacienti (65 gadus veci un vecāki)

Vienreizējas devas pētījumā retigabīna eliminācija veselīgiem gados vecākiem brīvprātīgajiem (66 – 82 g.v.) bija lēnāka nekā veselīgiem jauniem pieaugušiem brīvprātīgajiem, kā rezultātā AUC bija lielāks (par aptuveni 40 – 50%) un terminālais eliminācijas pusperiods bija ilgāks (30%) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dzimums

Vienreizējas devas pētījuma rezultāti liecināja, ka jauniem pieaugušiem brīvprātīgajiem retigabīna $C_{\max}$ sievietēm bija aptuveni par 65% lielāka nekā vīriešiem un gados vecākiem brīvprātīgajiem (66 – 82 g.v.), retigabīna $C_{\max}$ sievietēm bija par aptuveni 75% lielāka nekā vīriešiem. Normalizējot $C_{\max}$ atbilstoši ķermeņa masai, jaunām sievietēm vērtības bija par aptuveni 30% lielākas nekā vīriešiem un gados vecākām sievietēm par aptuveni 40% lielākas nekā vīriešiem. Tomēr pēc ķermeņa masas normalizētā klīrensa atšķirības atkarībā no dzimuma nekonstatēja, un tā kā retigabīna deva tiek titrēta saskaņā ar konkrētā pacienta atbildes reakciju un panesamību, devas pielāgošana atbilstoši dzimumam nav nepieciešama.

Rase

Vairāku ar veselīgiem brīvprātīgiem veiktu pētījumu papildanalīze liecināja, ka veselīgiem melnādainiem brīvprātīgajiem retigabīna klīrenss ir par 20% mazāks nekā veselīgiem baltās rases brīvprātīgajiem. Tomēr šī ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu, tādēļ netiek ieteikta Trobalt devas pielāgošana.

Pediātriskā populācija

Retigabīna farmakokinētika bērniem līdz 12 gadu vecumam nav pētīta.

Atklātā atkārtotu devu farmakokinētikas, drošuma un panesamības pētījumā pieciem pacientiem, kuriem bija daļēji krampji un kuru vecums bija no 12 gadiem līdz nepilniem 18 gadiem, tika noteikts, ka retigabīna farmakokinētika pusaudžiem atbilst retigabīna farmakokinētikai, kas novērota pieaugušajiem. Tomēr retigabīna efektivitāte un drošums pusaudžiem nav noteikts..

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos maksimālās devas ierobežoja retigabīna pastiprinātā farmakoloģiskā ietekme (tai skaitā ataksiju, hipokinēziju un trīci). Pie koncentrācijas, kas neizraisa ietekmi, iedarbība uz dzīvniekiem šajos pētījumos kopumā bija mazāka nekā cilvēkiem, lietojot ieteiktās klīniskās devas.

Pētījumos ar suņiem novēroja žultspūšļa izplešanos, bet nebija pierādījumu par holestāzi vai citu žultspūšļa darbības traucējumu pazīmju, un izdalītais žults tilpums nebija mainījies. Žultspūšļa

izplešanās suņiem izraisīja lokālu aknu nospiedumu. Klīniskas žultspūšļa darbības traucējumu pazīmes nekonstatēja.

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par genotoksicitāti vai iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Toksiska ietekme uz reproduktīvo spēju

Retigabīns neietekmēja fertilitāti un vispārējo reproduktīvo veiktspēju.

Žurkām retigabīns un/vai tā metabolīti šķērsoja placentu, radot audos līdzīgu koncentrāciju kā mātiņas un augļa organismā.

Pēc retigabīna lietošanas grūsniem dzīvniekiem organoģenēzes laikā pierādījumus par teratogēnu ietekmi nekonstatēja. Peri- un postnatālās attīstības pētījumā žurkām retigabīna lietošana bija saistīta ar palielinātu perinatālo mirstību pēc lietošanas grūtniecības laikā. Turklāt konstatēja aizkavētu atbildes reakcijas veidošanos pret skaņas kairinājumu. Šīs atrades izpaudās, sasniedzot kopējās iedarbības līmeni, kas bija zemāks nekā lietojot klīniski ieteiktās devas, un vienlaikus novēroja toksisku ietekmi mātiņai (arī ataksiju, hipokinēziju, trīci un samazinātu ķermeņa masas pieaugumu). Toksiskā iedarbība mātiņai traucēja palielināt devu, tādējādi noskaidrojot drošuma robežas, ārstējot cilvēku.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrija sāls
Hipromeloze
Magnija stearāts
Mikrokristāliskā celuloze

Apvalks

100 mg tabletes:

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Talks (E553b)
Indigo karmīna alumīnija laka (E132)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Lecitīns (sojas)
Ksantāna sveķi

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

100 mg tabletes:

Necaurspīdīgi PVH-PVDH-alumīnija folijas blisteri. Iepakojumi pa 21 vai 84 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 28. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 14. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trobalt 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg retigabīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Dzeltenas iegarenas, 7,1 mm x 14 mm apvalkotas tabletes ar apzīmējumu „RTG-200” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Trobalt indicēts 18 gadus veciem vai vecākiem epilepsijas slimniekiem pret zālēm rezistentu parciālu krampju (ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās) papildterapijai, ja citas piemērotas kombinācijas ar citām zālēm nav bijušas pietiekami efektīvas vai tām bijusi slihta panesamība.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Trobalt deva jātitrē atbilstoši katra pacienta atbildes reakcijai, lai optimizētu līdzsvaru starp iedarbīgumu un panesamību.

Sākotnēji maksimālā kopējā dienas deva ir 300 mg (100 mg trīs reizes dienā). Pēc tam kopējo dienas devu palielina par ne vairāk kā 150 mg katru nedēļu, ņemot vērā konkrētā pacienta atbildes reakciju un zāļu panesamību. Paredzams, ka efektīva balstdeva būs 600 – 1200 mg dienā.

Maksimālā kopējā balstdeva ir 1200 mg dienā. Nav noteikts drošums un efektivitāte devām, kas lielākas par 1200 mg dienā.

Ja pacienti izlaiž vienu vai vairākas devas, viņiem ieteicams ieņemt vienu devu, tiklīdz viņi par to atceras.

Pēc tam, kad ieņemta izlaistā deva, nākamo devu drīkst lietot ne ātrāk kā pēc 3 stundām, un pēc tam jāturpina zāles lietot pēc ierastās shēmas.

Pārtraucot Trobalt lietošanu, deva jāsamazina pakāpeniski vismaz 3 nedēļu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki (no 65 gadu vecuma)

Informācija par retigabīna drošumu un efektivitāti pacientiem no 65 gadu vecuma ir ierobežota. Gados vecākiem pacientiem Trobalt sākumdevu un balstdevu ieteicams samazināt. Sākotnējā kopējā dienas deva ir 150 mg dienā, un titrēšanas posmā atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas un zāļu panesamības dienas devu drīkst palielināt par ne vairāk kā 150 mg katru nedēļu. Devas, kas pārsniedz 900 mg dienā, nav ieteicamas (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Retigabīns un tā metabolīti tiek eliminēti galvenokārt ekskrēcijas veidā caur nierēm.

Pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 – 80 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu) Trobalt sākumdevu un balstdevu ieteicams samazināt par 50%. Sākotnējā kopējā dienas deva ir 150 mg, un devas titrēšanas perioda laikā kopējo dienas devu ieteicams palielināt par 50 mg katru nedēļu līdz maksimālajai kopējai devai 600 mg dienā.

Pacienti ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veic hemodialīzi, dialīzes dienā kā parasti jālieto trīs dienas devas. Turklāt uzreiz pēc hemodialīzes ieteicama viena papildu deva. Ja dialīzes beigu posmā rodas krampji, nākamo dialīzes procedūru sākumā var apsvērt papildu devas lietošanu.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas 5 – 6, skatīt 5.2. apakšpunktu) deva nav jāsamazina.

Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas ≥ 7 , skatīt 5.2. apakšpunktu) Trobalt sākumdevu un balstdevu ieteicams samazināt par 50%. Kopējā dienas sākumdeva ir 150 mg un devas titrēšanas perioda laikā kopējo dienas devu ieteicams palielināt par 50 mg katru nedēļu līdz maksimālajai kopējai devai 600 mg dienā.

Pediatriskā populācija

Retigabīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pašlaik pieejamā informācija par farmakokinētiku norādīta 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām sniegt nav iespējams.

Lietošanas veids

Trobalt ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jālieto katru dienu trīs atsevišķās devās. Tabletes jānorij nesasmalcinātā veidā, un tās nedrīkst sakošļāt, saspīest vai dalīt.

Trobalt var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Acu bojājums

Ilgstošos retigabīna klīniskos pētījumos ziņots par acs audu, tai skaitā tīklenes, pigmentācijas pārmaiņām (krāsas maiņu), kas dažkārt, bet ne vienmēr notikušas kopā ar ādas, lūpu un nagu pigmentācijas pārmaiņām (skatīt rindkopu zemāk un 4.8. apakšpunktu). Dažiem pacientiem ir novērots tīklenes pigmentācijas pārmaiņu atgriezeniskums pēc retigabīna lietošanas pārtraukšanas. Šīs atrades ilglaika prognoze pašlaik nav zināma, bet daži gadījumi bijuši saistīti ar redzes traucējumiem. Atklāta arī īpašas formas tīklenes dzeltenā plankuma patoloģija ar viteliformas makulopātijas pazīmēm (skatīt 4.8. apakšpunktu), un vairumā gadījumu tā diagnosticēta ar optiskās koherences tomogrāfijas (OKT) attēldiagnostikas metodi. Viteliformās makulopātijas progresēšanas ātrums un tās ietekme uz tīklenes

un dzeltenā plankuma funkcijām un redzi nav skaidra. Ir ziņots par redzes patoloģijām (redzes lauka sašaurināšanos, centrālās jutības zudumu un samazinātu redzes asumu).

Visiem pacientiem pirms terapijas sākšanas un turpmāk terapijas laikā vismaz reizi 6 mēnešos jāveic vispusīga oftalmoloģiska izmeklēšana, kurā jāietver redzes asuma noteikšana, acs izmeklējums ar spraugas lampu, acs dibena fotografēšana ar paplašinātu zīlīti un dzeltenā plankuma OKT. Ja tiek atklātas tīklenes pigmenta izmaiņas, viteliforma makulopātija vai redzes izmaiņas, ārstēšanu ar Trobalt drīkst turpināt tikai pēc rūpīgas ieguvumu un riska attiecības atkārtotas izvērtēšanas. Ja terapija tiek turpināta, pacients jānovēro pastiprināti.

Ādas bojājums

Ilgstošos retigabīna klīniskajos pētījumos ziņots par ādas, lūpu un nagu pigmentācijas pārmaiņām (krāsas maiņu), un dažkārt, bet ne vienmēr tās notikušas kopā ar acs audu pigmentācijas pārmaiņām (skatīt rindkopu iepriekš un 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kam rodas šādas izmaiņas, ārstēšanu ar Trobalt drīkst turpināt tikai pēc rūpīgas ieguvumu un riska attiecības atkārtotas izvērtēšanas.

Urīna aizture

Kontrolētos klīniskos pētījumos ar retigabīnu ziņots par urīna aizturi, dizūriju un urinācijas uzsākšanas grūtībām, parasti pirmajās 8 terapijas nedēļās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Trobalt piesardzīgi jālieto pacientiem, kam ir urīna aiztures risks, un ieteicams pacientiem sniegt informāciju par šo iespējamo blakusparādību risku.

QT intervāls

Sirds vadītspējas pētījumā veseliem dalībniekiem pierādīts, ka retigabīns, titrēts līdz 1200 mg dienā, izraisīja QT pagarināšanos. Individuālā koriģētā QT intervāla (*Individual Corrected QT Interval - QTcI*) vidējo pagarināšanos par līdz pat 6,7 ms (95% vienaspusēja TI augšējā robeža 12,6 ms) novēroja 3 stundu laikā pēc devas lietošanas. Jāievēro piesardzība, ordinējot Trobalt kopā ar zālēm, par kurām zināms, ka tās pagarina QT intervālu, un pacientiem ar diagnosticētu QT intervāla pagarināšanos, sastrēguma sirds mazspēju, kambaru hipertrofiju, hipokaliēmiju vai hipomagnēmiju, kā arī uzsākot terapiju pacientiem, kuri ir 65 gadus veci vai vecāki.

Šiem pacientiem pirms Trobalt terapijas uzsākšanas ieteicams pierakstīt elektrokardiogrammu (EKG), un tiem, kam koriģētais QT intervāls sākotnēji ir > 440 ms, EKG jāpieraksta, sasniedzot balstdevu.

Psihiskie traucējumi

Kontrolētos klīniskos pētījumos ar retigabīnu novērots apjukums, psihotiski traucējumi un halucinācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs reakcijas parasti radās pirmo 8 terapijas nedēļu laikā un nereti bija par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai skartajiem pacientiem. Ieteicams pacientus informēt par šo iespējamo blakusparādību risku.

Pašnāvības risks

Ziņots par pašnāvnieciskām domām un rīcību pacientiem, kas ārstēti ar pretepilepsijas līdzekļiem vairāku indikāciju gadījumā. Veicot nejaušinātu, placebo kontrolētu pretepilepsijas līdzekļu pētījumu meta-analīzi, arī konstatēja nelielu palielinātu pašnāvniecisku domu un rīcības risku. Šī riska rašanās mehānisms nav zināms un pieejamie dati neizslēdz palielināta riska iespējamību, lietojot retigabīnu.

Tādēļ pacienti jānovēro, lai konstatētu pazīmes, kas liecina par pašnāvnieciskām domām un rīcību, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka meklēt medicīnisku palīdzību, ja rodas pazīmes, kas liecina par pašnāvnieciskām domām vai rīcību.

Gados vecāki pacienti (65 gadus veci un vecāki)

Gados vecākiem pacientiem var būt palielināts centrālās nervu sistēmas traucējumu, urīna aiztures un priekškambaru mirdzēšanas risks. Šai pacientu grupai Trobalt jālieto uzmanīgi, un vēlams lietot samazinātu sākuma un balstdevu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Krampji, pārtraucot zāļu lietošanu

Trobalt lietošana jāpārtrauc pakāpeniski, lai mazinātu iespējamu atsitiena krampju risku. Trobalt devu ieteicams samazināt ne mazāk kā 3 nedēļu laikā, izņemot gadījumus, kad drošuma apsvērumu dēļ zāļu lietošana jāpārtrauc strauji (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Laboratoriskās analīzes

Pierādīts, ka retigabīns ietekmē klīniski laboratoriskos izmeklējumus bilirubīna līmeņa noteikšanai gan serumā, gan urīnā, izraisot nepatiesi paaugstinātu rezultātu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Citi pretepilepsijas līdzekļi

In vitro dati liecina, ka spēja izraisīt mijiedarbību ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem (skatīt 5.2. apakšpunktu) ir maza. Tāpēc iespējamā zāļu mijiedarbība tika vērtēta, pamatojoties uz apkopotu klīnisko pētījumu analīzi, un, lai gan rezultāti netiek uzskatīti par tik spēcīgiem kā atsevišķu klīnisko mijiedarbības pētījumu rezultāti, tie apstiprina *in vitro* datus.

Ņemot vērā šos apkopotos datus, retigabīns neizraisa klīniski nozīmīgu ietekmi uz šādu pretepilepsijas līdzekļu minimālo koncentrāciju plazmā:

- karbamazepīns, klobazāms, klonazepāms, gabapentīns, lamotrigīns, levetiracetāms, okskarbazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, pregabalīns, topiramāts, valproāts, zonisamīds.

Bez tam, pamatojoties uz apkopotajiem datiem, šādi pretepilepsijas līdzekļi neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz retigabīna farmakokinētiku.

- lamotrigīns, levetiracetāms, okskarbazepīns, topiramāts, valproāts.

Šī analīze arī parādīja, ka līdzekļiem (fenitoīnam, karbamazepīnam un fenobarbitālam) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz retigabīna klīrensu.

Tomēr dati par līdzīga stāvokli nelielam pacientu skaitam mazākos II fāzes pētījumos liecina, ka

- fenitoīns var mazināt retigabīna kopējo sistēmisko iedarbību par 35%,
- karbamazepīns var mazināt retigabīna kopējo sistēmisko iedarbību par 33%.

Mijiedarbība ar digoksīnu

In vitro pētījuma dati liecināja, ka retigabīna N-acetilmetabolīts (NAMR) nomāca P-glikoproteīna mediētu digoksīna transportu no koncentrācijas atkarīgā veidā.

Pamatojoties uz pētījumu, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, retigabīns terapeitiskās devās (600-1200 mg dienā) izraisīja nenožīmīgu (8-18%) digoksīna AUC palielināšanos pēc vienreizējas perorālas digoksīna devas lietošanas. AUC palielināšanās nebija atkarīga no retigabīna devas un netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Nebija nozīmīgu izmaiņu attiecībā uz digoksīna C_{max}. Digoksīna devas pielāgošana nav nepieciešama.

Mijiedarbība ar anestēzijas līdzekļiem

Trobalt var palielināt dažu anestēzijas līdzekļu (piemēram, tiopentāla nātrija sāls; skatīt 5.1. apakšpunktu) izraisītas anestēzijas ilgumu.

Mijiedarbība ar alkoholu

Etanola (1,0 g/kg) lietošana vienlaikus ar retigabīnu (200 mg) veseliem brīvprātīgiem izraisīja redzes miglošanās pastiprināšanos. Ieteicams pacientus informēt par iespējamo ietekmi uz redzi, ja Trobalt tiek lietots vienlaikus ar alkoholu.

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi

Lietojot līdz 750 mg retigabīna dienas devas, nebija klīniski nozīmīgas retigabīna ietekmes uz iekšķīgi lietojamo pretapaugļošanās tablešu estrogēna (etinilestradiola) vai progestagēna (noretindrona) sastāvdaļu farmakokinētiku. Turklāt mazu devu kombinētās pretapaugļošanās tabletes klīniski nozīmīgi neietekmēja retigabīna farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ar pretepilepsijas līdzekļiem saistīts vispārējs risks

Reproduktīvā vecuma sievietēm jāsniedz speciālista konsultācija, ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārskata nepieciešamība veikt ārstēšanu ar pretepilepsijas līdzekļiem. Sievietēm, kam tiek ārstēta epilepsija, jāizvairās no pretepilepsijas līdzekļu terapijas straužas pārtraukšanas, jo tas var radīt krampju lēkmes, kas var izraisīt nopietnas sekas sievietei un nedzimušajam bērnam.

Ar pretepilepsijas līdzekļiem ārstētu sieviešu pēcnācējiem iedzimtu anomāliju risks ir 2 – 3 reizes lielāks par paredzamo sastopamību vispārējā populācijā (apmēram 3%). Biežāk novērotie defekti ir lūpas šķeltne, kardiovaskulāras anomālijas un nervu caurulītes defekti. Ārstēšana ar vairākiem pretepilepsijas līdzekļiem ir saistīta ar lielāku iedzimtu anomāliju risku nekā monoterapijas gadījumā, tādēļ, kad vien iespējams, jāizmanto monoterapija.

Ar Trobalt saistītais risks

Nav pietiekami daudz datu par retigabīna lietošanu grūtniecēm. Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti ir nepietiekami, jo šajos pētījumos sasniegtais līmenis plazmā bija mazāks nekā cilvēkiem, kas lieto ieteicamās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Attīstības pētījumā žurkām, kuru mātes ārstētas ar retigabīnu grūsnības laikā, konstatēja atbildes reakcijas pret skaņas kairinātāju attīstības aizkavēšanos pēcnācējiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma.

Trobalt nav ieteicams grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, ja tās nelieto pretapaugļošanās līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai retigabīns izdalās mātes pienā cilvēkam. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka retigabīns un/vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Lēmums turpināt/pārtraukt barošana ar krūti vai turpināt/pārtraukt ārstēšanu ar Trobalt jāpieņem, ņemot vērā zīdīšanas sniegto ieguvumu bērnam un Trobalt sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nekonstatēja ar retigabīna terapiju saistītu ietekmi uz fertilitāti. Tomēr šajos pētījumos sasniegtais līmenis plazmā bija mazāks nekā cilvēkiem, kas lieto ieteicamās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Retigabīna ietekme uz cilvēka fertilitāti nav noteikta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kontrolētos klīniskos pētījumos, īpaši devas titrēšanas laikā, novēroja tādas nevēlamas reakcijas kā reibonis, miegainība, dubultošanās un neskaidra redze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicams pacientus informēt par šādu blakusparādību risku ārstēšanas sākumā un pēc katra devas titrēšanas posma un ieteikt nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, kamēr pacienti nav novērojuši, kā Trobalt viņus ietekmē.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošuma īpašībām

Apkopotie drošuma dati no trīs daudzcentru, nejaušinātiem, dubultmaskētiem placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem liecina, ka blakusparādības bijušas galvenokārt vieglas līdz vidēji smagas un lielākā daļa no tām novērota pirmajās 8 terapijas nedēļās. Reibona, miegainības, apjukuma, afāzijas, koordinācijas traucējumu, trīces, līdzsvara traucējumu, atmiņas traucējumu, gaitas traucējumu, neskaidras redzes un aizcietējuma gadījumā konstatēta sakarība ar devu.

Blakusparādības, kuru dēļ visbiežāk pārtraukta ārstēšana, ir reibonis, miegainība, nespēks un apjukums.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādību klasificēšanai izmantota šāda sistēma:

Ļoti bieži:	$\geq 1/10$
Bieži:	$\geq 1/100$ līdz $< 1/10$
Retāk:	$\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$
Reti:	$\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$
Ļoti reti:	$< 1/10\,000$

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Palielināta ķermeņa masa Palielināta ēstgriba	
Psihiskie traucējumi		Apjukums Psihotiski traucējumi Halucinācijas Dezorientācija Trauksme	
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Miegainība	Amnēzija Afāzija Koordinācijas traucējumi	Hipokinēzija

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
		Vertigo Parestēzija Trīce Līdzsvara traucējumi Atmiņas traucējumi Disfāzija Dizartrijs Uzmanības traucējumi Gaitas traucējumi Mioklonuss	
Acu bojājumi	Pēc vairākus gadus ilgas terapijas novērotas acs audu, tai skaitā tīklenes, pigmentācijas pārmaiņas (krāsas maiņa). Daži gadījumi bijuši saistīti ar redzes traucējumiem.	Diplopija Neskaidra redze Iegūta viteliforma makulopātija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša Aizcietējums Dispepsija Sausums mutē	Disfāģija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Palielinātu aknu funkcionālo testu rezultāti	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Novērota nagu, lūpu un/vai ādas iekrāsošanās zili pelēcīgā krāsā parasti lietojot lielākas devas un pēc vairākus gadus ilgas terapijas.		Izsitumi uz ādas Hiperhidroze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija Urīnācijas uzsākšanas grūtības Hematūrija Hromatūrija	Urīna aizture Nefrolitiāze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nespēks	Astēnija Vispārēja slikta pašsajūta Perifēriska tūska	

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Par blakusparādībām, kas saistītas ar urīnācijas traucējumiem, tai skaitā urīna aizturi, apkopotā drošuma datu bāzē ziņots 5% ar retigabīnu ārstēto pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielākā daļa blakusparādību radās pirmajās 8 terapijas nedēļās un saistību ar devu nekonstatēja.

Ar retigabīnu ārstētiem pacientiem apkopotā datu bāzē par apjukumu ziņots 9% pacientu, par halucinācijām 2% pacientu un par psihotiskiem traucējumiem 1% pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielākā daļa blakusparādību radās pirmajās 8 ārstēšanas nedēļās un tikai apjukumam konstatēja saistību ar devu.

Dati par blakusparādībām klīnisko pētījumu dalībniekiem liecināja, ka nagu, lūpu, ādas un/vai gļotādas krāsas izmaiņu biežums uz vienu zāļu iedarbības pacientgadu ir 3,6 %. Blakusparādības kumulatīvā sastopamība pēc 1, 2, 3, 4 un 5 zāļu iedarbības gadiem attiecīgi bija aptuveni 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% un 16,7%.

Aptuveni 30–40% klīnisko pētījumu dalībnieku, kurus ārstēja ar retigabīnu un kuriem tika veikti ādas un/vai oftalmoloģiskie izmeklējumi, tika konstatētas nagu, lūpu, ādas un/vai gļotādu krāsas izmaiņas un/vai neretināla acs pigmentācija, un aptuveni 15–30% klīnisko pētījumu dalībnieku, kurus ārstēja ar retigabīnu un kuriem veica oftalmoloģiskos izmeklējumus, tika atklāta tīklenes pigmentācija. Bez tam gan klīniskajos pētījumos, gan spontānos ziņojumos konstatēti arī iegūtas viteliformā tipa makulopātijas gadījumi.

Dati liecina, ka gados vecākiem cilvēkiem var būt lielāka dažu centrālās nervu sistēmas blakusparādību, tai skaitā miegainības, amnēzijas, koordinācijas traucējumu, vertigo, trīces, līdzsvara traucējumu, atmiņas traucējumu un gaitas traucējumu, rašanās iespēja.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Ikdējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi un pazīmes

Pieredze par retigabīna pārdozēšanu ir ierobežota.

Klīniskos pētījumos ziņots par retigabīna pārdozēšanu, lietojot devu, kas lielāka par 2500 mg dienā. Papildus blakusparādībām, kas novērotas, lietojot terapeitiskās devas, retigabīna pārdozēšanas simptomi ir arī uzbudinājums, agresīva uzvedība un aizkaitināmība. Nav ziņots par paliekošām sekām.

Pētījumā ar brīvprātīgajiem sirds aritmija (sirdsdarbības apstāšanās/asistolija vai kambaru tahikardija) radās diviem pacientiem 3 stundu laikā pēc vienreizējas retigabīna 900 mg devas lietošanas. Aritmijas spontāni izzuda, un abi brīvprātīgie atveseļojās bez sekām.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacientam ieteicams veikt piemērotu atbalstošu terapiju atbilstoši klīniskām indikācijām, ieskaitot elektrokardiogrammas (EKG) kontroli. Turpmākā terapija jāveic atbilstoši vietējā toksikoloģijas centra ieteikumiem, ja tādi ir pieejami.

Pierādīts, ka hemodialīze pazemina retigabīna un NAMR koncentrāciju plazmā aptuveni par 50%.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03AX21.

Darbības mehānisms

Kālija kanāli ir vieni no jonu kanāliem, kuru darbību regulē spriegums, tie atrodas neironos un ir nozīmīgi neironu darbības nodrošināšanai. *In vitro* pētījumi liecina, ka retigabīns iedarbojas, galvenokārt, atverot neironu kālija kanālus (KCNQ2 [Kv7.2] un KCNQ3 [Kv7.3]). Tas stabilizē

membrānu miera potenciālu un kontrolē neironu zemsliedzīga elektrisko uzbudināmību, tādējādi novēršot epileptiformas aktivitātes izlaušanās iniciēšanu. Mutācijas KCNQ kanālos nosaka vairākus cilvēkam iedzimtus traucējumus, tai skaitā epilepsiju (KCNQ2 un 3). Retigabīna ietekme uz kālija kanāliem ir labi dokumentēta, tomēr citi mehānismi, ar kuru starpniecību retigabīns var nodrošināt iedarbību pret epilepsiju, vēl nav pilnībā izpētīti.

Vairākos krampju modeļos retigabīns palielināja tādu krampju indukcijas sliekšni, kurus izraisa maksimāls elektrošoks, pentilēntetrazols, pikrotoksīns un N-metil-D-aspartāts (NMDA). Retigabīnam konstatētas arī inhibējošas īpašības vairāku stimulatoru modeļos, piemēram, pilnīgi ierosinātā stāvoklī un dažos gadījumos ierosinātā stāvokļa veidošanās laikā. Turklāt retigabīns efektīvi novērša epileptiskā stāvokļa izraisītus krampjus grauzējiem ar kobalta ierosinātiem epileptogēniskiem bojājumiem un nomāca toniskos ekstensoru muskuļu krampjus ģenētiski predisponētām pelēm. Tomēr šo modeļu nozīme cilvēkam epilepsijas gadījumā nav zināma.

Farmakodinamiskā iedarbība

Žurkām retigabīns palielināja tiopentāla nātrija sāls ierosinātā miega ilgumu no aptuveni 4 līdz 53 minūtēm un propofola ierosinātā miega ilgumu no aptuveni 8 līdz 12 minūtēm. Ietekmi uz halotāna vai metoheksilāta nātrija sāls ierosinātā miega ilgumu nekonstatēja. Retigabīns vai palielināt dažu anestēzijas līdzekļu (piemēram, tiopentāla nātrija sāls) izraisītas anestēzijas ilgumu.

Retigabīna papildterapijas klīniskā efektivitāte parciālu krampju gadījumā

Veikti trīs daudzcentru, nejaušināti, dubultmaskēti, placebo kontrolēti pētījumi kopumā 1239 pieaugušiem pacientiem, lai novērtētu retigabīna efektivitāti papildterapijas veidā parciālu krampju gadījumā ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās. Visiem ieskaitītajiem pacientiem bija krampji, kas netiek pietiekami kontrolēti ar 1 – 3 vienlaikus lietotiem pretepilepsijas līdzekļiem, un vairāk nekā 75% no visiem pacientiem lietoja vienlaikus ≥ 2 pretepilepsijas līdzekļus. Visos pētījumos pacientiem vidējais epilepsijas ilgums bija 22 gadi un vidējais sākotnējais krampju biežums bija no 8 līdz 12 lēkmēm 28 dienu laikā. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma placebo vai retigabīnu pa 600, 900 vai 1200 mg dienā (skatīt 1. tabulu). Astoņas nedēļas ilgā sākotnējā periodā pacientiem bija jābūt ≥ 4 parciālām krampju lēkmēm 28 dienu laikā. Pacientiem bezkrampju periods nedrīkstēja būt ≥ 21 dienu ilgs. Balstterapijas fāzes ilgums bija 8 vai 12 nedēļas.

Primārie efektivitātes vērtētie raksturlielumi bija:

- procentuālās kopējā parciālo krampju biežuma pārmaiņas 28 dienu laikā, salīdzinot sākotnējo un dubultmaskēto fāzi (apvienojot devas titrēšanas un balstterapijas fāzes), visos trīs pētījumos;
- atbildes reakcijas biežums (definēts kā procentuālais pacientu daudzums, kam kopējais parciālo krampju biežums 28 dienu laikā mazinājies par $\geq 50\%$), salīdzinot sākotnējo un balstterapijas fāzi (tikai 301. un 302. pētījumā).

Retigabīns bija efektīvs papildterapijas līdzeklis pieaugušajiem ar parciāliem krampjiem trīs klīniskos pētījumos (1. tabula). Retigabīns bija statistiski nozīmīgi pārāks par placebo, lietojot pa 600 mg (vienā pētījumā), 900 mg (divos pētījumos) un 1200 mg dienā (divos pētījumos).

Pētījumi nebija paredzēti konkrētu pretepilepsijas līdzekļu kombināciju izvērtēšanai. Tādēļ nav pārliecinoši atspoguļota retigabīna efektivitāte un drošums, lietojot to vienlaikus ar tiem pretepilepsijas līdzekļiem, kuri retāk tiek izmantoti kā fona terapija klīniskajos pētījumos, tai skaitā ar levetiracetāmu.

1. tabula. Kopsavilkums par procentuālām izmaiņām attiecībā uz kopējo parciālo krampju biežumu 28 dienu laikā un atbildes reakcijas biežumu

Pētījums (n=populācija dubultmaskētā fāzē; <i>n=populācija balstterapijas fāzē</i>)	Placebo	Retigabīns		
		600 mg dienā	900 mg dienā	1 200 mg dienā
Pētījums 205 (n=396; n=303)				
Kopējā parciālo krampju biežuma % pārmaiņas (vidēji)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Atbildes reakcijas biežums (sekundārais vērtētais raksturlielums)	26%	28%	41%	41%*
Pētījums 301 (n=305; n=256)				
Kopējā parciālo krampju biežuma % pārmaiņas (vidēji)	-18%	~	~	-44%*
Atbildes reakcijas biežums	23%	~	~	56%*
Pētījums 302 (n=538; n=471)				
Kopējā parciālo krampju biežuma % pārmaiņas (vidēji)	-16%	-28%*	-40%*	~
Atbildes reakcijas biežums	19%	39%*	47%*	~

* Statistiski nozīmīgi, $p \leq 0,05$

~ Deva nav pētīta

Trīs placebo kontrolētu pētījumu atklātos pagarinājumos efektivitāte saglabājās visu vismaz 12 mēnešus ilgo novērošanas periodu (365 pacientiem).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Trobalt 0 – 2 gadus vecu bērnu ar *Lennox Gastaut* sindromu apakšgrupā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Trobalt 2 – 18 gadus veciem bērniem ar *Lennox Gastaut* sindromu un 0 – 18 gadus veciem bērniem ar parciāliem krampjiem (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakoloģiskās īpašības

Uzsūkšanās

Gan pēc vienreizējas, gan atkārtotas perorālu devu lietošanas retigabīns strauji uzsūcas, un vidējās t_{max} vērtības parasti ir 0,5 – 2 stundas. Retigabīna absolūtā perorālā biopieejamība salīdzinājumā ar intravenozo devu ir aptuveni 60%.

Lietojot retigabīnu treknas maltītes laikā, kopējais absorbētais retigabīna daudzums nemainījās, bet ēdiens mazināja C_{max} mainīgumu starp indivīdiem (23%), salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā (41%), un izraisīja C_{max} palielināšanos (38%). Nav sagaidāms, ka ēdiena ietekme uz C_{max} normālos klīniskajos apstākļos varētu būt klīniski nozīmīga. Tādēļ Trobalt var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Koncentrācijas diapazonā no 0,1 līdz 2 µg/ml aptuveni 80% retigabīna saistās ar plazmas olbaltumvielām. Retigabīna izkļedes tilpums pēc intravenozas ievadīšanas līdzsvara apstākļos ir 2 – 3 l/kg.

Biotransformācija

Retigabīns cilvēka organismā tiek intensīvi metabolizēts. Nozīmīga retigabīna devas daļa tiek pārvērsta par neaktīviem N-glikuronīdiem. Retigabīns tiek metabolizēts arī par N-acetilmetabolītu (NAMR), kas pēc tam tiek arī glikuronizēts. NAMR piemīt pretepileptiska iedarbība, bet tā ir vājāka nekā retigabīnam dzīvnieku krampju modeļos.

Nav pierādījumu par oksidatīvu retigabīna vai NAMR metabolismu aknās citohroma P450 enzīmu ietekmē. Tādēļ maz ticams, ka lietošana vienlaikus ar citohroma P450 enzīmu inhibitoriem vai induktoriem ietekmēs retigabīna vai NAMR farmakokinētiku.

In vitro pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām liecināja, ka spēja inhibēt galveno citohroma P450 izoenzīmus (arī CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 un CYP3A4/5) retigabīnam piemīt nelielā mērā vai nemaz. Turklāt retigabīns un NAMR neinducēja CYP1A2 vai CYP3A4/5 cilvēka primāros hepatocītos. Tādēļ maz ticams, ka retigabīns ietekmē galveno citohroma P450 izoenzīmu substrātu farmakokinētiku, nomācot vai inducējot enzīmus.

Eliminācija

Retigabīna eliminācija notiek, kombinējoties aknu metabolismam un izvadīšanai caur nierēm. Kopumā aptuveni 84% devas konstatējami urīnā, arī N-acetilmetabolīts (18%), pamata aktīvās vielas un N-acetilmetabolīta N-glikuronīdi (24%) vai pamata aktīvā viela (36%). Tikai 14% retigabīna izdalās ar izkārnījumiem. Retigabīna eliminācijas pusperiods no plazmas ir aptuveni 6 – 10 stundas. Retigabīna kopējais klīrenss no plazmas pēc intravenozas ievades parasti ir 0,4 – 0,6 l/h/kg.

Linearitāte

Retigabīna farmakokinētika pamatā ir lineāra, lietojot vienreizēju 25 – 600 mg devu veseliem brīvprātīgajiem, un līdz 1200 mg dienā epilepsijas slimniekiem, negaidīta uzkrāšanās pēc atkārtotas lietošanas nenotiek.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumā retigabīna AUC palielinājās par aptuveni 30% brīvprātīgajiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 – 80 ml/min) un par aptuveni 100% brīvprātīgajiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min), salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams pielāgot Trobalt devu, bet pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem Trobalt devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienreizējas devas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem un pētāmām personām ar nieru slimību terminālā stadijā retigabīna AUC pētāmām personām ar nieru slimību terminālā stadijā bija palielināts par aptuveni 100%, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem.

Otrā vienreizējas devas pētījumā, kurā piedalījās pētāmās personas ar nieru slimību terminālā stadijā, kurām regulāri tika veikta hemodialīze (n= 8), dialīzes uzsākšana aptuveni 4 stundas pēc vienreizējas retigabīna devas (100 mg) izraisīja retigabīna koncentrācijas plazmā pazeminājumu vidēji par 52% no dialīzes sākuma līdz beigām. Koncentrācijas plazmā pazeminājums dialīzes laikā variēja no 34 līdz 60%, izņemot vienu personu, kam tā pazeminājās par 17%.

Aknu darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumā klīniski nozīmīgu ietekmi uz retigabīna AUC brīvprātīgajiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (5 – 6 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) nekonstatēja. Retigabīna AUC bija palielināts par aptuveni 50% brīvprātīgajiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7 – 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) un par aptuveni 100% brīvprātīgajiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (> 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas), salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem. Pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicams pielāgot Trobalt devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Populācijas farmakokinētikas analīzē retigabīna klīrenss palielinājās līdz ar ķermeņa virsmas laukuma pieaugumu. Tomēr šo palielināšanos neuzskata par klīniski nozīmīgu, un tā kā retigabīna deva tiek titrēta atbilstoši konkrētā pacienta atbildes reakcijai un panesamībai, deva atbilstoši ķermeņa masai nav jāpielāgo.

Gados vecāki pacienti (65 gadus veci un vecāki)

Vienreizējas devas pētījumā retigabīna eliminācija veselīgiem gados vecākiem brīvprātīgajiem (66 – 82 g.v.) bija lēnāka nekā veselīgiem jauniem pieaugušiem brīvprātīgajiem, kā rezultātā AUC bija lielāks (par aptuveni 40 – 50%) un terminālais eliminācijas pusperiods bija ilgāks (30%) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dzimums

Vienreizējas devas pētījuma rezultāti liecināja, ka jauniem pieaugušiem brīvprātīgajiem retigabīna $C_{\max}$ sievietēm bija aptuveni par 65% lielāka nekā vīriešiem un gados vecākiem brīvprātīgajiem (66 – 82 g.v.), retigabīna $C_{\max}$ sievietēm bija par aptuveni 75% lielāka nekā vīriešiem. Normalizējot $C_{\max}$ atbilstoši ķermeņa masai, jaunām sievietēm vērtības bija par aptuveni 30% lielākas nekā vīriešiem un gados vecākām sievietēm par aptuveni 40% lielākas nekā vīriešiem. Tomēr pēc ķermeņa masas normalizētā klīrensa atšķirības atkarībā no dzimuma nekonstatēja, un tā kā retigabīna deva tiek titrēta saskaņā ar konkrētā pacienta atbildes reakciju un panesamību, devas pielāgošana atbilstoši dzimumam nav nepieciešama.

Rase

Vairāku ar veselīgiem brīvprātīgiem veiktu pētījumu papildanalīze liecināja, ka veselīgiem melnādainiem brīvprātīgajiem retigabīna klīrenss ir par 20% mazāks nekā veselīgiem baltās rases brīvprātīgajiem. Tomēr šī ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu, tādēļ netiek ieteikta Trobalt devas pielāgošana.

Pediatriskā populācija

Retigabīna farmakokinētika bērniem līdz 12 gadu vecumam nav pētīta.

Atklātā atkārtotu devu farmakokinētikas, drošuma un panesamības pētījumā pieciem pacientiem, kuriem bija daļēji krampji un kuru vecums bija no 12 gadiem līdz nepilniem 18 gadiem, tika noteikts, ka retigabīna farmakokinētika pusaudžiem atbilst retigabīna farmakokinētikai, kas novērota pieaugušajiem. Tomēr retigabīna efektivitāte un drošums pusaudžiem nav noteikts.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos maksimālās devas ierobežoja retigabīna pastiprinātā farmakoloģiskā ietekme (tai skaitā ataksiju, hipokinēziju un trīci). Pie koncentrācijas, kas neizraisa ietekmi, iedarbība uz dzīvniekiem šajos pētījumos kopumā bija mazāka nekā cilvēkiem, lietojot ieteiktās klīniskās devas.

Pētījumos ar suņiem novēroja žultspūšļa izplešanos, bet nebija pierādījumu par holestāzi vai citu žultspūšļa darbības traucējumu pazīmju, un izdalītais žults tilpums nebija mainījies. Žultspūšļa

izplešanās suņiem izraisīja lokālu aknu nospiedumu. Klīniskas žultspūšļa darbības traucējumu pazīmes nekonstatēja.

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par genotoksicitāti vai iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Toksiska ietekme uz reproduktīvo spēju

Retigabīns neietekmēja fertilitāti un vispārējo reproduktīvo veiktspēju.

Žurkām retigabīns un/vai tā metabolīti šķērsoja placentu, radot audos līdzīgu koncentrāciju kā mātiņas un augļa organismā.

Pēc retigabīna lietošanas grūsniem dzīvniekiem organoģenēzes laikā pierādījumus par teratogēnu ietekmi nekonstatēja. Peri- un postnatālās attīstības pētījumā žurkām retigabīna lietošana bija saistīta ar palielinātu perinatālo mirstību pēc lietošanas grūtniecības laikā. Turklāt konstatēja aizkavētu atbildes reakcijas veidošanos pret skaņas kairinājumu. Šīs atrades izpaudās, sasniedzot kopējās iedarbības līmeni, kas bija zemāks nekā lietojot klīniski ieteiktās devas, un vienlaikus novēroja toksisku ietekmi mātiņai (arī ataksiju, hipokinēziju, trīci un samazinātu ķermeņa masas pieaugumu). Toksiskā iedarbība mātiņai traucēja palielināt devu, tādējādi noskaidrojot drošuma robežas, ārstējot cilvēku.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrija sāls
Hipromeloze
Magnija stearāts
Mikrokristāliskā celuloze

Apvalks

200 mg tabletes:

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Talks (E553b)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Lecitīns (sojas)
Ksantāna sveķi

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

200 mg tabletes:

Necaurspīdīgi PVH- PVDH-alumīnija folijas blisteri. Iepakojums pa 84 apvalkotām tabletēm; multi-iepakojums pa 168 (2 x 84) apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 28. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 14. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trobalt 300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg retigabīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Zaļas iegarenas, 7,1 mm x 16 mm apvalkotas tabletes ar apzīmējumu „RTG-300” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Trobalt indicēts 18 gadus veciem vai vecākiem epilepsijas slimniekiem pret zālēm rezistentu parciālu krampju (ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās) papildterapijai, ja citas piemērotas kombinācijas ar citām zālēm nav bijušas pietiekami efektīvas vai tām bijusi slihta panesamība.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Trobalt deva jātitrē atbilstoši katra pacienta atbildes reakcijai, lai optimizētu līdzsvaru starp iedarbīgumu un panesamību.

Sākotnēji maksimālā kopējā dienas deva ir 300 mg (100 mg trīs reizes dienā). Pēc tam kopējo dienas devu palielina par ne vairāk kā 150 mg katru nedēļu, ņemot vērā konkrētā pacienta atbildes reakciju un zāļu panesamību. Paredzams, ka efektīva balstdeva būs 600 – 1200 mg dienā.

Maksimālā kopējā balstdeva ir 1200 mg dienā. Nav noteikts drošums un efektivitāte devām, kas lielākas par 1200 mg dienā.

Ja pacienti izlaiž vienu vai vairākas devas, viņiem ieteicams ieņemt vienu devu, tiklīdz viņi par to atceras.

Pēc tam, kad ieņemta izlaistā deva, nākamo devu drīkst lietot ne ātrāk kā pēc 3 stundām, un pēc tam jāturpina zāles lietot pēc ierastās shēmas.

Pārtraucot Trobalt lietošanu, deva jāsamazina pakāpeniski vismaz 3 nedēļu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki (no 65 gadu vecuma)

Informācija par retigabīna drošumu un efektivitāti pacientiem no 65 gadu vecuma ir ierobežota. Gados vecākiem pacientiem Trobalt sākumdevu un balstdevu ieteicams samazināt. Sākotnējā kopējā dienas deva ir 150 mg dienā, un titrēšanas posmā atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas un zāļu panesamības dienas devu drīkst palielināt par ne vairāk kā 150 mg katru nedēļu. Devas, kas pārsniedz 900 mg dienā, nav ieteicamas (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Retigabīns un tā metabolīti tiek eliminēti galvenokārt ekskrecijas veidā caur nierēm.

Pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 – 80 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu) Trobalt sākumdevu un balstdevu ieteicams samazināt par 50%. Sākotnējā kopējā dienas deva ir 150 mg, un devas titrēšanas perioda laikā kopējo dienas devu ieteicams palielināt par 50 mg katru nedēļu līdz maksimālajai kopējai devai 600 mg dienā.

Pacienti ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veic hemodialīzi, dialīzes dienā kā parasti jālieto trīs dienas devas. Turklāt uzreiz pēc hemodialīzes ieteicama viena papildu deva. Ja dialīzes beigu posmā rodas krampji, nākamo dialīzes procedūru sākumā var apsvērt papildu devas lietošanu.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas 5 – 6, skatīt 5.2. apakšpunktu) deva nav jāsamazina.

Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas ≥ 7 , skatīt 5.2. apakšpunktu) Trobalt sākumdevu un balstdevu ieteicams samazināt par 50%. Kopējā dienas sākumdeva ir 150 mg un devas titrēšanas perioda laikā kopējo dienas devu ieteicams palielināt par 50 mg katru nedēļu līdz maksimālajai kopējai devai 600 mg dienā.

Pediatriskā populācija

Retigabīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pašlaik pieejamā informācija par farmakokinētiku norādīta 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām sniegt nav iespējams.

Lietošanas veids

Trobalt ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jālieto katru dienu trīs atsevišķās devās. Tabletes jānorij nesasmalcinātā veidā, un tās nedrīkst sakošļāt, saspīest vai dalīt.

Trobalt var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Acu bojājums

Ilgstošos retigabīna klīniskos pētījumos ziņots par acs audu, tai skaitā tīklenes, pigmentācijas pārmaiņām (krāsas maiņu), kas dažkārt, bet ne vienmēr notikušas kopā ar ādas, lūpu un nagu pigmentācijas pārmaiņām (skatīt rindkopu zemāk un 4.8. apakšpunktu). Dažiem pacientiem ir novērots tīklenes pigmentācijas pārmaiņu atgriezeniskums pēc retigabīna lietošanas pārtraukšanas. Šīs atrades ilglaika prognoze pašlaik nav zināma, bet daži gadījumi bijuši saistīti ar redzes traucējumiem.

Atklāta arī īpašas formas tīklenes dzeltenā plankuma patoloģija ar viteliformas makulopātijas pazīmēm (skatīt 4.8. apakšpunktu), un vairumā gadījumu tā diagnosticēta ar optiskās koherences tomogrāfijas (OKT) attēldiagnostikas metodi. Viteliformās makulopātijas progresēšanas ātrums un tās

ietekme uz tīklenes un dzeltenā plankuma funkcijām un redzi nav skaidra. Ir ziņots par redzes patoloģijām (redzes lauka sašaurināšanos, centrālās jutības zudumu un samazinātu redzes asumu).

Visiem pacientiem pirms terapijas sākšanas un turpmāk terapijas laikā vismaz reizi 6 mēnešos jāveic vispusīga oftalmoloģiska izmeklēšana, kurā jāietver redzes asuma noteikšana, acs izmeklējums ar spraugas lampu, acs dibena fotografēšana ar paplašinātu zīlīti un dzeltenā plankuma OKT. Ja tiek atklātas tīklenes pigmenta izmaiņas, viteliforma makulopātija vai redzes izmaiņas, ārstēšanu ar Trobalt drīkst turpināt tikai pēc rūpīgas ieguvumu un riska attiecības atkārtotas izvērtēšanas. Ja terapija tiek turpināta, pacients jānovēro pastiprināti.

Ādas bojājums

Ilgstošos retigabīna klīniskajos pētījumos ziņots par ādas, lūpu un nagu pigmentācijas pārmaiņām (krāsas maiņu), un dažkārt, bet ne vienmēr tās notikušas kopā ar acs audu pigmentācijas pārmaiņām (skatīt rindkopu iepriekš un 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kam rodas šādas izmaiņas, ārstēšanu ar Trobalt drīkst turpināt tikai pēc rūpīgas ieguvumu un riska attiecības atkārtotas izvērtēšanas.

Urīna aizture

Kontrolētos klīniskos pētījumos ar retigabīnu ziņots par urīna aizturi, dizūriju un urinācijas uzsākšanas grūtībām, parasti pirmajās 8 terapijas nedēļās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Trobalt piesardzīgi jālieto pacientiem, kam ir urīna aiztures risks, un ieteicams pacientiem sniegt informāciju par šo iespējamo blakusparādību risku.

QT intervāls

Sirds vadītspējas pētījumā veseliem dalībniekiem pierādīts, ka retigabīns, titrēts līdz 1200 mg dienā, izraisīja QT pagarināšanos. Individuālā koriģētā QT intervāla (*Individual Corrected QT Interval - QTcI*) vidējo pagarināšanos par līdz pat 6,7 ms (95% vienaspusēja TI augšējā robeža 12,6 ms) novēroja 3 stundu laikā pēc devas lietošanas. Jāievēro piesardzība, ordinējot Trobalt kopā ar zālēm, par kurām zināms, ka tās pagarina QT intervālu, un pacientiem ar diagnosticētu QT intervāla pagarināšanos, sastrēguma sirds mazspēju, kambaru hipertrofiju, hipokaliēmiju vai hipomagnēmiju, kā arī uzsākot terapiju pacientiem, kuri ir 65 gadus veci vai vecāki.

Šiem pacientiem pirms Trobalt terapijas uzsākšanas ieteicams pierakstīt elektrokardiogrammu (EKG), un tiem, kam koriģētais QT intervāls sākotnēji ir > 440 ms, EKG jāpieraksta, sasniedzot balstdevu.

Psihiskie traucējumi

Kontrolētos klīniskos pētījumos ar retigabīnu novērots apjukums, psihotiski traucējumi un halucinācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs reakcijas parasti radās pirmo 8 terapijas nedēļu laikā un nereti bija par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai skartajiem pacientiem. Ieteicams pacientus informēt par šo iespējamo blakusparādību risku.

Pašnāvības risks

Ziņots par pašnāvnieciskām domām un rīcību pacientiem, kas ārstēti ar pretepilepsijas līdzekļiem vairāku indikāciju gadījumā. Veicot nejaušinātu, placebo kontrolētu pretepilepsijas līdzekļu pētījumu meta-analīzi, arī konstatēja nelielu palielinātu pašnāvniecisku domu un rīcības risku. Šī riska rašanās mehānisms nav zināms un pieejamie dati neizslēdz palielināta riska iespējamību, lietojot retigabīnu.

Tādēļ pacienti jānovēro, lai konstatētu pazīmes, kas liecina par pašnāvnieciskām domām un rīcību, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka meklēt medicīnisku palīdzību, ja rodas pazīmes, kas liecina par pašnāvnieciskām domām vai rīcību.

Gados vecāki pacienti (65 gadus veci un vecāki)

Gados vecākiem pacientiem var būt palielināts centrālās nervu sistēmas traucējumu, urīna aiztures un priekškambaru mirdzēšanas risks. Šai pacientu grupai Trobalt jālieto uzmanīgi, un vēlams lietot samazinātu sākuma un balstdevu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Krampji, pārtraucot zāļu lietošanu

Trobalt lietošana jāpārtrauc pakāpeniski, lai mazinātu iespējamu atsitiena krampju risku. Trobalt devu ieteicams samazināt ne mazāk kā 3 nedēļu laikā, izņemot gadījumus, kad drošuma apsvērumu dēļ zāļu lietošana jāpārtrauc strauji (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Laboratoriskās analīzes

Pierādīts, ka retigabīns ietekmē klīniski laboratoriskos izmeklējumus bilirubīna līmeņa noteikšanai gan serumā, gan urīnā, izraisot nepatiesi paaugstinātu rezultātu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Citi pretepilepsijas līdzekļi

In vitro dati liecina, ka spēja izraisīt mijiedarbību ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem (skatīt 5.2. apakšpunktu) ir maza. Tāpēc iespējamā zāļu mijiedarbība tika vērtēta, pamatojoties uz apkopotu klīnisko pētījumu analīzi, un, lai gan rezultāti netiek uzskatīti par tik spēcīgiem kā atsevišķu klīnisko mijiedarbības pētījumu rezultāti, tie apstiprina *in vitro* datus.

Ņemot vērā šos apkopotos datus, retigabīns neizraisa klīniski nozīmīgu ietekmi uz šādu pretepilepsijas līdzekļu minimālo koncentrāciju plazmā:

- karbamazepīns, klobazāms, klonazepāms, gabapentīns, lamotrigīns, levetiracetāms, okskarbazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, pregabalīns, topiramāts, valproāts, zonisamīds.

Bez tam, pamatojoties uz apkopotajiem datiem, šādi pretepilepsijas līdzekļi neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz retigabīna farmakokinētiku.

- lamotrigīns, levetiracetāms, okskarbazepīns, topiramāts, valproāts.

Šī analīze arī parādīja, ka līdzekļiem (fenitoīnam, karbamazepīnam un fenobarbitālam) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz retigabīna klīrensu.

Tomēr dati par līdzīga stāvokli nelielam pacientu skaitam mazākos II fāzes pētījumos liecina, ka

- fenitoīns var mazināt retigabīna kopējo sistēmisko iedarbību par 35%,
- karbamazepīns var mazināt retigabīna kopējo sistēmisko iedarbību par 33%.

Mijiedarbība ar digoksīnu

In vitro pētījuma dati liecināja, ka retigabīna N-acetilmetabolīts (NAMR) nomāca P-glikoproteīna mediētu digoksīna transportu no koncentrācijas atkarīgā veidā.

Pamatojoties uz pētījumu, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, retigabīns terapeitiskās devās (600- 1200 mg dienā) izraisīja nenožīmīgu (8-18%) digoksīna AUC palielināšanos pēc vienreizējas perorālas digoksīna devas lietošanas. AUC palielināšanās nebija atkarīga no retigabīna devas un netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Nebija nozīmīgu izmaiņu attiecībā uz digoksīna C_{max}. Digoksīna devas pielāgošana nav nepieciešama.

Mijiedarbība ar anestēzijas līdzekļiem

Trobalt var palielināt dažu anestēzijas līdzekļu (piemēram, tiopentāla nātrija sāls; skatīt 5.1. apakšpunktu) izraisītas anestēzijas ilgumu.

Mijiedarbība ar alkoholu

Etanola (1,0 g/kg) lietošana vienlaikus ar retigabīnu (200 mg) veseliem brīvprātīgiem izraisīja redzes miglošanās pastiprināšanos. Ieteicams pacientus informēt par iespējamo ietekmi uz redzi, ja Trobalt tiek lietots vienlaikus ar alkoholu.

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi

Lietojot līdz 750 mg retigabīna dienas devas, nebija klīniski nozīmīgas retigabīna ietekmes uz iekšķīgi lietojamo pretapaugļošanās tablešu estrogēna (etinilestradiola) vai progestagēna (noretindrona) sastāvdaļu farmakokinētiku. Turklāt mazu devu kombinētās pretapaugļošanās tabletes klīniski nozīmīgi neietekmēja retigabīna farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ar pretepilepsijas līdzekļiem saistīts vispārējs risks

Reproduktīvā vecuma sievietēm jāsniedz speciālista konsultācija, ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārskata nepieciešamība veikt ārstēšanu ar pretepilepsijas līdzekļiem. Sievietēm, kam tiek ārstēta epilepsija, jāizvairās no pretepilepsijas līdzekļu terapijas straužas pārtraukšanas, jo tas var radīt krampju lēkmes, kas var izraisīt nopietnas sekas sievietei un nedzimušajam bērnam.

Ar pretepilepsijas līdzekļiem ārstētu sieviešu pēcnācējiem iedzimtu anomāliju risks ir 2 – 3 reizes lielāks par paredzamo sastopamību vispārējā populācijā (apmēram 3%). Biežāk novērotie defekti ir lūpas šķeltne, kardiovaskulāras anomālijas un nervu caurulītes defekti. Ārstēšana ar vairākiem pretepilepsijas līdzekļiem ir saistīta ar lielāku iedzimtu anomāliju risku nekā monoterapijas gadījumā, tādēļ, kad vien iespējams, jāizmanto monoterapija.

Ar Trobalt saistītais risks

Nav pietiekami daudz datu par retigabīna lietošanu grūtniecēm. Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti ir nepietiekami, jo šajos pētījumos sasniegtais līmenis plazmā bija mazāks nekā cilvēkiem, kas lieto ieteicamās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Attīstības pētījumā žurkām, kuru mātes ārstētas ar retigabīnu grūsnības laikā, konstatēja atbildes reakcijas pret skaņas kairinātāju attīstības aizkavēšanos pēcnācējiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma.

Trobalt nav ieteicams grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, ja tās nelieto pretapaugļošanās līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai retigabīns izdalās mātes pienā cilvēkam. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka retigabīns un/vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Lēmums turpināt/pārtraukt barošana ar krūti vai turpināt/pārtraukt ārstēšanu ar Trobalt jāpieņem, ņemot vērā zīdīšanas sniegto ieguvumu bērnam un Trobalt sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nekonstatēja ar retigabīna terapiju saistītu ietekmi uz fertilitāti. Tomēr šajos pētījumos sasniegtais līmenis plazmā bija mazāks nekā cilvēkiem, kas lieto ieteicamās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Retigabīna ietekme uz cilvēka fertilitāti nav noteikta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kontrolētos klīniskos pētījumos, īpaši devas titrēšanas laikā, novēroja tādas nevēlamas reakcijas kā reibonis, miegainība, dubultošanās un neskaidra redze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicams pacientus informēt par šādu blakusparādību risku ārstēšanas sākumā un pēc katra devas titrēšanas posma un ieteikt nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, kamēr pacienti nav novērojuši, kā Trobalt viņus ietekmē.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošuma īpašībām

Apkopotie drošuma dati no trīs daudzcentru, nejaušinātiem, dubultmaskētiem placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem liecina, ka blakusparādības bijušas galvenokārt vieglas līdz vidēji smagas un lielākā daļa no tām novērota pirmajās 8 terapijas nedēļās. Reibona, miegainības, apjukuma, afāzijas, koordinācijas traucējumu, trīces, līdzsvara traucējumu, atmiņas traucējumu, gaitas traucējumu, neskaidras redzes un aizcietējuma gadījumā konstatēta sakarība ar devu.

Blakusparādības, kuru dēļ visbiežāk pārtraukta ārstēšana, ir reibonis, miegainība, nespēks un apjukums.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādību klasificēšanai izmantota šāda sistēma:

Ļoti bieži:	≥1/10
Bieži:	≥1/100 līdz <1/10
Retāk:	≥1/1 000 līdz <1/100
Reti:	≥1/10 000 līdz <1/1 000
Ļoti reti:	<1/10 000.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Palielināta ķermeņa masa Palielināta ēstgriba	
Psihiskie traucējumi		Apjukums Psihotiski traucējumi Halucinācijas Dezorientācija Trauksme	
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Miegainība	Amnēzija Afāzija Koordinācijas traucējumi	Hipokinēzija

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
		Vertigo Parestēzija Trīce Līdzsvara traucējumi Atmiņas traucējumi Disfāzija Dizartrijs Uzmanības traucējumi Gaitas traucējumi Mioklonuss	
Acu bojājumi	Pēc vairākus gadus ilgās terapijas novērotas acs audu, tai skaitā tīklenes, pigmentācijas pārmaiņas (krāsas maiņa). Daži gadījumi bijuši saistīti ar redzes traucējumiem.	Diplopija Neskaidra redze Iegūta viteliforma makulopātija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša Aizcietējums Dispepsija Sausums mutē	Disfāģija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Palielināti aknu funkcionālo testu rezultāti	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Novērota nagu, lūpu un/vai ādas iekrāsošanās zili pelēcīgā krāsā parasti lietojot lielākas devas un pēc vairākus gadus ilgās terapijas.		Izsitumi uz ādas Hiperhidroze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija Urīnācijas uzsākšanas grūtības Hematūrija Hromatūrija	Urīna aizture Nefrolitiāze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Nespēks	Astēnija Vispārēja slikta pašsajūta Perifēriska tūska	

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Par blakusparādībām, kas saistītas ar urīnācijas traucējumiem, tai skaitā urīna aizturi, apkopotā drošuma datu bāzē ziņots 5% ar retigabīnu ārstēto pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielākā daļa blakusparādību radās pirmajās 8 terapijas nedēļās un saistību ar devu nekonstatēja.

Ar retigabīnu ārstētiem pacientiem apkopotā datu bāzē par apjukumu ziņots 9% pacientu, par halucinācijām 2% pacientu un par psihotiskiem traucējumiem 1% pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielākā daļa blakusparādību radās pirmajās 8 ārstēšanas nedēļās un tikai apjukumam konstatēja saistību ar devu.

Dati par blakusparādībām klīnisko pētījumu dalībniekiem liecināja, ka nagu, lūpu, ādas un/vai gļotādas krāsas izmaiņu biežums uz vienu zāļu iedarbības pacientgadu ir 3,6 %. Blakusparādības kumulatīvā sastopamība pēc 1, 2, 3, 4 un 5 zāļu iedarbības gadiem attiecīgi bija aptuveni 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% un 16,7%.

Aptuveni 30–40% klīnisko pētījumu dalībnieku, kurus ārstēja ar retigabīnu un kuriem tika veikti ādas un/vai oftalmoloģiskie izmeklējumi, tika konstatētas nagu, lūpu, ādas un/vai gļotādu krāsas izmaiņas un/vai neretināla acs pigmentācija, un aptuveni 15–30% klīnisko pētījumu dalībnieku, kurus ārstēja ar retigabīnu un kuriem veica oftalmoloģiskos izmeklējumus, tika atklāta tīklenes pigmentācija. Bez tam gan klīniskajos pētījumos, gan spontānos ziņojumos konstatēti arī iegūtas viteliformā tipa makulopātijas gadījumi.

Dati liecina, ka gados vecākiem cilvēkiem var būt lielāka dažu centrālās nervu sistēmas blakusparādību, tai skaitā miegainības, amnēzijas, koordinācijas traucējumu, vertigo, trīces, līdzsvara traucējumu, atmiņas traucējumu un gaitas traucējumu, rašanās iespēja.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi un pazīmes

Pieredze par retigabīna pārdozēšanu ir ierobežota.

Klīniskos pētījumos ziņots par retigabīna pārdozēšanu, lietojot devu, kas lielāka par 2500 mg dienā. Papildus blakusparādībām, kas novērotas, lietojot terapeitiskās devas, retigabīna pārdozēšanas simptomi ir arī uzbudinājums, agresīva uzvedība un aizkaitināmība. Nav ziņots par paliekošām sekām.

Pētījumā ar brīvprātīgajiem sirds aritmija (sirdsdarbības apstāšanās/asistolija vai kambaru tahikardija) radās diviem pacientiem 3 stundu laikā pēc vienreizējas retigabīna 900 mg devas lietošanas. Aritmijas spontāni izzuda, un abi brīvprātīgie atveseļojās bez sekām.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacientam ieteicams veikt piemērotu atbalstošu terapiju atbilstoši klīniskām indikācijām, ieskaitot elektrokardiogrammas (EKG) kontroli. Turpmākā terapija jāveic atbilstoši vietējā toksikoloģijas centra ieteikumiem, ja tādi ir pieejami.

Pierādīts, ka hemodialīze pazemina retigabīna un NAMR koncentrāciju plazmā aptuveni par 50%.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03AX21.

Darbības mehānisms

Kālija kanāli ir vieni no jonu kanāliem, kuru darbību regulē spriegums, tie atrodas neironos un ir nozīmīgi neironu darbības nodrošināšanai. *In vitro* pētījumi liecina, ka retigabīns iedarbojas, galvenokārt, atverot neironu kālija kanālus (KCNQ2 [Kv7.2] un KCNQ3 [Kv7.3]). Tas stabilizē

membrānu miera potenciālu un kontrolē neironu zemsliedzīga elektrisko uzbudināmību, tādējādi novēršot epileptiformas aktivitātes izlaušanās iniciēšanu. Mutācijas KCNQ kanālos nosaka vairākus cilvēkam iedzimtus traucējumus, tai skaitā epilepsiju (KCNQ2 un 3). Retigabīna ietekme uz kālija kanāliem ir labi dokumentēta, tomēr citi mehānismi, ar kuru starpniecību retigabīns var nodrošināt iedarbību pret epilepsiju, vēl nav pilnībā izpētīti.

Vairākos krampju modeļos retigabīns palielināja tādu krampju indukcijas sliekšni, kurus izraisa maksimāls elektrošoks, pentilēntetrazols, pikrotoksīns un N-metil-D-aspartāts (NMDA). Retigabīnam konstatētas arī inhibējošas īpašības vairāku stimulatoru modeļos, piemēram, pilnīgi ierosinātā stāvoklī un dažos gadījumos ierosinātā stāvokļa veidošanās laikā. Turklāt retigabīns efektīvi novērša epileptiskā stāvokļa izraisītus krampjus grauzējiem ar kobalta ierosinātiem epileptogēniskiem bojājumiem un nomāca toniskos ekstensoru muskuļu krampjus ģenētiski predisponētām pelēm. Tomēr šo modeļu nozīme cilvēkam epilepsijas gadījumā nav zināma.

Farmakodinamiskā iedarbība

Žurkām retigabīns palielināja tiopentāla nātrija sāls ierosinātā miega ilgumu no aptuveni 4 līdz 53 minūtēm un propofola ierosinātā miega ilgumu no aptuveni 8 līdz 12 minūtēm. Ietekmi uz halotāna vai metoheksilāta nātrija sāls ierosinātā miega ilgumu nekonstatēja. Retigabīns vai palielināt dažu anestēzijas līdzekļu (piemēram, tiopentāla nātrija sāls) izraisītas anestēzijas ilgumu.

Retigabīna papildterapijas klīniskā efektivitāte parciālu krampju gadījumā

Veikti trīs daudzcentru, nejaušināti, dubultmaskēti, placebo kontrolēti pētījumi kopumā 1239 pieaugušiem pacientiem, lai novērtētu retigabīna efektivitāti papildterapijas veidā parciālu krampju gadījumā ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās. Visiem ieskaitītajiem pacientiem bija krampji, kas netiek pietiekami kontrolēti ar 1 – 3 vienlaikus lietotiem pretepilepsijas līdzekļiem, un vairāk nekā 75% no visiem pacientiem lietoja vienlaikus ≥ 2 pretepilepsijas līdzekļus. Visos pētījumos pacientiem vidējais epilepsijas ilgums bija 22 gadi un vidējais sākotnējais krampju biežums bija no 8 līdz 12 lēkmēm 28 dienu laikā. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma placebo vai retigabīnu pa 600, 900 vai 1200 mg dienā (skatīt 1. tabulu). Astoņas nedēļas ilgā sākotnējā periodā pacientiem bija jābūt ≥ 4 parciālām krampju lēkmēm 28 dienu laikā. Pacientiem bezkrampju periods nedrīkstēja būt ≥ 21 dienu ilgs. Balstterapijas fāzes ilgums bija 8 vai 12 nedēļas.

Primārie efektivitātes vērtētie raksturlielumi bija:

- procentuālās kopējā parciālo krampju biežuma pārmaiņas 28 dienu laikā, salīdzinot sākotnējo un dubultmaskēto fāzi (apvienojot devas titrēšanas un balstterapijas fāzes), visos trīs pētījumos;
- atbildes reakcijas biežums (definēts kā procentuālais pacientu daudzums, kam kopējais parciālo krampju biežums 28 dienu laikā mazinājies par $\geq 50\%$), salīdzinot sākotnējo un balstterapijas fāzi (tikai 301. un 302. pētījumā).

Retigabīns bija efektīvs papildterapijas līdzeklis pieaugušajiem ar parciāliem krampjiem trīs klīniskos pētījumos (1. tabula). Retigabīns bija statistiski nozīmīgi pārāks par placebo, lietojot pa 600 mg (vienā pētījumā), 900 mg (divos pētījumos) un 1200 mg dienā (divos pētījumos).

Pētījumi nebija paredzēti konkrētu pretepilepsijas līdzekļu kombināciju izvērtēšanai. Tādēļ nav pārliecinoši atspoguļota retigabīna efektivitāte un drošums, lietojot to vienlaikus ar tiem pretepilepsijas līdzekļiem, kuri retāk tiek izmantoti kā fona terapija klīniskajos pētījumos, tai skaitā ar levetiracetāmu.

1. tabula. Kopsavilkums par procentuālām izmaiņām attiecībā uz kopējo parciālo krampju biežumu 28 dienu laikā un atbildes reakcijas biežumu

Pētījums (n=populācija dubultmaskētā fāzē; <i>n=populācija balstterapijas fāzē</i>)	Placebo	Retigabīns		
		600 mg dienā	900 mg dienā	1 200 mg dienā
Pētījums 205 (n=396; n=303)				
Kopējā parciālo krampju biežuma % pārmaiņas (vidēji)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Atbildes reakcijas biežums (sekundārais vērtētais raksturlielums)	26%	28%	41%	41%*
Pētījums 301 (n=305; n=256)				
Kopējā parciālo krampju biežuma % pārmaiņas (vidēji)	-18%	~	~	-44%*
Atbildes reakcijas biežums	23%	~	~	56%*
Pētījums 302 (n=538; n=471)				
Kopējā parciālo krampju biežuma % pārmaiņas (vidēji)	-16%	-28%*	-40%*	~
Atbildes reakcijas biežums	19%	39%*	47%*	~

* Statistiski nozīmīgi, $p \leq 0,05$

~ Deva nav pētīta

Trīs placebo kontrolētu pētījumu atklātos pagarinājumos efektivitāte saglabājās visu vismaz 12 mēnešus ilgo novērošanas periodu (365 pacientiem).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Trobalt 0 – 2 gadus vecu bērnu ar *Lennox Gastaut* sindromu apakšgrupu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Trobalt 2 – 18 gadus veciem bērniem ar *Lennox Gastaut* sindromu un 0 – 18 gadus veciem bērniem ar parciāliem krampjiem (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakoloģiskās īpašības

Uzsūkšanās

Gan pēc vienreizējas, gan atkārtotas perorālu devu lietošanas retigabīns strauji uzsūcas, un vidējās t_{max} vērtības parasti ir 0,5 – 2 stundas. Retigabīna absolūtā perorālā biopieejamība salīdzinājumā ar intravenozo devu ir aptuveni 60%.

Lietojot retigabīnu treknas maltītes laikā, kopējais absorbētais retigabīna daudzums nemainījās, bet ēdiens mazināja C_{max} mainīgumu starp indivīdiem (23%), salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā (41%), un izraisīja C_{max} palielināšanos (38%). Nav sagaidāms, ka ēdiena ietekme uz C_{max} normālos klīniskajos apstākļos varētu būt klīniski nozīmīga. Tādēļ Trobalt var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Koncentrācijas diapazonā no 0,1 līdz 2 µg/ml aptuveni 80% retigabīna saistās ar plazmas olbaltumvielām. Retigabīna izkļedes tilpums pēc intravenozas ievadīšanas līdzsvara apstākļos ir 2 – 3 l/kg.

Biotransformācija

Retigabīns cilvēka organismā tiek intensīvi metabolizēts. Nozīmīga retigabīna devas daļa tiek pārvērsta par neaktīviem N-glikuronīdiem. Retigabīns tiek metabolizēts arī par N-acetilmetabolītu (NAMR), kas pēc tam tiek arī glikuronizēts. NAMR piemīt pretepileptiska iedarbība, bet tā ir vājāka nekā retigabīnam dzīvnieku krampju modeļos.

Nav pierādījumu par oksidatīvu retigabīna vai NAMR metabolismu aknās citohroma P450 enzīmu ietekmē. Tādēļ maz ticams, ka lietošana vienlaikus ar citohroma P450 enzīmu inhibitoriem vai induktoriem ietekmēs retigabīna vai NAMR farmakokinētiku.

In vitro pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām liecināja, ka spēja inhibēt galveno citohroma P450 izoenzīmus (arī CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 un CYP3A4/5) retigabīnam piemīt nelielā mērā vai nemaz. Turklāt retigabīns un NAMR neinducēja CYP1A2 vai CYP3A4/5 cilvēka primāros hepatocītos. Tādēļ maz ticams, ka retigabīns ietekmē galveno citohroma P450 izoenzīmu substrātu farmakokinētiku, nomācot vai inducējot enzīmus.

Eliminācija

Retigabīna eliminācija notiek, kombinējoties aknu metabolismam un izvadīšanai caur nierēm. Kopumā aptuveni 84% devas konstatējami urīnā, arī N-acetilmetabolīts (18%), pamata aktīvās vielas un N-acetilmetabolīta N-glikuronīdi (24%) vai pamata aktīvā viela (36%). Tikai 14% retigabīna izdalās ar izkārnījumiem. Retigabīna eliminācijas pusperiods no plazmas ir aptuveni 6 – 10 stundas. Retigabīna kopējais klīrenss no plazmas pēc intravenozas ievades parasti ir 0,4 – 0,6 l/h/kg.

Linearitāte

Retigabīna farmakokinētika pamatā ir lineāra, lietojot vienreizēju 25 – 600 mg devu veseliem brīvprātīgajiem, un līdz 1200 mg dienā epilepsijas slimniekiem, negaidīta uzkrāšanās pēc atkārtotas lietošanas nenotiek.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumā retigabīna AUC palielinājās par aptuveni 30% brīvprātīgajiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 – 80 ml/min) un par aptuveni 100% brīvprātīgajiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min), salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams pielāgot Trobalt devu, bet pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem Trobalt devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienreizējas devas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem un pētāmām personām ar nieru slimību terminālā stadijā retigabīna AUC pētāmām personām ar nieru slimību terminālā stadijā bija palielināts par aptuveni 100%, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem.

Otrā vienreizējas devas pētījumā, kurā piedalījās pētāmās personas ar nieru slimību terminālā stadijā, kurām regulāri tika veikta hemodialīze (n= 8), dialīzes uzsākšana aptuveni 4 stundas pēc vienreizējas retigabīna devas (100 mg) izraisīja retigabīna koncentrācijas plazmā pazeminājumu vidēji par 52% no dialīzes sākuma līdz beigām. Koncentrācijas plazmā pazeminājums dialīzes laikā variēja no 34 līdz 60%, izņemot vienu personu, kam tā pazeminājās par 17%.

Aknu darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumā klīniski nozīmīgu ietekmi uz retigabīna AUC brīvprātīgajiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (5 – 6 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) nekonstatēja. Retigabīna AUC bija palielināts par aptuveni 50% brīvprātīgajiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7 – 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) un par aptuveni 100% brīvprātīgajiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (> 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas), salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem. Pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicams pielāgot Trobalt devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Populācijas farmakokinētikas analīzē retigabīna klīrenss palielinājās līdz ar ķermeņa virsmas laukuma pieaugumu. Tomēr šo palielināšanos neuzskata par klīniski nozīmīgu, un tā kā retigabīna deva tiek titrēta atbilstoši konkrētā pacienta atbildes reakcijai un panesamībai, deva atbilstoši ķermeņa masai nav jāpielāgo.

Gados vecāki pacienti (65 gadus veci un vecāki)

Vienreizējas devas pētījumā retigabīna eliminācija veselīgiem gados vecākiem brīvprātīgajiem (66 – 82 g.v.) bija lēnāka nekā veselīgiem jauniem pieaugušiem brīvprātīgajiem, kā rezultātā AUC bija lielāks (par aptuveni 40 – 50%) un terminālais eliminācijas pusperiods bija ilgāks (30%) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dzimums

Vienreizējas devas pētījuma rezultāti liecināja, ka jauniem pieaugušiem brīvprātīgajiem retigabīna $C_{\max}$ sievietēm bija aptuveni par 65% lielāka nekā vīriešiem un gados vecākiem brīvprātīgajiem (66 – 82 g.v.), retigabīna $C_{\max}$ sievietēm bija par aptuveni 75% lielāka nekā vīriešiem. Normalizējot $C_{\max}$ atbilstoši ķermeņa masai, jaunām sievietēm vērtības bija par aptuveni 30% lielākas nekā vīriešiem un gados vecākām sievietēm par apmēram 40% lielākas nekā vīriešiem. Tomēr pēc ķermeņa masas normalizētā klīrensa atšķirības atkarībā no dzimuma nekonstatēja, un tā kā retigabīna deva tiek titrēta saskaņā ar konkrētā pacienta atbildes reakciju un panesamību, devas pielāgošana atbilstoši dzimumam nav nepieciešama.

Rase

Vairāku ar veselīgiem brīvprātīgiem veiktu pētījumu papildanalīze liecināja, ka veselīgiem melnādainiem brīvprātīgajiem retigabīna klīrenss ir par 20% mazāks nekā veselīgiem baltās rases brīvprātīgajiem. Tomēr šī ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu, tādēļ netiek ieteikta Trobalt devas pielāgošana.

Pediātriskā populācija

Retigabīna farmakokinētika bērniem līdz 12 gadu vecumam nav pētīta.

Atklātā atkārtotu devu farmakokinētikas, drošuma un panesamības pētījumā pieciem pacientiem, kuriem bija daļēji krampji un kuru vecums bija no 12 gadiem līdz nepilniem 18 gadiem, tika noteikts, ka retigabīna farmakokinētika pusaudžiem atbilst retigabīna farmakokinētikai, kas novērota pieaugušajiem. Tomēr retigabīna efektivitāte un drošums pusaudžiem nav noteikts.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos maksimālās devas ierobežoja retigabīna pastiprinātā farmakoloģiskā ietekme (tai skaitā ataksiju, hipokinēziju un trīci). Pie koncentrācijas, kas neizraisa ietekmi, iedarbība uz dzīvniekiem šajos pētījumos kopumā bija mazāka nekā cilvēkiem, lietojot ieteiktās klīniskās devas.

Pētījumos ar suņiem novēroja žultspūšļa izplešanos, bet nebija pierādījumu par holestāzi vai citu žultspūšļa darbības traucējumu pazīmju, un izdalītais žults tilpums nebija mainījies. Žultspūšļa

izplešanās suņiem izraisīja lokālu aknu nospiedumu. Klīniskas žultspūšļa darbības traucējumu pazīmes nekonstatēja.

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par genotoksicitāti vai iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Toksiska ietekme uz reproduktīvo spēju

Retigabīns neietekmēja fertilitāti un vispārējo reproduktīvo veiktspēju.

Žurkām retigabīns un/vai tā metabolīti šķērsoja placentu, radot audos līdzīgu koncentrāciju kā mātiņas un augļa organismā.

Pēc retigabīna lietošanas grūsniem dzīvniekiem organoģenēzes laikā pierādījumus par teratogēnu ietekmi nekonstatēja. Peri- un postnatālās attīstības pētījumā žurkām retigabīna lietošana bija saistīta ar palielinātu perinatālo mirstību pēc lietošanas grūtniecības laikā. Turklāt konstatēja aizkavētu atbildes reakcijas veidošanos pret skaņas kairinājumu. Šīs atrades izpaudās, sasniedzot kopējās iedarbības līmeni, kas bija zemāks nekā lietojot klīniski ieteiktās devas, un vienlaikus novēroja toksisku ietekmi mātiņai (arī ataksiju, hipokinēziju, trīci un samazinātu ķermeņa masas pieaugumu). Toksiskā iedarbība mātiņai traucēja palielināt devu, tādējādi noskaidrojot drošuma robežas, ārstējot cilvēku.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrija sāls
Hipromeloze
Magnija stearāts
Mikrokristāliskā celuloze

Apvalks

300 mg tabletes:

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Talks (E553b)
Indigo karmīna alumīnija laka (E132)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Lecitīns (sojas)
Ksantāna sveķi

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

300 mg tabletes

Necaurspīdīgi PVH-PVDH-alumīnija folijas blisteri. Iepakojums pa 84 apvalkotām tabletēm; multi-iepakojums pa 168 (2 x 84) apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 28. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 14. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trobalt 400 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg retigabīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Purpurkrāsas iegarenas, 8,1 mm x 18 mm apvalkotas tabletes ar apzīmējumu „RTG-400” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Trobalt indicēts 18 gadus veciem vai vecākiem epilepsijas slimniekiem pret zālēm rezistentu parciālu krampju (ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās) papildterapijai, ja citas piemērotas kombinācijas ar citām zālēm nav bijušas pietiekami efektīvas vai tām bijusi slihta panesamība.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Trobalt deva jātitrē atbilstoši katra pacienta atbildes reakcijai, lai optimizētu līdzsvaru starp iedarbīgumu un panesamību.

Sākotnēji maksimālā kopējā dienas deva ir 300 mg (100 mg trīs reizes dienā). Pēc tam kopējo dienas devu palielina par ne vairāk kā 150 mg katru nedēļu, ņemot vērā konkrētā pacienta atbildes reakciju un zāļu panesamību. Paredzams, ka efektīva balstdeva būs 600 – 1200 mg dienā.

Maksimālā kopējā balstdeva ir 1200 mg dienā. Nav noteikts drošums un efektivitāte devām, kas lielākas par 1200 mg dienā.

Ja pacienti izlaiž vienu vai vairākas devas, viņiem ieteicams ieņemt vienu devu, tiklīdz viņi par to atceras.

Pēc tam, kad ieņemta izlaistā deva, nākamo devu drīkst lietot ne ātrāk kā pēc 3 stundām, un pēc tam jāturpina zāles lietot pēc ierastās shēmas.

Pārtraucot Trobalt lietošanu, deva jāsamazina pakāpeniski vismaz 3 nedēļu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki (no 65 gadu vecuma)

Informācija par retigabīna drošumu un efektivitāti pacientiem no 65 gadu vecuma ir ierobežota. Gados vecākiem pacientiem Trobalt sākumdevu un balstdevu ieteicams samazināt. Sākotnējā kopējā dienas deva ir 150 mg dienā, un titrēšanas posmā atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas un zāļu panesamības dienas devu drīkst palielināt par ne vairāk kā 150 mg katru nedēļu. Devas, kas pārsniedz 900 mg dienā, nav ieteicamas (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Retigabīns un tā metabolīti tiek eliminēti galvenokārt ekskrecijas veidā caur nierēm.

Pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 – 80 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu) Trobalt sākumdevu un balstdevu ieteicams samazināt par 50%. Sākotnējā kopējā dienas deva ir 150 mg, un devas titrēšanas perioda laikā kopējo dienas devu ieteicams palielināt par 50 mg katru nedēļu līdz maksimālajai kopējai devai 600 mg dienā.

Pacienti ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veic hemodialīzi, dialīzes dienā kā parasti jālieto trīs dienas devas. Turklāt uzreiz pēc hemodialīzes ieteicama viena papildu deva. Ja dialīzes beigu posmā rodas krampji, nākamo dialīzes procedūru sākumā var apsvērt papildu devas lietošanu.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas 5 – 6, skatīt 5.2. apakšpunktu) deva nav jāsamazina.

Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas ≥ 7 , skatīt 5.2. apakšpunktu) Trobalt sākumdevu un balstdevu ieteicams samazināt par 50%. Kopējā dienas sākumdeva ir 150 mg un devas titrēšanas perioda laikā kopējo dienas devu ieteicams palielināt par 50 mg katru nedēļu līdz maksimālajai kopējai devai 600 mg dienā.

Pediatriskā populācija

Retigabīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pašlaik pieejamā informācija par farmakokinētiku norādīta 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām sniegt nav iespējams.

Lietošanas veids

Trobalt ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jālieto katru dienu trīs atsevišķās devās. Tabletes jānorij nesasmalcinātā veidā, un tās nedrīkst sakošļāt, saspīest vai dalīt.

Trobalt var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Acu bojājums

Ilgstošos retigabīna klīniskos pētījumos ziņots par acs audu, tai skaitā tīklenes, pigmentācijas pārmaiņām (krāsas maiņu), kas dažkārt, bet ne vienmēr notikušas kopā ar ādas, lūpu un nagu pigmentācijas pārmaiņām (skatīt rindkopu zemāk un 4.8. apakšpunktu). Dažiem pacientiem ir novērots tīklenes pigmentācijas pārmaiņu atgriezeniskums pēc retigabīna lietošanas pārtraukšanas. Šīs atrades ilglaika prognoze pašlaik nav zināma, bet daži gadījumi bijuši saistīti ar redzes traucējumiem.

Atklāta arī īpašas formas tīklenes dzeltenā plankuma patoloģija ar viteliformas makulopātijas pazīmēm (skatīt 4.8. apakšpunktu), un vairumā gadījumu tā diagnosticēta ar optiskās koherences tomogrāfijas (OKT) attēldiagnostikas metodi. Viteliformās makulopātijas progresēšanas ātrums un tās

ietekme uz tīklenes un dzeltenā plankuma funkcijām un redzi nav skaidra. Ir ziņots par redzes patoloģijām (redzes lauka sašaurināšanos, centrālās jutības zudumu un samazinātu redzes asumu).

Visiem pacientiem pirms terapijas sākšanas un turpmāk terapijas laikā vismaz reizi 6 mēnešos jāveic vispusīga oftalmoloģiska izmeklēšana, kurā jāietver redzes asuma noteikšana, acs izmeklējums ar spraugas lampu, acs dibena fotografēšana ar paplašinātu zīlīti un dzeltenā plankuma OKT. Ja tiek atklātas tīklenes pigmenta izmaiņas, viteliforma makulopātija vai redzes izmaiņas, ārstēšanu ar Trobalt drīkst turpināt tikai pēc rūpīgas ieguvumu un riska attiecības atkārtotas izvērtēšanas. Ja terapija tiek turpināta, pacients jānovēro pastiprināti.

Ādas bojājums

Ilgstošos retigabīna klīniskajos pētījumos ziņots par ādas, lūpu un nagu pigmentācijas pārmaiņām (krāsas maiņu), un dažkārt, bet ne vienmēr tās notikušas kopā ar acs audu pigmentācijas pārmaiņām (skatīt rindkopu iepriekš un 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kam rodas šādas izmaiņas, ārstēšanu ar Trobalt drīkst turpināt tikai pēc rūpīgas ieguvumu un riska attiecības atkārtotas izvērtēšanas.

Urīna aizture

Kontrolētos klīniskos pētījumos ar retigabīnu ziņots par urīna aizturi, dizūriju un urīnācijas uzsākšanas grūtībām, parasti pirmajās 8 terapijas nedēļās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Trobalt piesardzīgi jālieto pacientiem, kam ir urīna aiztures risks, un ieteicams pacientiem sniegt informāciju par šo iespējamo blakusparādību risku.

QT intervāls

Sirds vadītspējas pētījumā veseliem dalībniekiem pierādīts, ka retigabīns, titrēts līdz 1200 mg dienā, izraisīja QT pagarināšanos. Individuālā koriģētā QT intervāla (*Individual Corrected QT Interval - QTcI*) vidējo pagarināšanos par līdz pat 6,7 ms (95% vienaspusēja TI augšējā robeža 12,6 ms) novēroja 3 stundu laikā pēc devas lietošanas. Jāievēro piesardzība, ordinējot Trobalt kopā ar zālēm, par kurām zināms, ka tās pagarina QT intervālu, un pacientiem ar diagnosticētu QT intervāla pagarināšanos, sastrēguma sirds mazspēju, kambaru hipertrofiju, hipokaliēmiju vai hipomagnēmiju, kā arī uzsākot terapiju pacientiem, kuri ir 65 gadus veci vai vecāki.

Šiem pacientiem pirms Trobalt terapijas uzsākšanas ieteicams pierakstīt elektrokardiogrammu (EKG), un tiem, kam koriģētais QT intervāls sākotnēji ir > 440 ms, EKG jāpieraksta, sasniedzot balstdevu.

Psihiskie traucējumi

Kontrolētos klīniskos pētījumos ar retigabīnu novērots apjukums, psihotiski traucējumi un halucinācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs reakcijas parasti radās pirmo 8 terapijas nedēļu laikā un nereti bija par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai skartajiem pacientiem. Ieteicams pacientus informēt par šo iespējamo blakusparādību risku.

Pašnāvības risks

Ziņots par pašnāvnieciskām domām un rīcību pacientiem, kas ārstēti ar pretepilepsijas līdzekļiem vairāku indikāciju gadījumā. Veicot nejaušinātu, placebo kontrolētu pretepilepsijas līdzekļu pētījumu meta-analīzi, arī konstatēja nelielu palielinātu pašnāvniecisku domu un rīcības risku. Šī riska rašanās mehānisms nav zināms un pieejamie dati neizslēdz palielināta riska iespējamību, lietojot retigabīnu.

Tādēļ pacienti jānovēro, lai konstatētu pazīmes, kas liecina par pašnāvnieciskām domām un rīcību, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka meklēt medicīnisku palīdzību, ja rodas pazīmes, kas liecina par pašnāvnieciskām domām vai rīcību.

Gados vecāki pacienti (65 gadus veci un vecāki)

Gados vecākiem pacientiem var būt palielināts centrālās nervu sistēmas traucējumu, urīna aiztures un priekškambaru mirdzēšanas risks. Šai pacientu grupai Trobalt jālieto uzmanīgi, un vēlams lietot samazinātu sākuma un balstdevu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Krampji, pārtraucot zāļu lietošanu

Trobalt lietošana jāpārtrauc pakāpeniski, lai mazinātu iespējamu atsitiena krampju risku. Trobalt devu ieteicams samazināt ne mazāk kā 3 nedēļu laikā, izņemot gadījumus, kad drošuma apsvērumu dēļ zāļu lietošana jāpārtrauc strauji (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Laboratoriskās analīzes

Pierādīts, ka retigabīns ietekmē klīniski laboratoriskos izmeklējumus bilirubīna līmeņa noteikšanai gan serumā, gan urīnā, izraisot nepatiesi paaugstinātu rezultātu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Citi pretepilepsijas līdzekļi

In vitro dati liecina, ka spēja izraisīt mijiedarbību ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem (skatīt 5.2. apakšpunktu) ir maza. Tāpēc iespējamā zāļu mijiedarbība tika vērtēta, pamatojoties uz apkopotu klīnisko pētījumu analīzi, un, lai gan rezultāti netiek uzskatīti par tik spēcīgiem kā atsevišķu klīnisko mijiedarbības pētījumu rezultāti, tie apstiprina *in vitro* datus.

Ņemot vērā šos apkopotos datus, retigabīns neizraisa klīniski nozīmīgu ietekmi uz šādu pretepilepsijas līdzekļu minimālo koncentrāciju plazmā:

- karbamazepīns, klobazāms, klonazepāms, gabapentīns, lamotrigīns, levetiracetāms, okskarbazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, pregabalīns, topiramāts, valproāts, zonisamīds.

Bez tam, pamatojoties uz apkopotajiem datiem, šādi pretepilepsijas līdzekļi neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz retigabīna farmakokinētiku.

- lamotrigīns, levetiracetāms, okskarbazepīns, topiramāts, valproāts.

Šī analīze arī parādīja, ka līdzekļiem (fenitoīnam, karbamazepīnam un fenobarbitālam) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz retigabīna klīrensu.

Tomēr dati par līdzvara stāvokli nelielam pacientu skaitam mazākos II fāzes pētījumos liecina, ka

- fenitoīns var mazināt retigabīna kopējo sistēmisko iedarbību par 35%,
- karbamazepīns var mazināt retigabīna kopējo sistēmisko iedarbību par 33%.

Mijiedarbība ar digoksīnu

In vitro pētījuma dati liecināja, ka retigabīna N-acetilmetabolīts (NAMR) nomāca P-glikoproteīna mediētu digoksīna transportu no koncentrācijas atkarīgā veidā.

Pamatojoties uz pētījumu, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, retigabīns terapeitiskās devās (600- 1200 mg dienā) izraisīja nenožīmīgu (8-18%) digoksīna AUC palielināšanos pēc vienreizējas perorālas digoksīna devas lietošanas. AUC palielināšanās nebija atkarīga no retigabīna devas un netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Nebija nozīmīgu izmaiņu attiecībā uz digoksīna C_{max}. Digoksīna devas pielāgošana nav nepieciešama.

Mijiedarbība ar anestēzijas līdzekļiem

Trobalt var palielināt dažu anestēzijas līdzekļu (piemēram, tiopentāla nātrija sāls; skatīt 5.1. apakšpunktu) izraisītas anestēzijas ilgumu.

Mijiedarbība ar alkoholu

Etanola (1,0 g/kg) lietošana vienlaikus ar retigabīnu (200 mg) veseliem brīvprātīgiem izraisīja redzes miglošanās pastiprināšanos. Ieteicams pacientus informēt par iespējamo ietekmi uz redzi, ja Trobalt tiek lietots vienlaikus ar alkoholu.

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi

Lietojot līdz 750 mg retigabīna dienas devas, nebija klīniski nozīmīgas retigabīna ietekmes uz iekšķīgi lietojamo pretapaugļošanās tablešu estrogēna (etinilestradiola) vai progestagēna (noretindrona) sastāvdaļu farmakokinētiku. Turklāt mazu devu kombinētās pretapaugļošanās tabletes klīniski nozīmīgi neietekmēja retigabīna farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ar pretepilepsijas līdzekļiem saistīts vispārējs risks

Reproduktīvā vecuma sievietēm jāsniedz speciālista konsultācija, ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārskata nepieciešamība veikt ārstēšanu ar pretepilepsijas līdzekļiem. Sievietēm, kam tiek ārstēta epilepsija, jāizvairās no pretepilepsijas līdzekļu terapijas straužas pārtraukšanas, jo tas var radīt krampju lēkmes, kas var izraisīt nopietnas sekas sievietei un nedzimušajam bērnam.

Ar pretepilepsijas līdzekļiem ārstētu sieviešu pēcnācējiem iedzimtu anomāliju risks ir 2 – 3 reizes lielāks par paredzamo sastopamību vispārējā populācijā (apmēram 3%). Biežāk novērotie defekti ir lūpas šķeltne, kardiovaskulāras anomālijas un nervu caurulītes defekti. Ārstēšana ar vairākiem pretepilepsijas līdzekļiem ir saistīta ar lielāku iedzimtu anomāliju risku nekā monoterapijas gadījumā, tādēļ, kad vien iespējams, jāizmanto monoterapija.

Ar Trobalt saistītais risks

Nav pietiekami daudz datu par retigabīna lietošanu grūtniecēm. Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti ir nepietiekami, jo šajos pētījumos sasniegtais līmenis plazmā bija mazāks nekā cilvēkiem, kas lieto ieteicamās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Attīstības pētījumā žurkām, kuru mātes ārstētas ar retigabīnu grūsnības laikā, konstatēja atbildes reakcijas pret skaņas kairinātāju attīstības aizkavēšanos pēcnācējiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma.

Trobalt nav ieteicams grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, ja tās nelieto pretapaugļošanās līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai retigabīns izdalās mātes pienā cilvēkam. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka retigabīns un/vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Lēmums turpināt/pārtraukt barošana ar krūti vai turpināt/pārtraukt ārstēšanu ar Trobalt jāpieņem, ņemot vērā zīdīšanas sniegto ieguvumu bērnam un Trobalt sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nekonstatēja ar retigabīna terapiju saistītu ietekmi uz fertilitāti. Tomēr šajos pētījumos sasniegtais līmenis plazmā bija mazāks nekā cilvēkiem, kas lieto ieteicamās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Retigabīna ietekme uz cilvēka fertilitāti nav noteikta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kontrolētos klīniskos pētījumos, īpaši devas titrēšanas laikā, novēroja tādas nevēlamas reakcijas kā reibonis, miegainība, dubultošanās un neskaidra redze (skatīt 4.8 apakšpunktu). Ieteicams pacientus informēt par šādu blakusparādību risku ārstēšanas sākumā un pēc katra devas titrēšanas posma un ieteikt nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, kamēr pacienti nav novērojuši, kā Trobalt viņus ietekmē.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošuma īpašībām

Apkopotie drošuma dati no trīs daudzcentru, nejaušinātiem, dubultmaskētiem placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem liecina, ka blakusparādības bijušas galvenokārt vieglas līdz vidēji smagas un lielākā daļa no tām novērota pirmajās 8 terapijas nedēļās. Reibona, miegainības, apjukuma, afāzijas, koordinācijas traucējumu, trīces, līdzsvara traucējumu, atmiņas traucējumu, gaitas traucējumu, neskaidras redzes un aizcietējuma gadījumā konstatēta sakarība ar devu.

Blakusparādības, kuru dēļ visbiežāk pārtraukta ārstēšana, ir reibonis, miegainība, nespēks un apjukums.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādību klasificēšanai izmantota šāda sistēma:

Ļoti bieži: $\geq 1/10$
Bieži: $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$
Retāk: $\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$
Reti: $\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$
Ļoti reti: $< 1/10\,000$.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Palielināta ķermeņa masa Palielināta ēstgriba	
Psihiskie traucējumi		Apjukums Psihotiski traucējumi Halucinācijas Dezorientācija Trauksme	
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Miegainība	Amnēzija Afāzija Koordinācijas traucējumi Vertigo	Hipokinēzija

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
		Parestēzija Trīce Līdzsvara traucējumi Atmiņas traucējumi Disfāzija Dizartrijs Uzmanības traucējumi Gaitas traucējumi Mioklonuss	
Acu bojājumi	Pēc vairākus gadus ilgās terapijas novērotas acs audu, tai skaitā tīklenes, pigmentācijas pārmaiņas (krāsas maiņa). Daži gadījumi bijuši saistīti ar redzes traucējumiem.	Diplopija Neskaidra redze Iegūta viteliforma makulopātija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša Aizcietējums Dispepsija Sausums mutē	Disfāģija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Palielināti aknu funkcionālo testu rezultāti	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Novērota nagu, lūpu un/vai ādas iekrāsošanās zili-pelēcīgā krāsā, parasti lietojot lielākas devas un pēc vairākus gadus ilgās terapijas.		Izsitumi uz ādas Hiperhidroze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija Urinācijas uzsākšanas grūtības Hematūrija Hromatūrija	Urīna aizture Nefrolitiāze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nespēks	Astēnija Vispārēja slikta pašsajūta Perifēriska tūska	

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Par blakusparādībām, kas saistītas ar urinācijas traucējumiem, tai skaitā urīna aizturi, apkopotā drošuma datu bāzē ziņots 5% ar retigabīnu ārstēto pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielākā daļa blakusparādību radās pirmajās 8 terapijas nedēļās un saistību ar devu nekonstatēja.

Ar retigabīnu ārstētiem pacientiem apkopotā datu bāzē par apjukumu ziņots 9% pacientu, par halucinācijām 2% pacientu un par psihotiskiem traucējumiem 1% pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielākā daļa blakusparādību radās pirmajās 8 ārstēšanas nedēļās un tikai apjukumam konstatēja saistību ar devu.

Dati par blakusparādībām klīnisko pētījumu dalībniekiem liecināja, ka nagu, lūpu, ādas un/vai gļotādas krāsas izmaiņu biežums uz vienu zāļu iedarbības pacientgadu ir 3,6 %. Blakusparādības

kumulatīvā sastopamība pēc 1, 2, 3, 4 un 5 zāļu iedarbības gadiem attiecīgi bija aptuveni 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% un 16,7%.

Aptuveni 30–40% klīnisko pētījumu dalībnieku, kurus ārstēja ar retigabīnu un kuriem tika veikti ādas un/vai oftalmoloģiskie izmeklējumi, tika konstatētas nagu, lūpu, ādas un/vai gļotādu krāsas izmaiņas un/vai neretināla acs pigmentācija, un aptuveni 15–30% klīnisko pētījumu dalībnieku, kurus ārstēja ar retigabīnu un kuriem veica oftalmoloģiskos izmeklējumus, tika atklāta tīklenes pigmentācija. Bez tam gan klīniskajos pētījumos, gan spontānos ziņojumos konstatēti arī iegūtas viteliformā tipa makulopātijas gadījumi.

Dati liecina, ka gados vecākiem cilvēkiem var būt lielāka dažu centrālās nervu sistēmas blakusparādību, tai skaitā miegainības, amnēzijas, koordinācijas traucējumu, vertigo, trīces, līdzsvara traucējumu, atmiņas traucējumu un gaitas traucējumu, rašanās iespēja.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi un pazīmes

Pieredze par retigabīna pārdozēšanu ir ierobežota.

Klīniskos pētījumos ziņots par retigabīna pārdozēšanu, lietojot devu, kas lielāka par 2500 mg dienā. Papildus blakusparādībām, kas novērotas, lietojot terapeitiskās devas, retigabīna pārdozēšanas simptomi ir arī uzbudinājums, agresīva uzvedība un aizkaitināmība. Nav ziņots par paliekošām sekām.

Pētījumā ar brīvprātīgajiem sirds aritmija (sirds darbības apstāšanās/asistolija vai kambaru tahikardija) radās diviem pacientiem 3 stundu laikā pēc vienreizējas retigabīna 900 mg devas lietošanas. Aritmijas spontāni izzuda, un abi brīvprātīgie atveseļojās bez sekām.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacientam ieteicams veikt piemērotu atbalstošu terapiju atbilstoši klīniskām indikācijām, ieskaitot elektrokardiogrammas (EKG) kontroli. Turpmākā terapija jāveic atbilstoši vietējā toksikoloģijas centra ieteikumiem, ja tādi ir pieejami.

Pierādīts, ka hemodialīze pazemina retigabīna un NAMR koncentrāciju plazmā aptuveni par 50%.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03AX21.

Darbības mehānisms

Kālija kanāli ir vieni no jonu kanāliem, kuru darbību regulē spriegums, tie atrodas neironos un ir nozīmīgi neironu darbības nodrošināšanai. *In vitro* pētījumi liecina, ka retigabīns iedarbojas, galvenokārt, atverot neironu kālija kanālus (KCNQ2 [Kv7.2] un KCNQ3 [Kv7.3]). Tas stabilizē membrānu miera potenciālu un kontrolē neironu zemsliedzīgu elektrisko uzbudināmību, tādējādi novēršot epileptiformas aktivitātes izlaušanās iniciēšanu. Mutācijas KCNQ kanālos nosaka vairākus

cilvēkam iedzīmtus traucējumus, tai skaitā epilepsiju (KCNQ2 un 3). Retigabīna ietekme uz kālija kanāliem ir labi dokumentēta, tomēr citi mehānismi, ar kuru starpniecību retigabīns var nodrošināt iedarbību pret epilepsiju, vēl nav pilnībā izpētīti.

Vairākos krampju modeļos retigabīns palielināja tādu krampju indukcijas sliekšni, kurus izraisa maksimāls elektrošoks, pentilēntetrazols, pikrotoksīns un N-metil-D-aspartāts (NMDA). Retigabīnam konstatētas arī inhibējošas īpašības vairāku stimulatoru modeļos, piemēram, pilnīgi ierosinātā stāvoklī un dažos gadījumos ierosinātā stāvokļa veidošanās laikā. Turklāt retigabīns efektīvi novērsa epileptiskā stāvokļa izraisītus krampjus grauzējiem ar kobalta ierosinātiem epileptogēniskiem bojājumiem un nomāca toniskos ekstensoru muskuļu krampjus ģenētiski predisponētām pelēm. Tomēr šo modeļu nozīme cilvēkam epilepsijas gadījumā nav zināma.

Farmakodinamiskā iedarbība

Žurkām retigabīns palielināja tiopentāla nātrija sāls ierosinātā miega ilgumu no aptuveni 4 līdz 53 minūtēm un propofola ierosinātā miega ilgumu no aptuveni 8 līdz 12 minūtēm. Ietekmi uz halotāna vai metoheksilāta nātrija sāls ierosinātā miega ilgumu nekonstatēja. Retigabīns var palielināt dažu anestēzijas līdzekļu (piemēram, tiopentāla nātrija sāls) izraisītas anestēzijas ilgumu.

Retigabīna papildterapijas klīniskā efektivitāte parciālu krampju gadījumā

Veikti trīs daudzcentru, nejaušināti, dubultmaskēti, placebo kontrolēti pētījumi kopumā 1239 pieaugušiem pacientiem, lai novērtētu retigabīna efektivitāti papildterapijas veidā parciālu krampju gadījumā ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās. Visiem iesaistītajiem pacientiem bija krampji, kas netiek pietiekami kontrolēti ar 1 – 3 vienlaikus lietotiem pretepilepsijas līdzekļiem, un vairāk nekā 75% no visiem pacientiem lietoja vienlaikus ≥ 2 pretepilepsijas līdzekļus. Visos pētījumos pacientiem vidējais epilepsijas ilgums bija 22 gadi un vidējais sākotnējais krampju biežums bija no 8 līdz 12 lēkmēm 28 dienu laikā. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma placebo vai retigabīnu pa 600, 900 vai 1200 mg dienā (skatīt 1. tabulu). Astoņas nedēļas ilgā sākotnējā periodā pacientiem bija jābūt ≥ 4 parciālām krampju lēkmēm 28 dienu laikā. Pacientiem bezkrampju periods nedrīkstēja būt ≥ 21 dienu ilgs. Balstterapijas fāzes ilgums bija 8 vai 12 nedēļas.

Primārie efektivitātes vērtētie raksturlielumi bija:

- procentuālās kopējā parciālo krampju biežuma pārmaiņas 28 dienu laikā, salīdzinot sākotnējo un dubultmaskēto fāzi (apvienojot devas titrēšanas un balstterapijas fāzes), visos trīs pētījumos;
- atbildes reakcijas biežums (definēts kā procentuālais pacientu daudzums, kam kopējais parciālo krampju biežums 28 dienu laikā mazinājies par $\geq 50\%$), salīdzinot sākotnējo un balstterapijas fāzi (tikai 301. un 302. pētījumā).

Retigabīns bija efektīvs papildterapijas līdzeklis pieaugušajiem ar parciāliem krampjiem trīs klīniskos pētījumos (1. tabula). Retigabīns bija statistiski nozīmīgi pārāks par placebo, lietojot pa 600 mg (vienā pētījumā), 900 mg (divos pētījumos) un 1200 mg dienā (divos pētījumos).

Pētījumi nebija paredzēti konkrētu pretepilepsijas līdzekļu kombināciju izvērtēšanai. Tādēļ nav pārliecinoši atspoguļota retigabīna efektivitāte un drošums, lietojot to vienlaikus ar tiem pretepilepsijas līdzekļiem, kuri retāk tiek izmantoti kā fona terapija klīniskajos pētījumos, tai skaitā ar levetiracetāmu.

1. tabula. Kopsavilkums par procentuālām izmaiņām attiecībā uz kopējo parciālo krampju biežumu 28 dienu laikā un atbildes reakcijas biežumu

Pētījums (n=populācija dubultmaskētā fāzē; <i>n=populācija balstterapijas fāzē</i>)	Placebo	Retigabīns		
		600 mg dienā	900 mg dienā	1 200 mg dienā
Pētījums 205 (n=396; n=303)				
Kopējā parciālo krampju biežuma % pārmaiņas (vidēji)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Atbildes reakcijas biežums (sekundārais vērtētais raksturlielums)	26%	28%	41%	41%*
Pētījums 301 (n=305; n=256)				
Kopējā parciālo krampju biežuma % pārmaiņas (vidēji)	-18%	~	~	-44%*
Atbildes reakcijas biežums	23%	~	~	56%*
Pētījums 302 (n=538; n=471)				
Kopējā parciālo krampju biežuma % pārmaiņas (vidēji)	-16%	-28%*	-40%*	~
Atbildes reakcijas biežums	19%	39%*	47%*	~

* Statistiski nozīmīgi, $p \leq 0,05$

~ Deva nav pētīta

Trīs placebo kontrolētu pētījumu atklātos pagarinājumos efektivitāte saglabājās visu vismaz 12 mēnešus ilgo novērošanas periodu (365 pacientiem).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Trobalt 0 – 2 gadus vecu bērnu ar *Lennox Gastaut* sindromu apakšgrupu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Trobalt 2 – 18 gadus veciem bērniem ar *Lennox Gastaut* sindromu un 0 – 18 gadus veciem bērniem ar parciāliem krampjiem (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakoloģiskās īpašības

Uzsūkšanās

Gan pēc vienreizējas, gan atkārtotas perorālu devu lietošanas retigabīns strauji uzsūcas, un vidējās t_{max} vērtības parasti ir 0,5 – 2 stundas. Retigabīna absolūtā perorālā biopieejamība salīdzinājumā ar intravenozo devu ir aptuveni 60%.

Lietojot retigabīnu treknas maltītes laikā, kopējais absorbētais retigabīna daudzums nemainījās, bet ēdiens mazināja C_{max} mainīgumu starp indivīdiem (23%), salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā (41%), un izraisīja C_{max} palielināšanos (38%). Nav sagaidāms, ka ēdiena ietekme uz C_{max} normālos klīniskajos apstākļos varētu būt klīniski nozīmīga. Tādēļ Trobalt var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Koncentrācijas diapazonā no 0,1 līdz 2 µg/ml aptuveni 80% retigabīna saistās ar plazmas olbaltumvielām. Retigabīna izkļedes tilpums pēc intravenozas ievadīšanas līdzsvara apstākļos ir 2 – 3 l/kg.

Biotransformācija

Retigabīns cilvēka organismā tiek intensīvi metabolizēts. Nozīmīga retigabīna devas daļa tiek pārvērsta par neaktīviem N-glikuronīdiem. Retigabīns tiek metabolizēts arī par N-acetilmetabolītu (NAMR), kas pēc tam tiek arī glikuronizēts. NAMR piemīt pretepileptiska iedarbība, bet tā ir vājāka nekā retigabīnam dzīvnieku krampju modeļos.

Nav pierādījumu par oksidatīvu retigabīna vai NAMR metabolismu aknās citohroma P450 enzīmu ietekmē. Tādēļ maz ticams, ka lietošana vienlaikus ar citohroma P450 enzīmu inhibitoriem vai induktoriem ietekmēs retigabīna vai NAMR farmakokinētiku.

In vitro pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām liecināja, ka spēja inhibēt galveno citohroma P450 izoenzīmus (arī CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 un CYP3A4/5) retigabīnam piemīt nelielā mērā vai nemaz. Turklāt retigabīns un NAMR neinducēja CYP1A2 vai CYP3A4/5 cilvēka primāros hepatocītos. Tādēļ maz ticams, ka retigabīns ietekmē galveno citohroma P450 izoenzīmu substrātu farmakokinētiku, nomācot vai inducējot enzīmus.

Eliminācija

Retigabīna eliminācija notiek, kombinējoties aknu metabolismam un izvadīšanai caur nierēm. Kopumā aptuveni 84% devas konstatējami urīnā, arī N-acetilmetabolīts (18%), pamata aktīvās vielas un N-acetilmetabolīta N-glikuronīdi (24%) vai pamata aktīvā viela (36%). Tikai 14% retigabīna izdalās ar izkārnījumiem. Retigabīna eliminācijas pusperiods no plazmas ir aptuveni 6 – 10 stundas. Retigabīna kopējais klīrenss no plazmas pēc intravenozas ievades parasti ir 0,4 – 0,6 l/h/kg.

Linearitāte

Retigabīna farmakokinētika pamatā ir lineāra, lietojot vienreizēju 25 – 600 mg devu veseliem brīvprātīgajiem, un līdz 1200 mg dienā epilepsijas slimniekiem, negaidīta uzkrāšanās pēc atkārtotas lietošanas nenotiek.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumā retigabīna AUC palielinājās par aptuveni 30% brīvprātīgajiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 – 80 ml/min) un par aptuveni 100% brīvprātīgajiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min), salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams pielāgot Trobalt devu, bet pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem Trobalt devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienreizējas devas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem un pētāmām personām ar nieru slimību terminālā stadijā retigabīna AUC pētāmām personām ar nieru slimību terminālā stadijā bija palielināts par aptuveni 100%, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem.

Otrā vienreizējas devas pētījumā, kurā piedalījās pētāmās personas ar nieru slimību terminālā stadijā, kurām regulāri tika veikta hemodialīze (n= 8), dialīzes uzsākšana aptuveni 4 stundas pēc vienreizējas retigabīna devas (100 mg) izraisīja retigabīna koncentrācijas plazmā pazeminājumu vidēji par 52% no dialīzes sākuma līdz beigām. Koncentrācijas plazmā pazeminājums dialīzes laikā variēja no 34 līdz 60%, izņemot vienu personu, kam tā pazeminājās par 17%.

Aknu darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumā klīniski nozīmīgu ietekmi uz retigabīna AUC brīvprātīgajiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (5 – 6 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) nekonstatēja. Retigabīna AUC bija palielināts par aptuveni 50% brīvprātīgajiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7 – 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) un par aptuveni 100% brīvprātīgajiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (> 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas), salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem. Pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicams pielāgot Trobalt devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Populācijas farmakokinētikas analizē retigabīna klīrenss palielinājās līdz ar ķermeņa virsmas laukuma pieaugumu. Tomēr šo palielināšanos neuzskata par klīniski nozīmīgu, un tā kā retigabīna deva tiek titrēta atbilstoši konkrētā pacienta atbildes reakcijai un panesamībai, deva atbilstoši ķermeņa masai nav jāpielāgo.

Gados vecāki pacienti (65 gadus veci un vecāki)

Vienreizējas devas pētījumā retigabīna eliminācija veselīgiem gados vecākiem brīvprātīgajiem (66 – 82 g.v.) bija lēnāka nekā veselīgiem jauniem pieaugušiem brīvprātīgajiem, kā rezultātā AUC bija lielāks (par aptuveni 40 – 50%) un terminālais eliminācijas pusperiods bija ilgāks (30%) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dzimums

Vienreizējas devas pētījuma rezultāti liecināja, ka jauniem pieaugušiem brīvprātīgajiem retigabīna $C_{\max}$ sievietēm bija aptuveni par 65% lielāka nekā vīriešiem un gados vecākiem brīvprātīgajiem (66 – 82 g.v.), retigabīna $C_{\max}$ sievietēm bija par aptuveni 75% lielāka nekā vīriešiem. Normalizējot $C_{\max}$ atbilstoši ķermeņa masai, jaunām sievietēm vērtības bija par aptuveni 30% lielākas nekā vīriešiem un gados vecākām sievietēm par apmēram 40% lielākas nekā vīriešiem. Tomēr pēc ķermeņa masas normalizētā klīrensa atšķirības atkarībā no dzimuma nekonstatēja, un tā kā retigabīna deva tiek titrēta saskaņā ar konkrētā pacienta atbildes reakciju un panesamību, devas pielāgošana atbilstoši dzimumam nav nepieciešama.

Rase

Vairāku ar veselīgiem brīvprātīgiem veiktu pētījumu papildanalīze liecināja, ka veselīgiem melnādainiem brīvprātīgajiem retigabīna klīrenss ir par 20% mazāks nekā veselīgiem baltās rases brīvprātīgajiem. Tomēr šī ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu, tādēļ netiek ieteikta Trobalt devas pielāgošana.

Pediātriskā populācija

Retigabīna farmakokinētika bērniem līdz 12 gadu vecumam nav pētīta.

Atklātā atkārtotu devu farmakokinētikas, drošuma un panesamības pētījumā pieciem pacientiem, kuriem bija daļēji krampji un kuru vecums bija no 12 gadiem līdz nepilniem 18 gadiem, tika noteikts, ka retigabīna farmakokinētika pusaudžiem atbilst retigabīna farmakokinētikai, kas novērota pieaugušajiem. Tomēr retigabīna efektivitāte un drošums pusaudžiem nav noteikts.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos maksimālās devas ierobežoja retigabīna pastiprinātā farmakoloģiskā ietekme (tai skaitā ataksiju, hipokinēziju un trīci). Pie koncentrācijas, kas neizraisa ietekmi, iedarbība uz dzīvniekiem šajos pētījumos kopumā bija mazāka nekā cilvēkiem, lietojot ieteiktās klīniskās devas.

Pētījumos ar suņiem novēroja žultspūšļa izplešanos, bet nebija pierādījumu par holestāzi vai citu žultspūšļa darbības traucējumu pazīmju, un izdalītais žults tilpums nebija mainījies. Žultspūšļa

izplešanās suņiem izraisīja lokālu aknu nospiedumu. Klīniskas žultspūšļa darbības traucējumu pazīmes nekonstatēja.

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par genotoksicitāti vai iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Toksiska ietekme uz reproduktīvo spēju

Retigabīns neietekmēja fertilitāti un vispārējo reproduktīvo veikspēju.

Žurkām retigabīns un/vai tā metabolīti šķērsoja placentu, radot audos līdzīgu koncentrāciju kā mātiņas un augļa organismā.

Pēc retigabīna lietošanas grūsniem dzīvniekiem organoģenēzes laikā pierādījumus par teratogēnu ietekmi nekonstatēja. Peri- un postnatālās attīstības pētījumā žurkām retigabīna lietošana bija saistīta ar palielinātu perinatālo mirstību pēc lietošanas grūtniecības laikā. Turklāt konstatēja aizkavētu atbildes reakcijas veidošanos pret skaņas kairinājumu. Šīs atrades izpaudās, sasniedzot kopējās iedarbības līmeni, kas bija zemāks nekā lietojot klīniski ieteiktās devas, un vienlaikus novēroja toksisku ietekmi mātiņai (arī ataksiju, hipokinēziju, trīci un samazinātu ķermeņa masas pieaugumu). Toksiskā iedarbība mātiņai traucēja palielināt devu, tādējādi noskaidrojot drošuma robežas, ārstējot cilvēku.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrija sāls
Hipromeloze
Magnija stearāts
Mikrokristāliskā celuloze

Apvalks

400 mg tabletes:

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Talks (E553b)
Indigo karmīna alumīnija laka (E132)
Karmīns (E120)
Lecitīns (sojas)
Ksantāna sveķi

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

400 mg tabletes

Necaurspīdīgi PVH-PVDH-alumīnija folijas blisteri. Iepakojums pa 84 apvalkotām tabletēm; multi-iepakojums pa 168 (2 x 84) apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 28. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 14. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATNECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasība ir norādīta Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107. panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATBILDĒCĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms zāļu tirdzniecības uzsākšanas katrā dalībvalstī, kā arī pēc izmaiņu veikšanas izglītojošo materiālu pamatelementos, reģistrācijas apliecības īpašniekam jānosaka izglītojošo materiālu galīgā redakcija ar valsts kompetento iestādi.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai, zālēm nonākot tirgū un pēc to nonākšanas tirgū, neirologi, oftalmologi un citi veselības aprūpes speciālisti (atbilstoši nacionālajām prasībām) būtu saņēmuši ārstiem paredzēto informatīvo komplektu, kurā ietverti šādi elementi:

- zāļu apraksts;
- izrakstīšanas vadlīnijas ārstam. Ja piemēroti, izglītojošajos materiālos jāiekļauj arī pavadvēstule, kurā norādītas galvenās izmaiņas. Izrakstīšanas vadlīnijās jāietver šādas būtiskākās ziņas:

- nepieciešamība informēt pacientus, ka TROBALT var izraisīt vai pastiprināt urīna aiztures/urinācijas uzsākšanas grūtību simptomus;
- nepieciešamība informēt pacientus par nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar QT intervāla pagarinājumu;
- piesardzība, lietojot TROBALT pacientiem ar sirds slimību vai pacientiem, kuri vienlaikus lieto tādas zāles, par kurām ir zināms, ka tās izraisa QT intervāla pagarinājumu;
- nepieciešamība informēt pacientus, ka TROBALT var izraisīt apjukuma stāvokli, halucinācijas un psihotiskus traucējumus, un nepieciešamība veikt devas tīrēšanu, lai līdz minimumam samazinātu to risku;
- nepieciešamība informēt pacientus, ka TROBALT var izraisīt acs audu, tai skaitā tīklenes, kā arī ādas, lūpu un/vai nagu pigmentācijas pārmaiņas, kā arī īpaša veida tīklenes dzeltenā plankuma patoloģiju ar viteliformas makulopātijas iezīmēm;
- nepieciešamība veikt vispusīgu oftalmoloģisku izmeklēšanu, kas ietver redzes asuma noteikšanu, acs izmeklējumu ar spraugas lampu, acs dibena fotografēšanu ar paplašinātu zīlīti un dzeltenā plankuma optiskās koherences tomogrāfiju (OKT), pirms terapijas sākšanas un turpmāk terapijas laikā vismaz reizi 6 mēnešos. Ja tiek atklātas tīklenes pigmenta izmaiņas, viteliforma makulopātija vai redzes izmaiņas, ārstēšanu ar Trobalt drīkst turpināt tikai pēc rūpīgas ieguvumu un riska attiecības atkārtotas izvērtēšanas. Ja terapija tiek turpināta, pacients jānovēro pastiprināti.

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav registrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trobalt 50 mg apvalkotās tabletes
retigabinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 50 mg retigabīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

21 apvalkotā tablete
84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIECĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

trobalt 50 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trobalt 50 mg apvalkotās tabletes
retigabinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Glaxo Group Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trobalt 100 mg apvalkotās tabletes
retigabinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 100 mg retigabīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

21 apvalkotā tablete
84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIECĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

trobalt 100 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trobalt 100 mg apvalkotās tabletes
retigabinum

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Glaxo Group Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trobalt 200 mg apvalkotās tabletes
retigabinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg retigabīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/681/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

trobalt 200 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trobalt 200 mg apvalkotās tabletes
retigabinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Glaxo Group Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trobalt 300 mg apvalkotās tabletes
retigabinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 300 mg retigabīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/681/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

trobalt 300 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trobalt 300 mg apvalkotās tabletes
retigabinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Glaxo Group Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trobalt 400 mg apvalkotās tabletes
retigabinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 400 mg retigabīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/681/011

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

trobalt 400 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trobalt 400 mg apvalkotās tabletes
retigabinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Glaxo Group Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IESAĪŅOJUMS (AR BLUE BOX – TIKAI MULTI-IEPAKOJUMAM)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trobalt 200 mg apvalkotās tabletes
retigabinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg retigabīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Multi-iekpojums: 168 (2 iekpojumi pa 84) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ****9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/11/681/008

13. SĒRIJAS NUMURS

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IESAĪNOJUMS (AR BLUE BOX – TIKAI MULTI-IEPAKOJUMAM)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trobalt 300 mg apvalkotās tabletes
retigabinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 300 mg retigabīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Multi-iekpojums: 168 (2 iekpojumi pa 84) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ****9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/11/681/010

13. SĒRIJAS NUMURS

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IESAĪŅOJUMS (AR BLUE BOX – TIKAI MULTI-IEPAKOJUMAM)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trobalt 400 mg apvalkotās tabletes
retigabinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 400 mg retigabīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Multi-iekpojums: 168 (2 iekpojumi pa 84) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ****9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/11/681/012

13. SĒRIJAS NUMURS

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**STARPIEPAKOJUMA KASTĪTE (BEZ BLUE BOX – TIKAI MULTI-IEPAKOJUMAM)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trobalt 200 mg apvalkotās tabletes
retigabinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg retigabīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

84 apvalkotās tabletes
Multi-iekpakojuma daļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/681/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRŪŅA RAKSTĀ

trobalt 200 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**STARPIEPAKOJUMA KASTĪTE (BEZ BLUE BOX – TIKAI MULTI-IEPAKOJUMAM)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trobalt 300 mg apvalkotās tabletes
retigabinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 300 mg retigabīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

84 apvalkotās tabletes
Multi-iekpakojuma daļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/681/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRŪŅA RAKSTĀ

trobalt 300 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**STARPIEPAKOJUMA KASTĪTE (BEZ BLUE BOX – TIKAI MULTI-IEPAKOJUMAM)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trobalt 400 mg apvalkotās tabletes
retigabinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 400 mg retigabīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

84 apvalkotās tabletes
Multi-iekpakojuma daļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/681/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRŪĶA RAKSTĀ

trobalt 400 mg

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav registrētas

Lietošanas instrukcija: informācija zāļu lietotājam
Trobalt 50 mg apvalkotās tabletes
Trobalt 100 mg apvalkotās tabletes
Trobalt 200 mg apvalkotās tabletes
Trobalt 300 mg apvalkotās tabletes
Trobalt 400 mg apvalkotās tabletes
Retigabinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Trobalt un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Trobalt lietošanas
3. Kā lietot Trobalt
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Trobalt
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Trobalt un kādam nolūkam to lieto

Trobalt satur aktīvo vielu retigabīnu. Trobalt pieder pie zāļu grupas, ko sauc par *pretepilepsijas līdzekļiem*. Tas darbojas, novēršot pārmērīgu galvas smadzeņu aktivitāti, kas izraisa epileptiskus krampjus (lēkmes).

Trobalt lieto, lai ārstētu krampjus, kas ietekmē vienu galvas smadzeņu daļu (parciālus krampjus) un var skart vai neskart plašākas zonas abās galvas smadzeņu pusēs (sekundāra ģeneralizācija). To lieto kopā ar citām pretepilepsijas zālēm, ārstējot pieaugušos, kuriem vēl arvien rodas krampji un citas pretepilepsijas zāļu kombinācijas nav bijušas pietiekami efektīvas.

2. Kas Jums jāzina pirms Trobalt lietošanas

Nelietojiet Trobalt šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret retigabīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) Trobalt sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Trobalt lietošanas konsultējieties ar ārstu,

- ja esat 65 gadus vecs vai vecāks;
- ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi.

Pastāstiet ārstam, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums. Ārsts var nolemt dot Jums samazinātu devu.

Pievērsiet uzmanību būtiskiem simptomiem

Trobalt var izraisīt būtiskas blakusparādības, tai skaitā nespēju urinēt (*urīna aizturi*) un psihiskās veselības traucējumus. Lietojot Trobalt, Jums jāpievērš uzmanība noteiktiem simptomiem, lai mazinātu traucējumu risku. Skat. „Pievērsiet uzmanību nopietniem simptomiem” 4. punktā.

Ādas, nagu, lūpu un acu krāsas pārmaiņas un acu bojājumi, ko izraisa izmaiņas tīklenes centrālajā daļā (makulopātija)

Cilvēkiem, kuri lieto Trobalt vairākus gadus, ziņots par acs daļu, to vidū arī par tīklenes (acs ābola iekšējā apvalka) krāsas pārmaiņām (skatīt 4. punktu).

Cilvēkiem, kuri lieto Trobalt, novēroti acu bojājumi, ko izraisījušas izmaiņas tīklenes centrālajā daļā (makulopātija) (skatīt 4. punktu).

Jūsu ārsts ieteiks pirms ārstēšanas uzsākšanas veikt acu izmeklēšanu. Acu izmeklēšana Trobalt lietošanas laikā jāatkārto vismaz reizi sešos mēnešos. Ja tiks konstatētas kādas problēmas, terapiju ar Trobalt pārtrauks, ja vien būs pieejami citi piemēroti ārstēšanas līdzekļi. Ja ārstēšana ar Trobalt tiks turpināta, ārsts Jūs uzraudzīs vēl rūpīgāk.

Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā ar Trobalt Jums rodas kādas redzes izmaiņas.

Cilvēkiem, kuri lieto Trobalt vairākus gadus, ziņots arī par ādas, lūpu vai nagu iekrāsošanos zili-pelēcīgā krāsā (skatīt 4. punktu). Šīs pārmaiņas dažkārt rodas vienlaikus ar acs daļu krāsas pārmaiņām. Ja pamanāt šādas pārmaiņas zāļu lietošanas laikā, pastāstiet par tām ārstam. Ārsts ar Jums apspriedīs, vai terapiju ar Trobalt vajadzētu turpināt.

Sirds slimības

Trobalt var ietekmēt sirdsdarbības ritmu. Šī traucējuma iespējamība ir lielāka, ja

- Jūs lietojat citas zāles;
- Jums jau ir kāda sirds slimība;
- Jums ir zems kālija (*hipokaliēmija*) vai magnija (*hipomagnēmija*) līmenis asinīs;
- Jūs esat 65 gadus vecs vai vecāks.

Pastāstiet savam ārstam, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums vai ja pamanāt neparastas sirdsdarbības pārmaiņas (piemēram, paātrināta vai palēnināta sirdsdarbība). Trobalt lietošanas laikā Jums var būt nepieciešamas papildu pārbaudes, piemēram, elektrokardiogramma (EKG), kas ir Jūsu sirds elektriskās aktivitātes pieraksts.

Domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību

Nelielam skaitam cilvēku, kas ārstēti ar pretepilepsijas zālēm, piemēram, Trobalt, ir bijušas domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai par pašnāvību. Ja Jums kādā brīdī rodas šādas domas, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Ja Jums jāveic asins vai urīna analīzes

Trobalt var ietekmēt dažu analīžu rezultātus. Ja Jums jāveic asins vai urīna analīzes: pasakiet personai, kas nozīmē analīzes, ka lietojat Trobalt.

Bērni un pusaudži

Trobalt nav ieteicams bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Drošums un efektivitāte šajā vecuma grupā vēl nav zināma.

Citas zāles un Trobalt

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Trobalt var ietekmēt dažu anestēzijas līdzekļu (piemēram, tiopentāla nātrija sāls) iedarbību. Ja Jums paredzēta operācija vispārējā narkozē:

ļoti laicīgi pastāstiet ārstam, ka lietojat Trobalt.

Trobalt kopā ar alkoholu

Alkohola lietošana vienlaikus ar Trobalt var izraisīt redzes miglošanos. Esiet īpaši piesardzīgs, kamēr nezināt, kā Trobalt un alkohols Jūs ietekmē.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Informācija par Trobalt lietošanas drošumu grūtniecēm nav pieejama. Tādēļ Trobalt lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama. Trobalt terapijas laikā Jums jālieto drošs pretapaugļošanās līdzeklis, lai izsargātos no grūtniecības.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, pirms neesat to pārrunājusi ar savu ārstu. Ārsts novērtēs ieguvumu Jums un risku bērnam, lietojot Trobalt grūtniecības laikā.

Nav zināms, vai Trobalt aktīvā viela var izdalīties mātes pienā.

Konsultējieties ar ārstu par bērna barošanu ar krūti Trobalt lietošanas laikā. Jūsu ārsts novērtēs ieguvumu Jums un risku bērnam, lietojot Trobalt zīdīšanas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Trobalt var izraisīt reiboni vai miegainību un redzes dubultošanos vai miglošanos.

Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, kamēr nezināt, kā Trobalt Jūs ietekmē.

Jums jākonsultējas ar ārstu par ietekmi, kādu epilepsija atstāj uz transportlīdzekļa vadīšanu un mehānismu apkalpošanu.

3. Kā lietot Trobalt

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz zāļu jālieto

Maksimālā sākotnējā Trobalt deva ir 100 mg, lietojot trīs reizes dienā (kopumā 300 mg dienā). Ārsts var pakāpeniski pielāgot Jūsu devu dažu nedēļu laikā, lai nodrošinātu labāku krampju kontroli un līdz minimumam samazinātu blakusparādību iespējamību. Maksimālā deva ir 400 mg, lietojot trīs reizes dienā (kopumā 1 200 mg dienā). Ja esat vecāks par 65 gadiem, Jums droši vien tiks samazināta sākotnējā deva un ārsts var samazināt Jūsu maksimālo devu līdz 900 mg dienā.

Ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi, ārsts Jums var nozīmēt samazinātu Trobalt devu.

Nelietojiet lielāku Trobalt devu par ārsta ieteikto. Jums piemērotas Trobalt devas noteikšanai var būt nepieciešamas vairākas nedēļas.

Kā zāles jālieto

Trobalt paredzēts iekšķīgai lietošanai. Norijiet tableti nesasmalcinātā veidā. Tableti nedrīkst sakost, saspīest vai sadalīt. Trobalt var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ja esat lietojis Trobalt vairāk, nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Trobalt tablešu, Jums var būt lielāka blakusparādību iespējamība vai kāds no šiem simptomiem:

- uzbudinājums, agresivitāte vai aizkaitināmība;
- ietekme uz sirdsdarbības ritmu.

Ja kādreiz esat lietojis vairāk Trobalt nekā Jums parakstīts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ja iespējams, parādiet viņiem zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Trobalt

Ja esat izlaidis kādu devu, vienkārši ieņemiet vienu devu, tiklīdz atceraties. Pēc tam nākamo devu lietojiet ne ātrāk kā pēc 3 stundām.

Nelietojiet vairāk par vienu devu vienā reizē, lai kompensētu izlaistās devas. Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, lūdziet padomu ārstam vai farmaceitam.

Nepārtrauciet Trobalt lietošanu nekonsultējoties

Lietojiet Trobalt tik ilgi, cik ieteicis ārsts. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, izņemot gadījumus, kad Jūsu ārsts liek Jums to darīt.

Ja pārtraucat lietot Trobalt

Ja pēkšņi pārtrauksiet Trobalt lietošanu, krampji var atjaunoties vai pastiprināties. Nesamaziniet devu, izņemot gadījumus, kad to liek darīt Jūsu ārsts. Pārtraucot Trobalt lietošanu, ir svarīgi devu samazināt pakāpeniski, ne ātrāk kā 3 nedēļu laikā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Trobalt var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pievērsiet uzmanību nopietniem simptomiem

Acs daļu, tai skaitā tīklenes (acs ābola iekšējā apvalka), krāsas pārmaiņas: cilvēkiem, kuri lieto Trobalt vairākus gadus, tās var būt ļoti biežas.

Acs bojājums, ko izraisījušas izmaiņas tīklenes centrālajā daļā (makulopātija): Trobalt lietotājiem tas var rasties bieži. Jūs varat pamanīt miglošanos redzes lauka centrālajā daļā un grūtības lasīt vai atpazīt sejas. Sākotnēji šīs pārmaiņas var neietekmēt redzi, taču ar laiku tās var pastiprināties.

Dažos gadījumos acs pigmentācijas izmaiņas var mazināties pēc Trobalt lietošanas pārtraukšanas.

Ārsts Jums ieteiks pirms ārstēšanas sākšanas veikt acu izmeklējumus. Trobalt lietošanas laikā acu izmeklējumi atkārtoti jāveic vismaz reizi sešos mēnešos. Ja tiks konstatētas kādas problēmas, ārstēšana tiks pārtraukta, ja vien būs pieejami citi piemēroti ārstēšanas līdzekļi. Ja ārstēšana ar Trobalt tiks turpināta, ārsts Jūs uzraudzīs vēl rūpīgāk.

Ādas, lūpu vai nagu iekrāsošanās zili-pelēcīgā krāsā: cilvēkiem, kuri lieto Trobalt vairākus gadus, tā notiek ļoti bieži. Dažkārt tā notiek vienlaikus ar acs daļu krāsas pārmaiņu. Ārsts ar Jums pārrunās, vai Jums jāturpina Trobalt lietošana.

Urinācijas traucējumi

Tie ir bieži sastopami cilvēkiem, kuri lieto Trobalt, un var izraisīt pilnīgu nespēju izvadīt urīnu. Šī traucējuma rašanās iespējamība vislielākā ir dažos pirmajos Trobalt terapijas mēnešos. Pie simptomiem pieder:

- sāpes urinācijas laikā (*dizūrija*);
- urinācijas uzsākšanas grūtības (*urinācijas aizkavēšana*);
- nespēja izvadīt urīnu (*urīna aizture*).

Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam.

Psihiskās veselības traucējumi

Tie ir bieži sastopami cilvēkiem, kas lieto Trobalt, un to iespējamība vislielākā ir dažu pirmo terapijas mēnešu laikā. Pie simptomiem pieder:

- apjukums;
- psihotiski traucējumi (smagi psihiskās veselības traucējumi);
- halucinācijas (neesozu lietu redzēšana vai dzirdēšana).

Ja Jums rodas šie simptomi, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam. Ārsts var nolemt, ka Trobalt nav Jums piemērots.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības

Tās var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10:

- reibonis;
- miegainība;
- enerģijas trūkums.

Bieži sastopamas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 cilvēkam no 10:

- asinis urīnā; patoloģiska urīna krāsa;
- dezorientācija; trauksme;
- atmiņas traucējumi (*amnēzija*);
- apgrūtināta lasīšana, rakstīšana vai domu izteikšana vai apgrūtināta spēja saprast vārdus;
- uzmanības traucējumi;
- koordinācijas zudums; griešanās sajūta (*vertigo*); līdzsvara traucējumi; gaitas traucējumi;
- trīce; pēkšņa muskuļu raustīšanās (*mioklonuss*);
- durstīšanas sajūta vai notirpums plaukstās vai pēdās;
- dubultošanās vai neskaidra redze;
- aizcietējums; slikta dūša (*nelabums*); gremošanas traucējumi; sausa mute;
- ķermeņa masas palielināšanās; pastiprināta ēstgriba;
- apakšstilbu un pēdu tūska;
- vājuma sajūta vai slikta vispārējā pašsajūta;
- aknu darbības izmaiņas, kas atspoguļojas asins analīzēs.

Retāk sastopamas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 cilvēkam no 100:

- lēnas vai pavājinātas muskuļu kustības;
- apgrūtināta rīšana;
- izsitumi uz ādas;
- pastiprināta svīšana;
- nierakmeņi.

Vecāka gadagājuma pacienti

Ja Jums ir 65 gadi vai vairāk, Jums, salīdzinot ar gados jaunākiem cilvēkiem, ir lielāka iespēja, ka var rasties šādi simptomi:

- miegainība;
- atmiņas traucējumi;
- līdzsvara traucējumi, koordinācijas trūkums, griešanās sajūta (*vertigo*); gaitas traucējumi;
- trīce.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Trobalt

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Trobalt satur

Aktīvā viela ir retigabīns. Katra tablete satur 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg vai 400 mg retigabīna. Citas sastāvdaļas ir: kroskarmelozes nātrijs sāls, hipromeloze, magnija stearāts, mikrokristāliskā celuloze, polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), talka (E553b), lecitīns (sojas) un ksantāna sveķi.

50 mg un 400 mg tabletes satur arī indigo karmīna alumīnija laku (E132) un karmīnu (E120).

100 mg un 300 mg tabletes satur arī indigo karmīna alumīnija laku (E132) un dzelteno dzelzs oksīdu (E172).

200 mg tabletes satur arī dzelteno dzelzs oksīdu (E172).

Trobalt ārējais izskats un iepakojums

Trobalt 50 mg apvalkotās tabletes ir purpurkrāsas, apaļas un ar apzīmējumu “RTG 50” vienā pusē. Katrā iepakojumā ir blisteri ar 21 vai 84 apvalkotām tabletēm.

Trobalt 100 mg apvalkotās tabletes ir zaļas, apaļas un ar apzīmējumu “RTG 100” vienā pusē. Katrā iepakojumā ir blisteri ar 21 vai 84 apvalkotām tabletēm.

Trobalt 200 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, iegarenas un ar apzīmējumu “RTG-200” vienā pusē. Katrā iepakojumā ir blisteri ar 84 vai 2 x 84 apvalkotām tabletēm.

Trobalt 300 mg apvalkotās tabletes ir zaļas, iegarenas un ar apzīmējumu “RTG-300” vienā pusē. Katrā iepakojumā ir blisteri ar 84 vai 2 x 84 apvalkotām tabletēm.

Trobalt 400 mg apvalkotās tabletes ir purpurkrāsas, iegarenas un ar apzīmējumu “RTG-400” vienā pusē. Katrā iepakojumā ir blisteri ar 84 vai 2 x 84 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var būt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotāji

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 10 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: + 34 902 202 100
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
recepacia.sk@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

IV PIELIKUMS

PAMATOJUMS VIENAI PAPILDU PĀRREĢISTRĀCIJAI

Zāles vairs nav reģistrētas

PAMATOJUMS VIENAI PAPILDU PĀRREĢISTRĀCIJAI

Ņemot vērā datus, kas kļuvuši zināmi kopš sākotnējās Reģistrācijas apliecības piešķiršanas, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*Committee for Medicinal Products for Human Use- CHMP*) uzskata, ka Trobalt ieguvuma un riska attiecība saglabājas labvēlīga, bet uzskata, ka tā drošuma profils ir cieši jāuzrauga tālāk norādīto iemeslu dēļ:

Saistībā ar Trobalt lietošanu novēroti acu bojājumi, tai skaitā tīklenes pigmentācijas pārmaiņas. Saglabājas neskaidrība par šī riska ietekmi uz pacientiem, jo pastāv ar retinopātiju saistītu funkcionālu patoloģiju iespēja, ieskaitot potenciāli smagus redzes traucējumus.

Tādēļ, pamatojoties uz Trobalt drošuma profilu, CHMP secināja, ka RAĪ ir jāiesniedz viens papildu pārreģistrācijas pieteikums pēc 5 gadiem.

Zāles vairs nav reģistrētas