

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trobalt 50 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg ta' retigabine.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli vjola, tondi, miksijin b'rita ta' 5.6 mm, immarkati b'“RTG 50” fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trobalt huwa indikat biex jiżdied mal-kura ta' aċċessjonijiet tal-bidu parzjali bi jew mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja reżistenti għall-mediċini l-pazjenti 'l fuq minn 18-il sena bl-epilessija, fejn ingħatat prova li kombinazzjonijiet xierqa ma' prodotti mediċinali oħrajn huma inadegwati jew ma ġewx ittollerati.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Trobalt għandu jiżdied ftit ftit, skont ir-rispons individwali tal-pazjent, sabiex jintlaħaq l-aħjar bilanċ bejn l-effikaċja u t-tollerabbiltà.

L-ogħla doża totali ta' kuljum tal-bidu hija ta' 300 mg (100 mg tliet darbiet kuljum). Minn hemm 'il quddiem id-doża totali ta' kuljum tiżdied b'massimu ta' 150 mg kull ġimgħa, skont ir-rispons u t-tollerabbiltà individwali tal-pazjent. Doża ta' manteniment effettiva hija mistennija li tkun bejn 600 mg/jum u 1,200 mg/jum.

L-ogħla doża totali ta' manteniment hija 1,200 mg/kuljum. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dozi oghla minn 1,200 mg/jum ma ġewx ippruvati.

Jekk il-pazjenti jaqbuż doża waħda jew aktar, huwa rrakkomandat li huma jieħdu doża waħda malli jiftakru.

Wara li wieħed jieħu d-doża maqbuża, għandhom jithallew jgħaddu mill-inqas 3 sigħat qabel tittiehed id-doża li jkun imiss imbagħad għandha terġa' tinbeda l-iskeda ta' teħid tad-dozi normali.

Meta jitwaqqaf Trobalt, id-doża għandha titnaqqas fuq perjodu ta' mill-inqas 3 ġimgħat (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani (età ta' 65 sena jew aktar)

Hemm biss dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' retigabine f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar. F'pazjenti anzjani, huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża tal-bidu u d-doża ta' manteniment ta' Trobalt. Id-doża totali ta' kuljum tal-bidu hija ta' 150 mg/jum, u waqt il-perjodu ta' titrazzjoni, id-doża totali ta' kuljum għandha tiżdied b'massimu ta' 150 mg kull ġimgħa, skont ir-rispons u t-tollerabbiltà tal-pazjent individwali. Dożi oġġla minn 900 mg/jum mhumiex rrakkomandati (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Retigabine u l-metaboliti tiegħu jitnehhew l-aktar permezz ta' tnehhija mill-kliwi.

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliwi (tnehhija tal-kreatinina ta' 50 sa 80 ml/min; ara sezzjoni 5.2).

Tnaqqis ta' 50% fid-doži tal-bidu u d-doża ta' manteniment ta' Trobalt huwa rrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-kliwi (tnehhija tal-kreatinina <50 ml/min; ara sezzjoni 5.2). Id-doża totali ta' kuljum tal-bidu hija 150 mg, u huwa rrakkomandat li fil-perjodu ta' zieda bil-mod il-mod fid-doża, id-doża totali ta' kuljum tiżdied b'50 mg kull ġimgħa, sal-oġġla doża totali ta' 600 mg/jum.

Indeboliment epatiku

Ma huwa meħtieġ l-ebda tnaqqis fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (punteġġ Child-Pugh minn 5 sa 6; ara sezzjoni 5.2).

Tnaqqis ta' 50% fid-doži tal-bidu u d-doża ta' manteniment ta' Trobalt huwa rrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied (punteġġ Child-Pugh ≥ 7 ; ara sezzjoni 5.2). Id-doża totali ta' kuljum tal-bidu hija 150 mg, u huwa rrakkomandat li fil-perjodu ta' zieda bil-mod il-mod fid-doża, id-doża totali ta' kuljum tiżdied b'50 mg kull ġimgħa, sal-oġġla doża totali ta' 600 mg/jum.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u effikaċja ta' retigabine li f'ha taht it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 5.2). Id-dejta farmakokinetika oriġinali disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rrakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Trobalt huwa għal użu orali. Il-pilloli għandhom jittiehdu tliet darbiet kuljum. Il-pilloli għandhom jinbelghu sħaħ, u m'għandhomx jintmagħdu, jitfarrku jew jinqasmu.

Trobalt jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi fl-ġhajnejn

Tibdil fil-pigment (tibdil fil-kulur) tat-tessuti okulari, inkluż ir-retina ġie rrapportat fi studji kliniċi fit-tul b'retigabine, xi kultant iżda mhux dejjem flimkien ma' tibdil fil-pigment tal-ġilda, tax-xufftejn jew

tad-dwiefer (ara l-paragrafu hawn taht u sezzjoni 4.8). Ir-riversibilità tal-pigmentazzjoni retinali wara t-twaqqif ta' retigabine giet irrapportata f'xi individwi.

Barraminhekk, giet identifikata wkoll forma distinta ta' anormalità makulari b'karatteristiċi ta' makulopatija vitelliformi (ara sezzjoni 4.8), f'hafna każijiet iddijanostikata b'immaġni ta' tomografija ta' koerenza ottika (OCT - optical coherence tomography). Ir-rata tal-progressjoni tal-makulopatija vitelliformi u l-impatt tagħha fuq il-funzjoni retinali u makulari u l-viżta mhijiex ċara. Abnormalitajiet fil-viżta (kostrizzjoni tal-kamp, telf tas-sensittività ċentrali, u akutezza viziva mnaqqsa) ġew irrapportati.

Il-pazjenti kollha għandhom isirulhom eżamijiet oftalmoloġiċi komprensivi fil-linja bażi u tal-inqas kull sitt xhur, li għandhom jinkludu akutezza viziva, eżami tal-kornea fotografija fundoskopika dilatata, u immaġnijiet OCT makulari. Jekk jinstab tibdil fil-pigment tar-retina, makulopatija vitelliformi jew fil-vista, il-kura bi Trobalt għandha titkompla biss wara ri-valwazzjoni tal-bilanċ u benefiċċji u riskji. Jekk jitkompla, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat aktar mill-qrib.

Disturbi fil-ġilda

Tibdil fil-pigment (tibdil fil-kulur) tal-ġilda, tax-xufftejn jew tad-dwiefer ġie rrapportat fi studji kliniċi fit-tul b'retigabine, xi kultant iżda mhux dejjem flimkien ma' tibdil fil-pigment tal-tessuti okulari (ara l-paragrafu hawn fuq u sezzjoni 4.8). F'pazjenti li jiżviluppaw dawn il-bidliet, it-twaqqif ta' retigabine għandu jiġi kkunsidrat wara bilanċ bir-reqqa tal-benefiċċji u r-riskji.

Żamma tal-awrina

Żamma tal-awrina, uġiġ meta tghaddi l-awrina u diffikultà li jkollha tibda tghaddi l-awrina kienu rrapportati fi studji kliniċi kkontrollati b'retigabine, ġeneralment fi żmien l-ewwel 8 ġimgħat ta' kura (ara sezzjoni 4.8). Trobalt għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom riskju ta' żamma tal-awrina, u huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' dawn l-effetti li jista' jkun hemm.

Intervall QT

Studju ta' konduzzjoni tal-qalb f'individwi b'saħħithom wera li d-doża ta' retigabine miżjuda bil-mod il-mod għal 1,200mg/jum ipproduċet effett ta' titwil tal-QT. Żieda medja fl-Intervall QT Ikkoreġut Individwalment (QTcI) sa 6.7 ms (upper bound ta' 95% one-sided CI 12.6 ms) kienet osservata fi żmien 3 sigħat minn meta nġatat id-doża. Għandu jkun hemm kawtela meta Trobalt jiġi ordnat flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtaqlu l-intervall QT u f'pazjenti magħrufa li għandhom intervall QT mtawwal, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, ipertrofija ventrikulari, ipokalimja, jew ipomagnesimja, u f'pazjenti li għadhom kemm bdew il-kura u għandhom 65 sena jew aktar.

F'dawn il-pazjenti huwa rrakkomandat li ssir elettrokardjogramma (ECG) qabel ma tinbeda l-kura bi Trobalt u f'dawk b'intervall QT ikkoreġut ta' >440ms fil-linja bażi, l-ECG għandha ssir meta tintlahaq id-doża ta' manteniment.

Disturbi psikjatriċi

Stat ta' konfużjoni, disturbi psikjatriċi, u alluċinazzjonijiet kienu rrapportati fi studji kliniċi kkontrollati b'retigabine (ara sezzjoni 4.8). Dawn l-effetti ġeneralment seħħew fi żmien l-ewwel 8 ġimgħat ta' kura, u b'mod frekwenti wasslu għal-twaqqif ta' kura fil-pazjenti milquta. Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' dawn l-effetti li jista' jkun hemm.

Riskju ta' suwiċidju

Ħsieb u mġieba ta' suwiċidju ġew irrapportati f'pazjenti kkurati b'sustanzi għal kontra l-epilessija f'diversi indikazzjonijiet. Meta-analiżi ta' provi randomised ikkontrollati bi placebo ta' prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija ukoll urew iżda żgħira fir-riskju ta' ħsieb u mġieba ta' suwiċidju.

Il-mekkanizmu ta' dan ir-riskju mhuwiex magħruf u d-dejta disponibbli ma teskludix il-possibbiltà ta' żieda fir-riskju għal retigabine.

Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' ħsieb u mgieba ta' suwiċidju u kura xierqa għandha tiġi kkunsidrata. Pazjenti (u dawk li jiehdu ħsiebhom) għandhom jiġu mwissija biex jiehdu parir mediku jekk ifiġġu sinjali ta' ħsieb jew mgieba ta' suwiċidju.

Anzjani (età ta' 65 sena jew aktar)

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' każijiet tas-sistema nervuża ċentrali, żamma tal-awrina u fibrillazzjoni tal-atriju. Trobalt għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni u huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża tal-bidu u d-doża ta' manteniment (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Aċċessjonijiet mat-twaqqif

Trobalt għandu jitwaqqaf bil-mod il-mod biex titnaqqas il-possibbiltà ta' aċċessjonijiet li jirriżultaw minnha t-twaqqif tal-kura. Huwa rrakkomandat li d-doża ta' Trobalt titnaqqas fuq perjodu ta' mill-inqas 3 ġimgħat, sakemm tħassib dwar sigurtà ma jkunx jehtieg twaqqif immedjat (ara sezzjoni 4.2).

Testijiet tal-laboratorju

Retigabine wera li jinterferixxi ma' assaġġi kliniċi tal-laboratorju kemm tal-bilirubin fis-serum kif ukoll fl-awrina, li jista' jwassal għal riżultati ta' livelli għoljin li mħallix minnhom.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji dwar interazzjoni saru biss fl-adulti.

Prodotti mediċinali oħrajn għal kontra l-epilessija

Dejta *in vitro* tindika possibbiltà żgħira ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn għal kontra l-epilessija (ara sezzjoni 5.2). Il-possibbiltà ta' interazzjonijiet tal-mediċina kienet għalhekk evalwata fuq bażi ta' analiżi miġbura minn firxa ta' studji kliniċi u filwaqt li mhijiex ikkunsidrata bħala robusta daqs studji ta' interazzjoni klinika li jistgħu jiġu interpretati waħedhom, ir-riżultati jsostnu d-dejta *in vitro*.

Fuq bażi ta' din il-ġabra ta' dejta, retigabine ma kkawżax effetti kliniċi sinifikanti fuq l-aktar konċentrazzjonijiet baxxi tal-plazma ta' dawn il-prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija li ġejjin:

- carbamazepine, clobazam, clonazepam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, topiramate, valproate, zonisamide.

Barra minn hekk fuq bażi ta' ġabra ta' dejta, ma kien hemm l-ebda effetti kliniċi sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' retigabine minn dawn il-prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija li ġejjin:

- lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramate, valproate.

Din l-analiżi wriet ukoll li ma kien hemm l-ebda effett kliniku sinifikanti tal-indutturi (phenytoin, carbamazepine u phenobarbital) fuq it-tneħħija ta' retigabine.

Madankollu, dejta dwar l-istat fiss minn numru limitat ta' pazjenti fl-istudji iżgħar tal-fażi II indikaw li:

- phenytoin jista' jnaqqas l-esponiment sistemiku ta' retigabine b'35%
- carbamazepine jista' jnaqqas l-esponiment sistemiku ta' retigabine bi 33%

Interazzjoni ma' digoxin

Dejta minn studju *in vitro* wriet li l-metabolit N-acetyl ta' retigabine (NAMR) impedixxa t-trasport medjat mill-glikoproteina P ta' digoxin b'manjera dipendenti mill-koncentrazzjoni.

Fuq il-bazi ta' studju mwettaq f'voluntiera b'saħħithom, dozi terapewtiċi ta' retigabine (600-1,200 mg/kuljum) irriżultaw f'żieda minuri (8-18%) fl-AUC ta' digoxin wara doża orali waħdanija ta' digoxin. Iż-żieda ma dehritx li kienet dipendenti fuq id-doża ta' retigabine u mhijiex meqjusa b'hala klinikament relevanti. Ma kien hemm ebda bidla ta' valur fis- C_{max} ta' digoxin. Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament għad-doża ta' digoxin.

Interazzjoni mal-anestetiċi

Trobalt jista' jżid it-tul ta' żmien tal-anestesija indotta minn xi anestetiċi (per eżempju thiopenta sodium; ara sezzjoni 5.1).

Interazzjoni mal-alkoħol

L-għoti fl-istess hin ta' ethanol (1.0 g/kg) u retigabine (200 mg) wassal għal żieda f'tiċpir tal-vista f'voluntiera b'saħħithom. Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mwissija dwar l-effetti fuq il-vista li jista' jkun hemm jekk jieħdu Trobalt mal-alkoħol.

Kontraċettivi orali

Ma kien hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti ta' retigabine, b'dozi sa 750 mg kuljum, fuq il-farmakokinetika tal-komponenti tal-pillola kontraċettiva orali estrogen (ethinyl estradiol) jew progestogen (norethindrone). Barra minn hekk, ma kien hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti tad-doża baxxa tal-pillola kontraċettiva orali kombinata fuq il-farmakokinetika ta' retigabine.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Riskju marbut b'mod ġenerali mal-prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija

Għandu jingħata parir ta' speċjalista lil nisa li jista' jkollhom it-tfal. Il-bżonn ta' kura ma' prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija għandu jiġi rivedut meta mara tibda tippjana biex toħroġ tqila. F'nisa li qed jiġu kkurati għal-epilessija, twaqqif f'daqqa tat-terapija bil-mediċini għal kontra l-epilessija għandu jiġi evitat minhabba li dan jista' jwassal għal aċċessjonijiet li jista' jkollhom konsegwenzi serji għal-mara u għat-tarbija fil-għuf.

Ir-riskju ta' deformazzjonijiet konġenitali jiżdied b'fattur ta' 2 sa 3 fil-wild ta' ommijiet ikkurati bi prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija meta mqabbla mal-inċidenza mistennija ta' madwar 3% fil-popolazzjoni ġenerali. L-aktar difetti rrappurtati b'mod frekwenti huma qasma fix-xoffa, deformazzjonijiet kardjovaskulari u difetti fit-tubu tan-nervituri. Terapija b'hafna prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija hija assoċjata ma' riskju akbar ta' deformazzjonijiet konġenitali minn monoterapija u għalhekk monoterapija għandha tintuża kull meta dan ikun possibbli.

Riskju marbut ma' Trobalt

M'hemmx dejta xierqa dwar l-użu ta' retigabine f'nisa tqal. Studji fl-annimali mhumix bizżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva minhabba li l-livelli tal-plażma miksuba f'dawn l-istudji kienu anqas minn dawk li jintlaħqu fil-bnedmin bid-dozi rrakkomandati (ara sezzjoni 5.3). Fi studju ta' żvilupp fil-firien li l-ommijietom kienu kkurati b'retigabine waqt it-tqala, kien hemm dewmien fl-iżvilupp tar-rispons tal-hasda mas-smigh tal-ulied (ara sezzjoni 5.3). Is-sinifikat kliniku ta' din is-sejba mhuwiex magħruf.

L-użu ta' Trobalt mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jista' jkollhom it-tfal, li mhumix

jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk retigabine jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Studji fl-animali urew li kien hemm eliminazzjoni ta' retigabine u/jew il-metaboliti tiegħu fil-halib tas-sider. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara tkomplix/twaqqafx it-treddigh jew tkomplix/twaqqafx it-trattament bi Trobalt, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Ma kien hemm l-ebda effetti fuq il-fertilità marbuta mal-kura ta' retigabine fi studji fl-animali. Madankollu, il-livelli fil-plażma miksuba f'dawn l-istudji kienu anqas minn dawk li ntlahqu fil-bnedmin fid-dożi rrakkomandati (ara sezzjoni 5.3).

L-effett ta' retigabine fuq il-fertilità umana ma kienx stabbilit.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Reazzjonijiet avversi bħal ma huma sturdament, hedla tan-nghas, diplopja u vista m'ajpra kienu rrapportati fi studji kliniċi kkontrollati, b'mod partikolari waqt li d-doża kienet qed tiżdied bil-mod il-mod (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi fil-bidu tal-kura u wara kull żieda żghira fid-doża, u li huma jiġu mwissija biex ma jsuqux jew ihaddmu magni sakemm jaraw kif jaffettwhom Trobalt.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

F'dejta ta' sigurtà migbura minn tlett studji multiċentriċi, randomised, double-blind, u kkontrollati bi placebo, reazzjonijiet avversi kienu l-biċċa l-kbira h'ief sa moderati fil-qawwa tagħhom, u kienu rrapportati l-aktar komuni fl-ewwel 8 għingnat tal-kura. Deher li seta' kien hemm relazzjoni mad-doża għal sturdament, hedla tan-nghas, stat ta' konfużjoni, afasja, koordinazzjoni mhux normali, roġħda, disturb fil-bilanċ, indeboliment tal-memorja, disturb fil-mixi, vista m'ajpra u stitikezza.

Reazzjonijiet avversi li kien u l-aktar irrappurtati bħala dawk li wasslu għat-twaqqif tal-kura kienu sturdament, hedla tan-nghas, gheja u stat ta' konfużjoni.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Il-konvenzjoni li ġejja ntuzat għall-klassifikazzjoni tar-reazzjonijiet avversi:

Komuni ħafna:	≥1/10
Komuni:	≥1/100 sa <1/10
Mhux komuni:	≥1/1,000 sa <1/100
Rari:	≥1/10,000 sa <1/1,000
Rari ħafna:	<1/10,000.

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzlin skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizzlin l-ewwel.

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Żieda fil-piż Żieda fl-aptit	
Disturbi psikjatriċi		Stat ta' konfużjoni Disturbi psikotiċi Alluċinazzjonijiet Disorjentament Ansjetà	
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament Hedla tan-nghas	Amnesija Afasja Koordinazzjoni mhux normali Vertiġini Parestesija Tregħid Disturb fil-bilanċ Indeboliment tal-memorja Disfasja Disartrija Disturb fl-attenzjoni Disturb fl-mixi Miklōnus	Ipokinesija
Disturbi fil-ghajnejn	Wara diversi snin ta' kura ġie osservat tibtal fil-pigment (tibtal fil-kulur) tat-tessuti okulark, inkluż ir-retina. Xi wħud minn dawn il rapporti kienu assoċjati ma' indeboliment fil-vista.	Diplopja Vista mċajpra Makulopatija Vitelliformi Akkwizita	
Disturbi gastro-intestinali		Nawsja Stitikezza Dispepsja Halq xott	Disfaġja
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Ġie osservat tibtal fil-kulur tad-dwiefer, tax-xufftejn u/jew tal-ġilda għal lewn blu-griz, ġeneralment f' dozi oghla u wara diversi snin ta' kura.		Raxx fil-ġilda Iperidrozi
Disturbi fil-kliwi u		Disurja	Żamma tal-awrina

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni
fis-sistema urinarja		Diffikultà biex tibda tghaddi l-awrina Ematurja Kromaturja	Nefrolitjasi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja	Astenja Telqa tal-ġisem minghajr sinjali ta' mard Edima periferali	

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi marbuta ma' disfunzjoni tat-tbattil tal-bużżieqa tal-awrina, li tikkli diżmamma tal-awrina, kienu rrapportati f'5% tal-pazjenti kkurati b'retigabine f'sett ta' gabra ta' dejta ta' sigurtà (ara sezzjoni 4.4). Il-biċċa l-kbira ta' każijiet sehhew fl-ewwel 8 ġimgħat tal-kura, u ma deherx li kien hemm relazzjoni mad-doża.

F'pazjenti kkurati b'retigabine fis-sett ta' gabra ta' dejta, stat ta' konfużjoni kien irrappurtat f'9% tal-pazjenti, allucinazzjonijiet fi 2% tal-pazjenti u disturbi psikotiċi f'1% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4). Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi sehhew fl-ewwel 8 ġimgħat tal-kura, u deher li seta' kien hemm relazzjoni mad-doża għall-istat ta' konfużjoni biss.

Dejta dwar avvenimenti avversi minn individwi ta' provi kliniċi uriet rata ta' avveniment ta' telf tal-kulur tad-dwiefer, tax-xufftejn, tal-ġilda u/jew tal-mukoża għal kull sena pazjent ta' espożizzjoni ta' 3.6%. L-inċidenzi kumulattivi ta' avveniment fl-ewwel sena, fit-tieni sena, fit-tielet sena, fir-raba' sena u fil-hames sena ta' espożizzjoni huma madwar 1%, 1.8%, 4.4%, 10.2% u 16.7% rispettivament.

Madwar 30-40% tal-individwi ta' provi kliniċi li kienu qegħdin jiġu kkurati b'retigabine u sarilhom eżami tal-ġilda kellhom telf tal-kulur tad-dwiefer, tax-xufftejn, tal-ġilda u/jew sejbiet tal-mukoża jew pigmentazzjoni okulari mhux retinali, u bejn wiehied u iehor f'15-30% tal-individwi fil-provi kliniċi li kienu qed jiġu ttrattati b'retigabine u li kellhom eżaminazzjoni oftalmoloġika, kellhom sejba ta' pigmentazzjoni retinali. Barra minhekk, ġew identifikati każijiet ta' makulopatija tip ta' vitelliforma akkwizita, kemm fi studji kliniċi kif ukoll bħala rapporti spontanji.

Dejta minn pazjenti anzjani tindika li huma aktar probabbli li jesperjenzaw ċerti avvenimenti fis-sistema nervuża ċentrali, inklużi hedla tan-nghas, amnesija, koordinazzjoni mhux normali, vertiġini, tregħid, disturb fil-bilanċ, indeboliment tal-memorja u disturb fil-mixi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Hemm esperjenza limitata b'doża eċċessiva ta' retigabine.

Doži eċċessiv b'retigabine ta' aktar minn 2,500 mg/jum kienu rrapportati waqt studji kliniċi. Flimkien mar-reazzjonijiet avversi li dehru b'doži terapewtiċi, sintomi ta' doża eċċessiva b'retigabine kienu jinkludu aġitazzjoni, mġieba aggressiva u irritabilità. Ma kinux irrappurtati konsegwenzi.

Fi studju f'voluntiera, aritmija tal-qalb (waqfien tal-qalb/asitole jew takikardija tal-ventrikulu) sehhew f'żewġ indiviwi fi żmien 3 sigħat minn meta rċievw doża waħda ta' 900 mg retigabine. L-aritmiji marru lura waħedhom, u ż-żewġ voluntiera fiequ mingħajr konsegwenzi.

Gestjoni

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li l-pazjenti jingħata terapija xierqa ta' support kif indikat b'mod kliniku, inkluż monitoraġġ b'elettrokardjogramma (ECG). Immaniġġar ieħor għandu jsir kif irrakkomandat miċ-ċentru nazzjonali ta' avvalenamenti, meta dan ikun disponibbli.

L-emodjalizi ntweriet li tnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' retigabine u ta' NAMR fil-plażma b'madwar 50%.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini għal kontra l-epilessija, mediċini oħrajn għal kontra l-epilessija, Kodiċi ATC: N03AX21.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-kanali tal-potassium huma wieħed mill-kanali tal-joni irregolati b'vultaġġ li jinsabu fiċ-ċelluli newronali u huma fatturi determinanti importanti ta' attività newronali. Studji *in vitro* jindikaw li retigabine jaħdem primarjament billi jiftaħ il-kanali newronali tal-potassium (KCNQ2 [Kv7.2] u KCNQ3 [Kv7.3]). Dan jistabilizza l-potenzjal tal-membrana fl-istat ta' mistrieħ u jikkontrolla s-sotto punt ta' eċċitabilità elettrika fin-newroni, b'hekk jilqa' kontra il-bidu ta' żbroff ta' potenzjal ta' azzjoni ta' forma epilettika. Mutazzjonijiet fil-kanali KCNQ huma l-bażi ta' diversi disturbi li jintirtu fil-bnedmin, inkluż l-epilessija (KCNQ2 u 3). Il-mod ta' kif jaħdem retigabine fuq il-kanali tal-potassium huwa ddokumentat tajjeb, madankollu mekkaniżmi oħra li bihom retigabine jista' jafferma effett kontra l-epilessija għad li jidher li jgħarbi b'mod shiħ.

F'medda ta' mudelli ta' aċċessjonijiet, retigabine żied il-punt ta' meta jkun hemm induzzjoni ta' aċċessjoni magħmula permezz ta' xokk elettriku massimu, pentylenetetrazol, picrotoxin u N-methyl-D-aspartate (NMDA). Retigabine wera wkoll karatteristiċi impeditorji f'hafna mudelli ta' tkebbis, per eżempju fl-istat ta' tkebbis shiħ u f'xi każijiet waqt l-iżvilupp ta' tkebbis. Barra dan, retigabine kienet effettiva fil-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet status epilepticus fl-annimali gerriema b'lezzjonijiet epileptoġeniċi indotti bil-cobalt, u impedixxa aċċessjonijiet tonic extensor fi ġrieden ġenetika mhux suxxettibbli. Ir-rilevanza ta' dawn il-mudelli għall-epilessija fil-bnedmin, madankollu, mhijiex magħrufa.

Effetti farmakodinamiċi

Fil-firien, retigabine żied il-hin tal-irqad indott permezz ta' thiopental sodium minn madwar 4 min għal 53 min, u l-hin ta' irqad indott minn propofol minn madwar 8 min għal 12-il minuta. Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-hin tal-irqad indott minn halothane jew methohexital sodium. Retigabine jista' jżid it-tul ta' żmien ta' anestezija indotta minn xi anestetiki (per eżempju thiopental sodium).

Effikaċja klinika ta' terapija miżjuda b'retigabine f'aċċessjonijiet b'bidu parzjali

Tliet studji b'hafna ċentri, randomised, double-blind, ikkontrollati bi placebo f'total ta' 1239 pazjent adult saru biex jistmaw l-effikaċja ta' retigabine bħala terapija miżjuda għal aċċessjonijiet b'bidu

parzjali b'generalizzazzjoni sekondarja jew minghajrha. Il-pazjenti kollha irregistrati fl-istudju ried ikollhom aċċessjonijiet li ma kinux ikkontrollati tajjeb b'minn mediċina wahda sa 3 prodotti mediċinali mogħtija f'daqqa għal kontra l-epilessija, u 75% tal-pazjenti kienu qed jieħdu ≥ 2 prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija f'daqqa. Fl-istudji kollha, il-pazjenti kellhom epilessija li kienet ilha fuqhom medja ta' 22 sena u linja bażi medjana bi frekwenza ta' aċċessjonijiet fuq medda ta' 8 sa 12 kull 28 jum. Il-pazjenti kienu randomised biex jieħdu placebo jew retigabine f'dożi ta' 600, 900 jew 1,200 mg/jum (ara Tabella 1). Waqt il-perijodu ta' 8 gimgħat tal-linja bażi, il-pazjenti ried ikollhom ≥ 4 aċċessjonijiet b'bidu parzjali kull 28 jum. Il-pazjenti ma setax ma jkollhomx aċċessjonijiet għal ≥ 21 days. It-tul ta' żmien tal-fażi ta' manteniment kienet ta' bejn 8 u 12 il-gimgħa.

L-iskopijiet primarji ta' effikaċja kienu:

- percentwal ta' bidla fil-frekwenza tal-aċċessjonijiet parzjali fuq 28 gurnata mil-linja bażi għall-fażi double blind (bil-fażijiet ta' meta d-doża kienet qed tiżdied bil-mod il-mod u l-fażi ta' manteniment flimkien) fit-tliet studji
- rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura (iddefinita bħala l-percentwal ta' pazjenti bi tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-frekwenza tat-total ta' aċċessjonijiet parzjali fuq 28 gurnata) mil-linja bażi għall-fażi ta' manteniment (Studji 301 u 302 biss).

Retigabine kien effettiv f'kura miżjuda f'adulti b'aċċessjonijiet b'bidu parzjali f'tliet studji kliniċi (Tabella 1). Retigabine kien superjuri b'mod statistikament sinifikanti għal placebo bid-doża ta' 600 mg/jum (studju wiehed), 900 mg/jum (żewġ studji) u 1,200 mg/jum (żewġ studji).

L-istudji ma kinux imfassla biex jevalwaw taħlitiet speċifiċi ta' prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija. Konsegwenza ta' dan, l-effikaċja u s-sigurtà ta' retigabine meta dan jittiehed flimkien ma' prodotti mediċinali ohra għal kontra l-epilessija li ma kinux użati b'mod daqshekk komuni bħala terapija fl-isfond fl-istudji kliniċi, inkluż levetiracetam, ma nverewx b'mod definittiv.

Tabella 1. Sommarju tal-percentwal ta' tibdiliet fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali u r-rata ta' rispons fuq 28 jum

Studju (n=popolazzjoni fil-fażi double-blind; n=popolazzjoni fil-fażi ta' manteniment)	Plaċebo	Retigabine		
		600 mg/jum	900 mg/jum	1,200 mg/jum
Studju 205 (n=396; n=303)				
% ta' tibdil fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali (medjan)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura (skop sekondarju)	26%	28%	41%	41%*
Studju 301 (n=305; n=256)				
% ta' tibdil fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali (medjan)	-18%	~	~	-44%*
Rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura	23%	~	~	56%*
Studju 302 (n=538; n=471)				
% ta' tibdil fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali (medjan)	-16%	-28%*	-40%*	~
Rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura	19%	39%*	47%*	~

* Sinifikanti b'mod statistiku, $p \leq 0.05$

~ Id-doża ma gietx studjata

F'estensjonijiet open-label tat-tliet studji kkontrollati bi placebo, persistenza fl-effikaċja nżammet fuq perijodu ta' evalwazzjoni ta' mill-inqas 12-il xahar (365 pazjent).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bi Trobalt f'pazjenti pedjatriki mit-twelid sal-eżatt ta' sentejn li għandhom is-Sindrome ta' Lennox Gastaut (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji bi Trobalt f'pazjenti pedjatriki mill-eżatt ta' sentejn sa taħt it-18-il sena bis-Sindrome ta' Lennox Gastaut, u f'pazjenti pedjatriki mit-twelid sal-eżatt ta' 18-il sena b'aċċessjonijiet b'bidu parzjali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Kemm wara dozi orali singoli kif ukoll wara haġna dozi, retigabine jiġi assorbit malajr b'varuri t_{max} medjani ġeneralment bejn nofs siegħa u sagħtejn. Il-biodisponibbiltà orali assoluta ta' retigabine meta mqabbla ma' doża minn ġol-vina hija ta' madwar 60%.

L-ghoti ta' retigabine ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham ma wasslet għall-ebda tibdil fil-grad globali ta' assorbiment ta' retigabine, iżda l-ikel naqqas il-varjabilità ta' bejn l-individwi fis- C_{max} (23%) meta mqabbel mal-istat ta' sawm (41%), u wassal għal zieda fis- C_{max} (38%). L-effett tal-ikel fuq is- C_{max} taħt kundizzjonijiet kliniċi normali mhux mistenni li jkun klinikament rilevanti. Għalhekk Trobalt jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru.

Distribuzzjoni

Madwar 80% ta' retigabine jintrabat mal-proteini tal-plazma fuq medda tal-koncentrazzjonijiet bejn 0.1 u 2 µg/ml. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' retigabine fl-istat fiss huwa bejn 2 u 3 l/kg wara għoti ta' doża minn ġol-vina.

Bijotransformazzjoni

Retigabine huwa mmetabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin. Porzjon sostanzjali tad-doża ta' retigabine tibdel fi glukuronidi-N iattivi. Retigabine huwa mmetabolizzat ukoll fil-metabolit N-acetyl (NAMR) li sussegwentement jiġi wkoll glukuronidat. NAMR għandu attività kontra l-epilessija, iżda huwa anqas potenti minn retigabine f'mudelli ta' aċċessjonijiet fl-annimali.

M'hemm l-ebda evidenza ta' metabolizmu epatiku ossidattiv ta' retigabine jew NAMR permezz tal-enzimi taċ-ċitokroma P450. Għalhekk l-ghoti flimkien ma' impedituri jew indutturi ta' enzimi taċ-ċitokroma P450 x'aktarx ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' retigabine jew NAMR.

Studji *in vitro* fil-bnedmin bl-użu ta' mikrosomi tal-fwied uman urew li retigabine ftit li xejn għandu hila jew m'għandu l-ebda hila jimpedixxi l-isoenzimi prinċipali taċ-ċitokroma P450 (li jinkludu CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 u CYP3A4/5). Barra dan, retigabine u NAMR ma induċewx CYP1A2 jew CYP3A4/5 fl-epatoċiti primarji umani. Għalhekk, retigabine x'aktarx ma jaffettwax il-farmakokinetika tas-sottostrati tal-isoenzimi prinċipali taċ-ċitokroma P450 permezz ta' mekkaniżmi impeditorji jew induttivi.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' retigabine ssehh permezz ta' tahlita ta' metabolizmu fil-fwied u tnehhija mill-kliewi. Total ta' madwar 84% tad-doża jiġi rkuprat mill-awrina, inkluż il-metabolit N-acetyl (18%), il-glukuronidi-N tas-sustanza attiva oriġinali u tal-metabolit N-acetyl (24%), jew is-sustanza oriġinali attiva (36%). 14% biss ta' retigabine jitneħħa mal-ippurgar. Retigabine għandu half-life fil-plazma ta'

madwar 6 sa 10 sigħat. It-tnehhija totali ta' retigabine mill-plażma wara għoti ta' doża minn ġol-vina hija tipikament bejn 0.4 u 0.6 l/siegha/kg.

Linearità

Il-farmakokinetika ta' retigabine hija essenzjalment lineari fuq il-medda ta' doża singola ta' bejn il-25 u s-600 mg f'voluntiera b'saħħithom u sa 1,200 mg kuljum f'pazjenti bl-epilessija, mingħajr l-ebda akkumulazzjoni mhux mmistennija wara għoti ripetuti.

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Indeboliment tal-kliwi

Fi studju ta' doża singola, l-AUC ta' retigabine żdiedet b'madwar 30% f'voluntiera b'indeboliment hafif tal-kliwi (tnehhija tal-krejinina ta' bejn 50 u 80 ml/min) u b'madwar 100% f'voluntiera b'indeboliment minn modeart sa qawwi tal-kliwi (tnehhija tal-krejinina ta' <50 ml/min), meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom. Agġustament fid-doża ta' Trobalt huwa rrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment minn moderat sa qawwi tal-kliwi iżda ma huwa rrakkomandat l-ebda agġustament tad-doża ta' Trobalt f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

Fi studju b'doża singola f'voluntiera b'saħħithom u individwi b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju, l-AUC ta' retigabine żdiedet b'madwar 100% fl-individwi b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom.

F'tieni studju ta' doża singola, f'suġġetti b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju li kienu qegħdin jirċievu emodjalizazzjoni kronika (n= 8), il-bidu tad-dijalizi f'madwar 4 sigħat wara doża singola ta' retigabine (100 mg) irrizulta fi tnaqqis medjan fil-konċentrazzjonijiet ta' retigabine fil-plażma ta' 52% mill-bidu sat-tmiem tad-dijalizi. It-tnaqqis perċentwali fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma matul dijaliżi varja minn 34% sa 60% għajr għal individwu wieħed li kellu tnaqqis ta' 17%.

Indeboliment tal-fwied

Fi studju b'doża singola, ma kien hemm l-ebda effetti sinifikanti b'mod kliniku fuq l-AUC ta' retigabine f'voluntiera f'saħħithom b'indeboliment hafif tal-fwied (punteġġ Child-Pugh 5 sa 6). L-AUC ta' retigabine żdiedet b'madwar 50% f'voluntiera b'indeboliment moderat tal-fwied (punteġġ Child-Pugh 7 sa 9) u b'madwar 100% f'voluntiera b'indeboliment qawwi tal-fwied (punteġġ Child-Pugh >9), meta mqabbla ma' voluntiera f'saħħithom. Agġustament fid-doża ta' Trobalt hija rrakkomandata f'pazjentib'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Piż tal-ġisem

F'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tnehhija ta' retigabine żdiedet ma' zieda fl-erja tas-superfiċje tal-ġisem. Madankollu, din iż-żieda mhijex ikkunsidrata li għandha xi tifsira klinika, u minhabba li d-doża ta' retigabine tiżdied bil-mod il-mod skont ir-rispons individwali tal-pazjent u t-tollerabilità, agġustamenti fid-doża fuq bażi ta' piż tal-ġisem mhumiex meħtieġa.

Anzjani (età ta' 65 sena u aktar)

Fi studju b'doża singola, retigabine tneħħa aktar bil-mod minn voluntiera anzjani f'saħħithom (età minn 66 sa 82 sena) meta mqabbla ma' voluntiera adulti żgħar f'saħħithom, li wassal għal AUC oghla (madwar 40 sa 50%) u half life terminali itwal (30%) (ara sezzjoni 4.2).

Sess

Ir-riżultati ta' studju ta' doża singola urew li f'voluntiera adulti żgħar f'saħħithom, is- C_{max} ta' retigabine kienet madwar 65% oghla fin-nisa milli fl-irġiel, u f'voluntiera anzjani (età minn 66 sa 82 sena) is- C_{max} ta' retigabine kienet madwar 75% oghla fin-nisa meta mqabbla mal-irġiel. Meta is- C_{max} kien agġustat għall-piż, il-valuri kienu madwar 30% oghla f'nisa żgħar milli fl-irġiel u 40% oghla f'nisa anzjani meta mqabbla mal-irġiel. Madankollu, ma deher li kien hemm l-ebda differenza minhabba s-sess tal-persuna fit-tnehhija agġustata għall-piż, u minhabba li d-doża ta' retigabine

tizdied bil-mod il-mod skont ir-rispons individwali tal-pazjent u t-tollerabilità, aġġustamenti fid-doża fuq bażi ta' sess mhumiex meħtieġa.

Razza

Analizi post-hoc minn firxa ta' hafna studji f'voluntiera f'saħħithom uriet tnaqqis ta' 20% fit-tneħħija ta' retigabine f'voluntiera suwed f'saħħithom meta mqabbla ma' voluntiera Kawkasiċi f'saħħithom. Madankollu, dan l-effett mhuwiex ikkunsidrat sinifikanti b'mod kliniku, għalhekk ma' huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' Trobalt.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' retigabine fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena u adoloxxenti ma kinitx investigata.

Studju farmakokinetiku, tas-sigurtà u tat-tollerabbiltà open-label u b'doża multipla f'ħames individwi, ta' bejn 12-il sena sa inqas minn 18-il sena b'aċċessjonijiet b'feġġa parzjali ddetermina li l-farmakokinetika ta' retigabine fl-adoloxxenti kienet konsistenti mal-farmakokinetika ta' retigabine fl-adulti. Madankollu, l-effikaċja u s-sigurtà ta' retigabine ma ġewx iddeterminati fl-adoloxxenti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Dożi massimi fi studji ta' effett tossiku minn dożi ripetuti kienu limitati mill-effetti farmakoloġiċi eżagerati ta' retigabine (inkluż atassja, ipokinesja u tregħid). F'livell li bejn ma kien osservat l-ebda effett, l-esponiment tal-annimali f'dawn l-istudji kien ġeneralment inqas minn dak li ntlahaq fil-bnedmin fid-dożi kliniċi rrakkomandati.

Nefha fil-bużżieqa tal-marrara dehret fi studji bil-kliex iżda ma kien hemm l-ebda evidenza ta' kolestasi jew sinjali oħra ta' disfunzjoni tal-bużżieqa tal-marrara, u l-volum tal-hruġ tal-bila ma kienx mibdul. In-nefha fil-bużżieqa tal-marrara fil-kejb wasslet għal tagħfis fokali tal-fwied. Ma dehru l-ebda sinjali kliniċi ta' disfunzjoni fil-bużżieqa tal-marrara.

Dejta mhux klinika, magħmula fuq studji ta' effett tossiku fuq il-ġeni jew riskju ta' kanċer, ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Tossikoloġija riproduttiva

Retigabine ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità jew il-kapaċità ġenerali riproduttiva.

Fil-firien, retigabine u/jew il-metaboliti tiegħu għaddew minn ġol-plaċenta u wasslu għal-konċentrazzjonijiet fit-tessuti li kienu jixxiebhu fil-firien nisa u fil-feti.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' teratoġenicità wara għoti ta' retigabine lil annimali tqal waqt il-perjodu ta' organoġenesi. Fi studju ta' żvilupp fil-firien qabel u wara t-twelid, retigabine kien assoċjat ma' żieda fl-imwiet qabel it-twelid meta kien hemm għoti waqt it-tqala. Barra dan, kien hemm deklin fl-iżvilupp tar-rispons tal-hasda mill-hsejjes. Dawn is-sejbiet dehru f'livelli ta' esponiment aktar baxxi minn dawk li nkisbu bid-dożi kliniċi rrakkomandati u kienu msieħba ma' tossiċitajiet fl-omm (inkluż atassja, ipokinesja, tregħid u tnaqqis fiż-żieda tal-piż tal-ġisem). It-tossiċitajiet tal-omm interferixxew mal-għoti ta' dożi oġġla fil-firien nisa u minhabba f'hekk mal-konkluzjonijiet tal-margini ta' sigurtà fir-rigward tat-terapija fil-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium
Hypromellose
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose.

Kisja tar-rita

Pilloli ta' 50 mg:
Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553b)
Indigo carmine aluminium lake (E132)
Carmine (E120).
Lecithin (SOY)
Xanthan gum

6.2 Inkompabilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pilloli ta' 50 mg:
Folji opaki tal-PVC-PVDC foj tal-aluminju. Pakketti li fihom 21 jew 84 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda ħaġġieq speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Marzu 2011

Data tal-ahhar tiġdid: 14 ta' Jannar 2016

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trobalt 100 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' retigabine.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli ħodor, tondi, miksijin b'rita ta' 7.1 mm, immarkati b'"RTG 100" fuq naħs waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trobalt huwa indikat biex jiżdied mal-kura ta' aċċessjonijiet tal-bidu parzjali bi jew mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja reżistenti għall-mediċini l-pazjenti 'l fuq minn 18-il sena bl-epilessija, fejn ingħatat prova li kombinazzjonijiet xierqa ma' prodotti mediċinali oħrajn huma inadegwati jew ma ġewx ittollerati.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Trobalt għandu jiżdied ftit ftit, skont ir-rispons individwali tal-pazjent, sabiex jintlaħaq l-aħjar bilanċ bejn l-effikaċja u t-tollerabbiltà.

L-ogħla doża totali ta' kuljum tal-bidu hija ta' 300 mg (100 mg tliet darbiet kuljum). Minn hemm 'il quddiem id-doża totali ta' kuljum tiżdied b'massimu ta' 150 mg kull ġimgħa, skont ir-rispons u t-tollerabbiltà individwali tal-pazjent. Doża ta' manteniment effettiva hija mistennija li tkun bejn 600 mg/jum u 1,200 mg/jum.

L-ogħla doża totali ta' manteniment hija 1,200 mg/kuljum. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dozi oghla minn 1,200 mg/jum ma ġewx ippruvati.

Jekk il-pazjenti jaqbuż doża waħda jew aktar, huwa rrakkomandat li huma jieħdu doża waħda malli jiftakru.

Wara li wieħed jieħu d-doża maqbuża, għandhom jithallew jgħaddu mill-inqas 3 sigħat qabel tittiehed id-doża li jkun imiss imbagħad għandha terġa' tinbeda l-iskeda ta' teħid tad-dozi normali.

Meta jitwaqqaf Trobalt, id-doża għandha titnaqqas fuq perjodu ta' mill-inqas 3 ġimgħat (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani (età ta' 65 sena jew aktar)

Hemm biss dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' retigabine f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar. F'pazjenti anzjani, huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża tal-bidu u d-doża ta' manteniment ta' Trobalt. Id-doża totali ta' kuljum tal-bidu hija ta' 150 mg/jum, u waqt il-perjodu ta' titrazzjoni, id-doża totali ta' kuljum għandha tiżdied b'massimu ta' 150 mg kull gimgħa, skont ir-rispons u t-tollerabbiltà tal-pazjent individwali. Doži oghla minn 900 mg/jum mhumiex rrakkomandati (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Retigabine u l-metaboliti tiegħu jitnehhew l-aktar permezz ta' tnehhija mill-kliwi.

Ma huwa mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliwi (tnehhija tal-kreatinina ta' 50 sa 80 ml/min; ara sezzjoni 5.2).

Tnaqqis ta' 50% fid-doži tal-bidu u d-doża ta' manteniment ta' Trobalt huwa rrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-kliwi (tnehhija tal-kreatinina <50 ml/min; ara sezzjoni 5.2). Id-doża totali ta' kuljum tal-bidu hija 150 mg, u huwa rrakkomandat li fil-perjodu ta' zieda bil-mod il-mod fid-doża, id-doża totali ta' kuljum tiżdied b'50 mg kull gimgħa, sal-oghla doża totali ta' 600 mg/jum.

Indeboliment epatiku

Ma huwa mehtieg l-ebda tnaqqis fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (punteġġ Child-Pugh minn 5 sa 6; ara sezzjoni 5.2).

Tnaqqis ta' 50% fid-doži tal-bidu u d-doża ta' manteniment ta' Trobalt huwa rrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied (punteġġ Child-Pugh ≥ 7 ; ara sezzjoni 5.2). Id-doża totali ta' kuljum tal-bidu hija 150 mg, u huwa rrakkomandat li fil-perjodu ta' zieda bil-mod il-mod fid-doża, id-doża totali ta' kuljum tiżdied b'50 mg kull gimgħa, sal-oghla doża totali ta' 600 mg/jum.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u effikaċja ta' retigabine f'fal taht it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 5.2). Id-dejta farmakokinetika għalwalment disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rrakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Trobalt huwa għal użu orali. Il-pilloli għandhom jittiehdu tliet darbiet kuljum. Il-pilloli għandhom jinbelgħu s-sah u m'għandhomx jintmagħdu, jinfarrku jew jinqasmu.

Trobalt jista' jittiehed mal-ikel jew minghajr ikel (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi fl-għajnejn

Tibdil fil-pigment (tibdil fil-kulur) tat-tessuti okulari, inkluż ir-retina ġie rrapportat fi studji kliniċi fit-tul b'retigabine, xi kultant iżda mhux dejjem flimkien ma' tibdil fil-pigment tal-ġilda, tax-xufftejn jew tad-dwiefer (ara l-paragrafu hawn taht u sezzjoni 4.8). Ir-riversibilità tal-pigmentazzjoni retinali wara t-twaqqif ta' retigabine ġiet irrapportata f'xi individwi.

Barraminhekk, ġiet identifikata wkoll forma distinta ta' anormalità makulari b'karatteristiċi ta' makulopatija vitelliformi (ara sezzjoni 4.8), f'hafna każijiet iddijanostikata b'immagini ta' tomografija ta' koerenza ottika (OCT - optical coherence tomography). Ir-rata tal-progressjoni tal-makulopatija vitelliformi u l-impatt tagħha fuq il-funzjoni retinali u makulari u l-viżta mhijiex ċara. Abnormalitajiet fil-viżta (kostrizzjoni tal-kamp, telf tas-sensittività ċentrali, u akutezza viżiva mnaqqsa) ġew irrapportati.

Il-pazjenti kollha għandhom isirulhom eżamijiet oftalmoloġiċi komprensivi fil-linja bażi u tal-inqas kull sitt xhur, li għandhom jinkludu akutezza viżiva, eżami tal-kornea fotografija fundoskopika dilatata, u immagnijiet OCT makulari. Jekk jinstab tibdil fil-pigment tar-retina, makulopatija vitelliformi jew fil-vista, il-kura bi Trobalt għandha titkompla biss wara ri-valwazzjoni tal-bilanċ tal-benefiċċji u riskji. Jekk jitkompla, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat aktar mill-qrib.

Disturbi fil-ġilda

Tibdil fil-pigment (tibdil fil-kulur) tal-ġilda, tax-xufftejn jew tad-dwiefer ġie rrapportat fi studji kliniċi fit-tul bi retigabine, xi kultant iżda mhux dejjem flimkien ma' tibdil fil-pigment tat-tessuti okulari (ara l-paragrafu hawn fuq u sezzjoni 4.8). F'pazjenti li jizviluppaw dawn il-bidliet, it-twaqqif ta' retigabine għandu jiġi kkunsidrat wara bilanċ bir-reqqa tal-benefiċċji u r-riskji.

Żamma tal-awrina

Żamma tal-awrina, uġiġ meta tghaddi l-awrina u diffikultà biex tibda tghaddi l-awrina kienu rrapportati fi studji kliniċi kkontrollati b'retigabine, ġeneralment fi żmien l-ewwel 8 ġimgħat ta' kura (ara sezzjoni 4.8). Trobalt għandu jittuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom riskju ta' żamma tal-awrina, u huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' dawn l-effetti li jista' jkun hemm.

Intervall QT

Studju ta' konduzzjoni tal-qalb f'individwi b'saħħithom wera li d-doża ta' retigabine miżjuda bil-mod il-mod għal 1,200mg/jum ipproduċiet effett ta' titwil tal-QT. Żieda medja fl-Intervall QT Ikkoreġut Individwalment (QTcI) sa 6.7 ms (upper bound ta' 95% one-sided CI 12.6 ms) kienet osservata fi żmien 3 sigħat minn meta nġhatat id-doża. Għandu jkun hemm kawtela meta Trobalt jiġi ordnat flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall QT u f'pazjenti magħrufa li għandhom intervall QT mtawwal, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, ipertrofija ventrikulari, ipokalimja, jew ipomagnesimja, u f'pazjenti li għadhom kemm bdew il-kura u għandhom 65 sena jew aktar.

F' dawn il-pazjenti huwa rrakkomandat li ssir elettrokardjogramma (ECG) qabel ma tinbeda l-kura bi Trobalt u f'dawk b'intervall QT ikkoreġut ta' >440ms fil-linja bażi, l-ECG għandha ssir meta tintlaħaq id-doża ta' manteniment.

Disturbi psikjatriċi

Stat ta' konfużjoni, disturbi psikjatriċi, u alluċinazzjonijiet kienu rrappurtati fi studji kliniċi kkontrollati b'retigabine (ara sezzjoni 4.8). Dawn l-effetti ġeneralment sehhew fi żmien l-ewwel 8 ġimghat ta' kura, u b'mod frekwenti wasslu għal-twaqqif ta' kura fil-pazjenti milquta. Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' dawn l-effetti li jista' jkun hemm.

Riskju ta' suwiċidju

Ħsieb u mġieba ta' suwiċidju ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'sustanzi għal kontra l-epilessija f'diversi indikazzjonijiet. Meta-analiżi ta' provi randomised ikkontrollati bi placebo ta' prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija ukoll urew żieda żgħira fir-riskju ta' ħsieb u mġieba ta' suwiċidju. Il-mekkaniżmu ta' dan ir-riskju mhuwiex magħruf u d-dejta disponibbli ma teskludix il-possibbiltà ta' żieda fir-riskju għal retigabine.

Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' ħsieb u mġieba ta' suwiċidju u kura xierqa għandha tiġi kkunsidrata. Pazjenti (u daww li jiehdu ħsiebhom) għandhom jiġu mwissija biex jiehdu parir mediku jekk ifiġġu sinjali ta' ħsieb jew mġieba ta' suwiċidju.

Anzjani (età ta' 65 sena jew aktar)

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' każijiet tas-sistema nervuża ċentrali, zamma tal-awrina u fibrillazzjoni tal-atriju. Trobalt għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni u huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża tal-bidu u d-doża ta' manteniment (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Aċċessjonijiet mat-twaqqif

Trobalt għandu jitwaqqaf bil-mod il-mod biex titnaqqas il-possibbiltà ta' aċċessjonijiet li jergġu jiġu minhabba t-twaqqif tal-kura. Huwa rrakkomandat li d-doża ta' Trobalt titnaqqas fuq perijodu ta' mill-inqas 3 ġimghat, sakemm tħassib dwar sigurtà ma jkunx jehtieg twaqqif immedjat (ara sezzjoni 4.2).

Testijiet tal-laboratorju

Retigabine wera li jinterferixxi ma' l-assaġġi kliniċi tal-laboratorju kemm tal-bilirubin fis-serum kif ukoll fl-awrina, li jista' jwassal għal riżultati ta' livelli għoljin li mhuwiex minnhom.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji dwar interazzjoni saru biss fl-adulti.

Prodotti mediċinali oħrajn għal kontra l-epilessija

Dejta *in vitro* tindika possibbiltà żgħira ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn għal kontra l-epilessija (ara sezzjoni 5.2). Il-possibbiltà ta' interazzjonijiet tal-mediċina kienet għalhekk evalwata fuq bażi ta' analiżi miġbura minn firxa ta' studji kliniċi u filwaqt li mhijiex ikkunsidrata bħala robusta uqas studji ta' interazzjoni klinika li jistgħu jiġu interpretati waħedhom, ir-riżultati jsostnu d-dejta *in vitro*.

Fuq bażi ta' din il-ġabra ta' dejta, retigabine ma kkawżax effetti kliniċi sinifikanti fuq l-aktar konċentrazzjonijiet baxxi fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija li ġejjin:

- carbamazepine, clobazam, clonazepam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, topiramate, valproate, zonisamide.

Barra minn hekk, fuq bażi ta' ġabra ta' dejta, ma kien hemm l-ebda effetti kliniċi sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' retigabine minn dawn il-prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija li ġejjin:

- lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramate, valproate.

Din l-analizi wriet ukoll li ma kien hemm l-ebda effett kliniku sinifikanti tal-indutturi (phenytoin, carbamazepine u phenobarbital) fuq it-tneħħija ta' retigabine.

Madankollu, dejta dwar l-istat fiss minn numru limitat ta' pazjenti fl-istudji iżgħar tal-fażi II indikaw li:

- phenytoin jista' jnaqqas l-esponiment sistemiku ta' retigabine b'35%
- carbamazepine jista' jnaqqas l-esponiment sistemiku ta' retigabine bi 33%

Interazzjoni ma' digoxin

Dejta minn studju *in vitro* wriet li l-metabolit N-acetyl ta' retigabine (NAMR) impedixxa t-trasport medjat mill-glikoproteina P ta' digoxin b'manjiera dipendenti mill-koncentrazzjoni.

Fuq il-bażi ta' studju mwettaq f'voluntiera b'saħħithom, dozi terapewtiċi ta' retigabine (600-1,200 mg/kuljum) irriżultaw f'zieda minuri (8-18%) fl-AUC ta' digoxin wara doża orali waħdanija ta' digoxin. Iż-zieda ma dehritx li kienet dipendenti fuq id-doża ta' retigabine u mhijiex meqjusa b'hala klinikament relevanti. Ma kien hemm ebda bidla ta' valur fis- C_{max} ta' digoxin. Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament għad-doża ta' digoxin.

Interazzjoni mal-anestetiċi

Trobalt jista' jżid it-tul ta' żmien tal-anestesija indotta minn xi anestetiċi (per eżempju thiopental sodium; ara sezzjoni 5.1).

Interazzjoni mal-alkoħol

L-ghoti fl-istess hin ta' ethanol (1.0 g/kg) u retigabine (200 mg) wassal għal zieda f'tiċpir tal-vista f'voluntiera b'saħħithom. Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jigu mwissija dwar l-effetti fuq il-vista li jista' jkun hemm jekk jiehdu Trobalt mal-alkoħol.

Kontraċettivi orali

Ma kien hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti ta' retigabine, b'dozi sa 750 mg kuljum, fuq il-farmakokinetika tal-komponenti tal-pillola kontraċettiva orali estrogen (ethinyl estradiol) jew progestogen (norethindrone). Barra minn hekk, ma kien hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti tad-doża baxxa tal-pillola kontraċettiva orali kombinata fuq il-farmakokinetika ta' retigabine.

4.6 Fertilità, tqala u ttridigh

Tqala

Riskju marbut b'mod generali mal-prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija

Għandu jingħata parir ta' speċjalista lil nisa li jista' jkollhom it-tfal. Il-bżonn ta' kura bi prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija għandu jiġi rivedut meta mara tibda tippjana biex toħroġ tqila. F'nisa li qed jiġu kkurati għall-epilessija, twaqqif f'daqqa tat-terapija bil-mediċini għal kontra l-epilessija għandu jiġi evitat minhabba li dan jista' jwassal għal aċċessjonijiet li jista' jkollhom konsegwenzi serji għall-mara u għat-tarbija fil-ġuf.

Ir-riskju ta' deformazzjonijiet kongenitali jiżdied b'fattur ta' 2 sa 3 fil-wild ta' ommijiet ikkurati bi prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija meta mqabbla mal-inċidenza mistennija ta' madwar 3% fil-popolazzjoni generali. L-aktar difetti rappurtati b'mod frekwenti huma qasma fix-xoffa, deformazzjonijiet kardjovaskulari u difetti fit-tubu tan-nervituri. Terapija b'hafna prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija hija assoċjata ma' riskju akbar ta' deformazzjonijiet kongenitali minn monoterapija u għalhekk monoterapija għandha tintuża kull meta dan ikun possibbli.

Riskju marbut ma' Trobalt

M'hemmx dejta xierqa dwar l-użu ta' retigabine f'nisa tqal. Studji fl-annimali mhumie x biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva minhabba li l-livelli tal-plażma miksuba f'dawn l-istudji kienu anqas minn dawk li jintlaħqu fil-bnedmin bid-dożi rrakkomandati (ara sezzjoni 5.3). Fi studju ta' żvilupp fil-firien li l-ommijiethom kienu kkurati b'retigabine waqt it-tqala, kien hemm dewmien fl-iżvilupp tar-rispons tal-hasda mas-smigh tal-ulied (ara sezzjoni 5.3). Is-sinifikat kliniku ta' din is-sejba mhuwiex magħruf.

L-użu ta' Trobalt mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jista' jkollhom it-tfal, li mhumie x jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk retigabine jiġi eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Studji fl-annimali diew li kien hemm eliminazzjoni ta' retigabine u/jew il-metaboliti tiegħu fil-halib tas-sider. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara tkomplix/twaqqafx it-treddigh jew tkomplix/twaqqafx it-trattament bi Trobalt, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Ma kien hemm l-ebda effetti fuq il-fertilità marbuta mal-kura ta' retigabine fi studji fl-annimali. Madankollu, il-livelli fil-plażma miksuba f'dawn l-istudji kienu anqas minn dawk li ntlahqu fil-bnedmin fid-dożi rrakkomandati (ara sezzjoni 5.3).

L-effett ta' retigabine fuq il-fertilità umana ma kienx stabbilit.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Reazzjonijiet avversi bħal ma huma sturdament, hedla tan-nghas, diplopja u vista mċajpra kienu rrapportati fi studji kliniċi kkontrollati, b'mod partikolari waqt li d-doża kienet qed tiżdied bil-mod il-mod (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi fil-bidu tal-kura u wara kull żieda żghira fid-doża, u li huma jiġu mwissija biex ma jsuqux jew ihaddmu magni sakemm jidaw kif jaffettwhom Trobalt.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

F'dejta ta' sigurtà misbura minn tlett studji multiċentriċi, randomised, double-blind, u kkontrollati bi placebo, reazzjonijiet avversi kienu l-biċċa l-kbira hfiel sa moderati fil-qawwa tagħhom, u kienu rrapportati l-aktar komuni fl-ewwel 8 ġimgħat tal-kura. Deher li seta' kien hemm relazzjoni mad-doża għal sturdament, hedla tan-nghas, stat ta' konfużjoni, afasja, koordinazzjoni mhux normali, rogħda, disturb fil-blaċċ, indeboliment tal-memorja, disturb fil-mixi, vista mċajpra u stitikezza.

Reazzjonijiet avversi li kienu l-aktar irrappurtati bħala dawk li wasslu għat-twaqqif tal-kura kienu sturdament, hedla tan-nghas, gheja u stat ta' konfużjoni.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Il-konvenzjoni li ġejja ntuzat għall-klassifikazzjoni tar-reazzjonijiet avversi:

Komuni ħafna:	$\geq 1/10$
Komuni:	$\geq 1/100$ sa $< 1/10$
Mhux komuni:	$\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$
Rari:	$\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$
Rari ħafna:	$< 1/10,000$

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzlin skont is-serjeta taghom b'dawk l-aktar serji mnizzlin l-ewwel.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Żieda fil-piż Żieda fl-aptit	
Disturbi psikjatriċi		Stat ta' konfużjoni Disturbi psikotiċi Alluċinazzjonijiet Disorjentament Ansjetà	
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament Hedla tan-nghas	Amnesija Afasja Koordinazzjoni mhux normali Vertiġini Parestesija Tregħid Disturb fil-bilanċ Indeboliment tal-memorja Disfasja Disartrografa Disturb fl-attenzjoni Disturb fl-mixi Mikroklonus	Ipokinesija
Disturbi fil-ghajnejn	Wara diversi snin ta' kura ġie osservat tibtal fil-pigment (tibtal fil-kulur) tat-tessuti okularkli, inkluż ir-retina. Xi wħud minn dawn il rapporti kienu assoċjati ma' indeboliment fil-vista.	Diplopja Vista mċajpra Makulopatija Vitelliformi Akkwizita	
Disturbi gastro-intestinali		Nawsja Stitikezza Dispepsja Halq xott	Disfaġja
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Ġie osservat tibtal fil-kulur tad-dwiefer, tax-xufftejn u/jew tal-ġilda għal lewn blu-griz, ġeneralment f' dozi oghla u wara diversi snin ta' kura.		Raxx fil-ġilda Iperidrozi
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Disurja Diffikultà biex tibda	Żamma tal-awrina Nefrolitja

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni
		tghaddi l-awrina Ematurja Kromaturja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja	Astenja Telqa tal-ġisem minghajr sinjali ta' mard Edima periferali	

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi marbuta ma' disfunzjoni tat-tbattil tal-bużżeġa tal-awrina, li tikkonsisti f'żamma tal-awrina, kienu rrapportati f'5% tal-pazjenti kkurati b'retigabine f'sett ta' ġabra ta' dejta ta' sigurtà (ara sezzjoni 4.4). Il-biċċa l-kbira ta' każijiet sehhew fl-ewwel 8 ġimgħat tal-kura, u ma deherx li kien hemm relazzjoni mad-doża.

F'pazjenti kkurati b'retigabine fis-sett ta' ġabra ta' dejta, stat ta' konfużjoni kien irrappurtat f'9% tal-pazjenti, allucinazzjonijiet fi 2% tal-pazjenti u disturbi psikotiċi f'1% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4). Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi sehhew fl-ewwel 8 ġimgħat tal-kura, u deher li seta' kien hemm relazzjoni mad-doża għall-istat ta' konfużjoni biss.

Dejta dwar avvenimenti avversi minn individwi ta' provi kliniċi uriet rata ta' avveniment ta' telf tal-kulur tad-dwiefer, tax-xufftejn, tal-ġilda u/jew tal-mukoża għal kull sena pazjent ta' espożizzjoni ta' 3.6%. L-inċidenzi kumulattivi ta' avveniment fl-ewwel sena, fit-tieni sena, fit-tielet sena, fir-raba' sena u fil-hames sena ta' espożizzjoni huma madwar 1%, 1.8%, 4.4%, 10.2% u 16.7% rispettivament.

Madwar 30-40% tal-individwi ta' provi kliniċi li kienu qegħdin jiġu kkurati b'retigabine u sarilhom eżami tal-ġilda kellhom telf tal-kulur tad-dwiefer, tax-xufftejn, tal-ġilda u/jew sejbiet tal-mukoża jew pigmentazzjoni okulari mhux retinali u bejn wiehied u iehor f'15-30% tal-individwi fil-provi kliniċi li kienu qed jiġu ttrattati b'retigabine u li kellhom eżaminazzjoni oftalmoloġika, kellhom sejba ta' pigmentazzjoni retinali. Barren minhekk, ġew identifikati każijiet ta' makulopatija tip ta' vitelliforma akkwizita, kemm fi studji kliniċi kif ukoll bħala rapporti spontani.

Dejta minn pazjenti anzjani tindika li huma aktar probabbli li jesperjenzaw ċerti avvenimenti fis-sistema nervuża ċentrali, inklużi hedla tan-nghas, amnesija, koordinazzjoni mhux normali, vertigini, tregħid, disturb fil-bilanċ, indeboliment tal-memorja u disturb fil-mixi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Hemm esperjenza limitata b'doża eċċessiva ta' retigabine.

Doži eċċessivi b'retigabine ta' aktar minn 2,500 mg/jum kienu rrapportati waqt studji kliniċi. Flimkien mar-reazzjonijiet avversi li deheru b'doži terapewtiċi, sintomi ta' doża eċċessiva b'retigabine kienu jinkludu aġitazzjoni, mġieba aggressiva u irritabilità. Ma kinux irrappurtati konsegwenzi.

Fi studju f'voluntiera, aritmija tal-qalb (waqfien tal-qalb/asitole jew takikardija tal-ventrikulu) sehhew f'zewg indiviwi fi zmien 3 sigħat minn meta rċivew doża wahda ta' 900 mg retigabine. L-aritmiji marru lura waħedhom, u ż-żewġ voluntiera fiequ mingħajr konsegwenzi.

Gestjoni

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li l-pazjenti jingħata terapija xierqa ta' support kif indikat b'mod kliniku, inkluż monitoraġġ b'elettrokardjogramma (ECG). Immaniġġar ieħor għandu jsir kif irrakkomandat miċ-ċentru nazzjonali ta' avvalenamenti, meta dan ikun disponibbli.

L-emodjalizi ntweriet li tnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' retigabine u ta' NAMR fil-plażma b'madwar 50%.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini għal kontra l-epilessija, mediċini oħra għal kontra l-epilessija, Kodiċi ATC: N03AX21.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-kanali tal-potassium huma wieħed mill-kanali tal-joni irregolari b'vultaġġ li jinsabu fiċ-ċelluli newronali u huma fatturi determinanti importanti ta' attività newronali. Studji *in vitro* jindikaw li retigabine jaħdem primarjament billi jiftaħ il-kanali newronali tal-potassium (KCNQ2 [Kv7.2] u KCNQ3 [Kv7.3]). Dan jistabilizza l-potenzjal tal-membrana fl-istat ta' mistrieħ u jikkontrolla s-sotto punt ta' eċċitabilità elettrika fin-newroni, b'hekk jilqa' kontra il-bidu ta' żbroff ta' potenzjal ta' azzjoni ta' forma epilettika. Mutazzjonijiet fil-kanali KCNQ huma l-bażi ta' diversi disturbi li jintirtu fil-bnedmin, inkluż l-epilessija (KCNQ2 u 3). Il-mod ta' kif jaħdem retigabine fuq il-kanali tal-potassium huwa ddokumentat tajjeb, madankollu mekkaniżmi oħra li bihom retigabine jista' jafferma effett kontra l-epilessija għad iridu jiġu ċċarati b'mod sħiħ.

F'medda ta' mudelli ta' aċċessjonijiet, retigabine żied il-punt ta' meta jkun hemm induzzjoni ta' aċċessjoni magħmula permezz ta' xokk elettriku massimu, pentylenetetrazol, picrotoxin u N-methyl-D-aspartate (NMDA). Retigabine wera wkoll karatteristiċi impeditorji f'hafna mudelli ta' tkebbis, per eżempju fl-istat ta' tkebbis sħiħ u f'xi każijiet waqt l-iżvilupp ta' tkebbis. Barra dan, retigabine kien effettiv fl-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet status epilepticus fl-annimali gerriema b'lezjonijiet epileptogeniċi indotti bil-cobalt, u impedixxa aċċessjonijiet tonic extensor fi ġrieden ġenetikament staxxettibbli. Ir-rilevanza ta' dawn il-mudelli għall-epilessija fil-bnedmin, madankollu, mhijiex magħrufa.

Effetti farmakodinamiċi

Fil-firien, retigabine żied il-hin tal-irqad indott permezz ta' thiopental sodium minn madwar 4 min għal 53 min, u l-hin ta' irqad indott minn propofol minn madwar 8 min għal 12-il minuta. Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-hin tal-irqad indott minn halothane jew methohexital sodium. Retigabine jista' jżid it-tul ta' zmien ta' anestezija indotta minn xi anestetiki (per eżempju thiopental sodium).

Effikaċja klinika ta' terapija miżjuda b'retigabine f'aċċessjonijiet b'bidu parzjali

Tliet studji b'hafna ċentri, randomised, double-blind, ikkontrollati bi placebo f'total ta' 1239 pazjent adult saru biex jistmaw l-effikaċja ta' retigabine bħala terapija miżjuda għal aċċessjonijiet b'bidu parzjali b'generalizzazzjoni sekondarja jew mingħajrha. Il-pazjenti kollha irreġistrati fl-istudju ried ikollhom aċċessjonijiet li ma kinux ikkontrollati tajjeb b'minn mediċina wahda sa 3 prodotti mediċinali mogħtija f'daqqa għal kontra l-epilessija, u 75% tal-pazjenti kienu qed jiehdu ≥2 prodotti

medicinali għal kontra l-epilessija f'daqqa. Fl-istudji kollha, il-pazjenti kellhom epilessija li kienet ilha fuqhom medja ta' 22 sena u linja bazi medjana bi frekwenza ta' aċċessjonijiet fuq medda ta' 8 sa 12 kull 28 jum. Il-pazjenti kienu randomised biex jiehdu placebo jew retigabine f'dozi ta' 600, 900 jew 1,200 mg/jum (ara Tabella 1). Waqt il-perijodu ta' 8 ġimgħat tal-linja bazi, il-pazjenti ried ikollhom ≥ 4 aċċessjonijiet b'bidu parzjali kull 28 jum. Il-pazjenti ma setax ma jkollhomx aċċessjonijiet għal ≥ 21 days. It-tul ta' żmien tal-fażi ta' manteniment kienet ta' bejn 8 u 12 il-ġimgħa.

L-iskopijiet primarji ta' effikaċja kienu:

- percentwal ta' bidla fil-frekwenza tal-aċċessjonijiet parzjali fuq 28 ġurnata mil-linja bazi għall-fażi double blind (bil-fażijiet ta' meta d-doża kienet qed tizzied bil-mod il-mod u l-fażi ta' manteniment flimkien) fit-tliet studji
- rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura (iddefinita bħala l-percentwal ta' pazjenti bi tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-frekwenza tat-total ta' aċċessjonijiet parzjali fuq 28 ġurnata) mil-linja bazi għall-fażi ta' manteniment (Studji 301 u 302 biss).

Retigabine kien effettiv f'kura mizjuda f'adulti b'aċċessjonijiet b'bidu parzjali fi tliet studji kliniċi (Tabella 1). Retigabine kien superjuri b'mod statistikament sinifikanti għal placebo b'id-doża ta' 600 mg/jum (studju wiehed), 900 mg/jum (żewġ studji) u 1,200 mg/jum (żewġ studji).

L-istudji ma kinux imfassla biex jevalwaw tahlitiet speċifiċi ta' prodotti medicinali għal kontra l-epilessija. Konsegwenza ta' dan, l-effikaċja u s-sigurtà ta' retigabine meta dan jittiehed flimkien ma' prodotti medicinali ohra għal kontra l-epilessija li ma kinux użati b'mod daqshekk komuni bħala terapija fl-isfond fl-istudji kliniċi, inkluż levetiracetam, ma nwerewx b'mod definittiv.

Tabella 1. Sommarju tal-percentwal ta' tiddiliet fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali u r-rata ta' rispons fuq 28 jum

Studju (n=popolazzjoni fil-fażi double-blind; n=popolazzjoni fil-fażi ta' manteniment)	Placebo	Retigabine		
		600 mg/jum	900 mg/jum	1,200 mg/jum
Studju 205 (n=396; n=303)				
% ta' tibdil fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali (medjan)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura (iskop sekondarju)	26%	28%	41%	41%*
Studju 301 (n=305; n=256)				
% ta' tibdil fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali (medjan)	-18%	~	~	-44%*
Rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura	23%	~	~	56%*
Studju 302 (n=538; n=471)				
% ta' tibdil fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali (medjan)	-16%	-28%*	-40%*	~
Rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura	19%	39%*	47%*	~

* Sinifikanti b'mod statistiku, $p \leq 0.05$

~ Id-doża ma ġietx studjata

F'estensjonijiet open-label tat-tliet studji kkontrollati bi placebo, persistenza fl-effikaċja nżammet fuq perijodu ta' evalwazzjoni ta' mill-inqas 12-il xahar (365 pazjent).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bi Trobalt f'pazjenti pedjatriċi mit-twelid sal-età ta' sentejn li għandhom is-Sindrome ta' Lennox Gastaut (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bi Trobalt f'pazjenti pedjatriċi mill-età ta' sentejn sa taħt it-18-il sena bis-Sindrome ta' Lennox Gastaut, u f'pazjenti pedjatriċi mit-twelid sal-età ta' 18-il sena b'aċċessjonijiet b'bidu parzjali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Kemm wara dożi orali singoli kif ukoll wara hafna dożi, retigabine jiġi assorbit malajr b'valuri t_{max} medjani ġeneralment bejn nofs siegħa u sagħtejn. Il-biodisponibbiltà orali assoluta ta' retigabine meta mqabbla ma' doża minn ġol-vina hija ta' madwar 60%.

L-ghoti ta' retigabine ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham ma wasslet għall-ebda tneħħija fil-grad globali ta' assorbiment ta' retigabine, iżda l-ikel naqqas il-varjabilità ta' bejn l-individwi fis- C_{max} (23%) meta mqabbel mal-istat ta' sawm (41%), u wassal għal zieda fis- C_{max} (38%). L-effetti tal-ikel fuq is- C_{max} taħt kundizzjonijiet kliniċi normali mhux mistenni li jkun klinikament rilevanti. Għalhekk Trobalt jista' jittiehed mal-ikel jew minghajru.

Distribuzzjoni

Madwar 80% ta' retigabine jintrabat mal-proteini tal-plażma fuq medda tal-koncentrazzjonijiet bejn 0.1 u 2 µg/ml. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' retigabine fl-istat fiss huwa bejn 2 u 3 l/kg wara għoti ta' doża minn ġol-vina.

Bijotransformazzjoni

Retigabine huwa mmetabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin. Porzjon sostanzjali tad-doża ta' retigabine tibdel fi glukuronidi-N inattivi. Retigabine huwa mmetabolizzat ukoll fil-metabolit N-acetyl (NAMR) li sussegwentement jiġi wkoll glukuronidat. NAMR għandu attività kontra l-epilessija, iżda huwa anqas potenti minn retigabine f'mudelli ta' aċċessjonijiet fl-annimali.

M'hemm l-ebda evidenza ta' metabolizmu epatiku ossidattiv ta' retigabine jew NAMR permezz tal-enzimi taċ-ċitokroma P450. Għalhekk l-ghoti flimkien ma' impedituri jew indutturi ta' enzimi taċ-ċitokroma P450 x'aktarx ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' retigabine jew NAMR.

Studji *in vitro* fil-bnedmin bl-użu ta' mikrosomi tal-fwied uman urew li retigabine ftit li xejn għandu hila jew li għandu l-ebda hila jimpedixxi l-isoenzimi prinċipali taċ-ċitokroma P450 (li jinkludu CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 u CYP3A4/5). Barra dan, retigabine u NAMR ma induċewx CYP1A2 jew CYP3A4/5 fl-epatoċiti primarji umani. Għalhekk retigabine x'aktarx ma jaffettwax il-farmakokinetika tas-sottostrati tal-isoenzimi prinċipali taċ-ċitokroma P450 permezz ta' mekkaniżmi impeditorji jew induttivi.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' retigabine ssehh permezz ta' tahlita ta' metabolizmu fil-fwied u tneħħija mill-kliewi. Total ta' madwar 84% tad-doża jiġi rkuprat mill-awrina, inkluż il-metabolit N-acetyl (18%), il-glukuronidi-N tas-sustanza attiva oriġinali u tal-metabolit N-acetyl (24%), jew is-sustanza oriġinali attiva (36%). 14% biss ta' retigabine jitneħħa mal-ippurgar. Retigabine għandu half-life fil-plażma ta' madwar 6 sa 10 sigħat. It-tneħħija totali ta' retigabine mill-plażma wara għoti ta' doża minn ġol-vina hija tipikament bejn 0.4 u 0.6 l/siegħa/kg.

Linearità

Il-farmakokinetika ta' retigabine hija essenzjalment lineari fuq il-medda ta' doża singola ta' bejn il-25 u s-600 mg f'voluntiera b'saħħithom u sa 1,200 mg kuljum f'pazjenti bl-epilessija, minghajr l-ebda akkumulazzjoni mhux mmistennija wara għoti ripetuti.

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Indeboliment tal-kliwi

Fi studju ta' doża singola, l-AUC ta' retigabine żdiedet b'madwar 30% f'voluntiera b'indeboliment hafif tal-kliwi (tneħħija tal-krejinina ta' bejn 50 u 80 ml/min) u b'madwar 100% f'voluntiera b'indeboliment minn modeart sa qawwi tal-kliwi (tneħħija tal-krejinina ta' <50 ml/min), meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom. Agġustament fid-doża ta' Trobalt huwa rrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment minn moderat sa qawwi tal-kliwi iżda ma huwa rrakkomandat l-ebda agġustament tad-doża ta' Trobalt f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

Fi studju b'doża singola f'voluntiera b'saħħithom u individwi b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju, l-AUC ta' retigabine żdiedet b'madwar 100% fl-individwi b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom.

F'tieni studju ta' doża singola, f'suġġetti b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju kienu qeghdin jircievu emodjalizi kronika (n= 8), il-bidu tad-dijalizi f'madwar 4 sigħat wara doża singola ta' retigabine (100 mg) irriżulta fi tnaqqis medjan fil-koncentrazzjonijiet ta' retigabine fil-plażma ta' 52% mill-bidu sat-tmien tad-dijalizi. It-tnaqqis perċentwali fil-koncentrazzjoni fil-plażma matul dijaliżi varja minn 34% sa 60% għajr għal individwu wiehed li kellu tnaqqis ta' 17%.

Indeboliment tal-fwied

Fi studju b'doża singola, ma kien hemm l-ebda effetti sinifikanti b'mod kliniku fuq l-AUC ta' retigabine f'voluntiera f'saħħithom b'indeboliment hafif tal-fwied (punteġġ Child-Pugh 5 sa 6). L-AUC ta' retigabine żdiedet b'madwar 50% f'voluntiera b'indeboliment moderat tal-fwied (punteġġ Child-Pugh 7 sa 9) u b'madwar 100% f'voluntiera b'indeboliment qawwi tal-fwied (punteġġ Child-Pugh >9), meta mqabbel ma' voluntiera f'saħħithom. Agġustament fid-doża ta' Trobalt hija rrakkomandata f'pazjentib'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Piż tal-ġisem

F'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tneħħija ta' retigabine żdiedet ma' zieda fl-erja tas-superfċje tal-ġisem. Madankollu, din iż-żieda mhijex ikkunsidrata li għandha xi tifsira klinika, u minhabba li d-doża ta' retigabine tiżdied bil-mod il-mod skont ir-rispons individwali tal-pazjent u t-tollerabilità, agġustamenti fid-doża fuq bażi ta' piż tal-ġisem mhumiex meħtieġa.

Anzjani (età ta' 65 sena u aktar)

Fi studju b'doża singola, retigabine tneħħa aktar bil-mod minn voluntiera anzjani f'saħħithom (età minn 66 sa 82 sena) meta mqabbla ma' voluntiera adulti żgħar f'saħħithom, li wassal għal AUC oġħla (madwar 40 sa 50%) u half life terminali itwal (30%) (ara sezzjoni 4.2).

Sess

Ir-riżultati ta' studju ta' doża singola urew li f'voluntiera adulti żgħar f'saħħithom, is- C_{max} ta' retigabine kienet madwar 65% oġħla fin-nisa milli fl-irġiel, u f'voluntiera anzjani (età minn 66 sa 82 sena) is- C_{max} ta' retigabine kienet madwar 75% oġħla fin-nisa meta mqabbla mal-irġiel. Meta is- C_{max} kien agġustat għall-piż, il-valuri kienu madwar 30% oġħla f'nisa żgħar milli fl-irġiel u 40% oġħla f'nisa anzjani meta mqabbla mal-irġiel. Madankollu, ma deher li kien hemm l-ebda differenza minhabba s-sess tal-persuna fit-tneħħija agġustata għall-piż, u minhabba li d-doża ta' retigabine tiżdied bil-mod il-mod skont ir-rispons individwali tal-pazjent u t-tollerabilità, agġustamenti fid-doża fuq bażi ta' sess mhumiex meħtieġa.

Razza

Analizi post-hoc minn firxa ta' hafna studji f'voluntiera f'saħħithom uriet tnaqqis ta' 20% fit-tneħħija ta' retigabine f'voluntiera suwed f'saħħithom meta mqabbla ma' voluntiera Kawkasiċi f'saħħithom. Madankollu, dan l-effett mhuwiex ikkunsidrat sinifikanti b'mod kliniku, għalhekk ma' huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' Trobalt.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' retigabine fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena ma kinitx investigata.

Studju farmakokinetiku, tas-sigurtà u tat-tollerabbiltà open-label u b'doża multipla f'ħames individwi, ta' bejn 12-il sena sa inqas minn 18-il sena b'aċċessjonijiet b'fegġa parzjali ddetermina li l-farmakokinetika ta' retigabine fl-adolexxenti kienet konsistenti mal-farmakokinetika ta' retigabine fl-adulti. Madankollu, l-effikaċja u s-sigurtà ta' retigabine ma ġewx iddeterminati fl-adolexxenti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Doži massimi fi studji ta' effett tossiku minn doži ripetuti kienu limitati mill-effetti farmakoloġiċi eżagerati ta' retigabine (inkluz atassja, ipokinesja u tregħid). F'livelli fejn ma kien osservat l-ebda effett, l-esponiment tal-annimali f'dawn l-istudji kien generalment anqas minn dak li ntlaħaq fil-bnedmin fid-doži kliniċi rrakkomandati.

Nefha fil-bużżieqa tal-marrara dehret fi studji bil-klieb, iżda ma kien hemm l-ebda evidenza ta' kolestasi jew sinjali oħra ta' disfunzjoni tal-bużżieqa tal-marrara, u l-volum tal-ħruġ tal-bila ma kienx mibdul. In-nefha fil-bużżieqa tal-marrara fil-kelb wasslet għal tagħnis fokali tal-fwied. Ma deħru l-ebda sinjali kliniċi ta' disfunzjoni fil-bużżieqa tal-marrara.

Dejta mhux klinika, magħmula fuq studji ta' effett tossiku fuq il-ġeni jew riskju ta' kanċer, ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Tossikoloġija riproduttiva

Retigabine ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità jew il-kapaċità ġenerali riproduttiva.

Fil-firien, retigabine u/jew il-metaboli tiegħu għaddew minn ġol-plaċenta u wasslu għal-konċentrazzjonijiet fit-tessuti li kien u jixxiebhu fil-firien nisa u fil-feti.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' teratoġenicità wara għoti ta' retigabine lil annimali tqal waqt il-perjodu ta' organoġenesi. Fi studju ta' żvilupp fil-firien qabel u wara t-twelid, retigabine kien assoċjat ma' zieda fl-imwiet qabel it-twelid meta kien hemm għoti waqt it-tqala. Barra dan, kien hemm dewmien fl-iżvilupp tar-rispons tal-hasda mill-hsejjes. Dawn is-sejbiet deħru f'livelli ta' esponiment aktar baxxi minn dawk li nkisbu bid-doži kliniċi rrakkomandati u kienu msieħba ma' tossiċitajiet fl-omm (inkluz atassja, ipokinesja, tregħid u tnaqqis fiż-żieda tal-piż tal-ġisem). It-tossiċitajiet tal-omm interferixxew mal-għoti ta' doži oġġla fil-firien nisa u minhabba f'hekk mal-konkluzjonijiet tal-margni ta' sigurtà fir-rigward tat-terapija fil-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium
Hypromellose
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose.

Kisja tar-rita

Pilloli ta' 100 mg:

Polyvinyl alcohol

Titanium dioxide (E171)

Talc (E553b)

Indigo carmine aluminium lake (E132)

Iron oxide isfar (E172).

Lecithin (SOY)

Xanthan gum

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pilloli ta' 100 mg:

Folji opaki tal-PVC-PVDC-fojl tal-aluminju. Pakketti li fihom 21 jew 84 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited

980 Great West Road,

Brentford,

Middlesex,

TW8 9GS

Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Marzu 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Jannar 2016

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trobalt 200 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' reitgabine.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli sofor, tawwalin, miksijin b'rita ta' 7.1 mm x 14 mm, immarkati b'“RTC 200” fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trobalt huwa indikat biex jiżdied mal-kura ta' aċċessjonijiet b'bidu parzjali bi jew mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja rezistenti għall-mediċini f'pazjenti li fuq minn 18-il sena bl-epilessija, fejn ingħatat prova li kombinazzjonijiet xierqa ma' prodotti mediċinali oħrajn huma inadegwati jew ma għewx ittollerati.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Trobalt għandu jiżdied ftit ftit, skont ir-rispons individwali tal-pazjent, sabiex jintlaħaq l-aħjar bilanċ bejn l-effikaċja u t-tollerabbiltà.

L-ogħla doża totali ta' kuljum tal-bidu hija ta' 300 mg (100 mg tliet darbiet kuljum). Minn hemm 'il quddiem id-doża totali ta' kuljum tiżdied b'massimu ta' 150 mg kull ġimgħa, skont ir-rispons u t-tollerabbiltà individwali tal-pazjent. Doża ta' manteniment effettiva hija mistennija li tkun bejn 600 mg/jum u 1,200 mg/jum.

L-ogħla doża totali ta' manteniment hija 1,200 mg/kuljum. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dozi oghla minn 1,200 mg/jum ma għewx ippruvati.

Jekk il-pazjenti jaqbuż doża waħda jew aktar, huwa rrakkomandat li huma jieħdu doża waħda malli jinfakru.

Wara li wiehed jieħu d-doża maqbuża, għandhom jithallew jgħaddu mill-inqas 3 sigħat qabel tittiehed id-doża li jkun imiss imbagħad għandha terġa' tinbeda l-iskeda ta' teħid tad-doži normali.

Meta jitwaqqaf Trobalt, id-doża għandha titnaqqas fuq perjodu ta' mill-inqas 3 ġimgħat (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani (età ta' 65 sena jew aktar)

Hemm biss dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' retigabine f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar. F'pazjenti anzjani, huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża tal-bidu u d-doża ta' manteniment

ta' Trobalt. Id-doża totali ta' kuljum tal-bidu hija ta' 150 mg/jum, u waqt il-perjodu ta' titrazzjoni, id-doża totali ta' kuljum għandha tiżdied b'massimu ta' 150 mg kull ġimgħa, skont ir-rispons u t-tollerabbiltà tal-pazjent individwali. Doži oghla minn 900 mg/jum mhumiex rakkomandati (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Retigabine u l-metaboliti tiegħu jitneħħew l-aktar permezz ta' tneħħija mill-kliewi.

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ta' 50 sa 80 ml/min; ara sezzjoni 5.2).

Tnaqqis ta' 50% fid-doži tal-bidu u d-doża ta' manteniment ta' Trobalt huwa rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina <50 ml/min; ara sezzjoni 5.2). Id-doża totali ta' kuljum tal-bidu hija 150 mg, u huwa rakkomandat li fil-perjodu ta' zieda bil-mod il-mod fid-doża, id-doża totali ta' kuljum tiżdied b'50 mg kull ġimgħa, sal-oghla doża totali ta' 600 mg/jum.

Indeboliment epatiku

Ma huwa meħtieġ l-ebda tnaqqis fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (punteġġ Child-Pugh minn 5 sa 6; ara sezzjoni 5.2).

Tnaqqis ta' 50% fid-doži tal-bidu u d-doża ta' manteniment ta' Trobalt huwa rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied (punteġġ Child-Pugh ≥ 7 ; ara sezzjoni 5.2). Id-doża totali ta' kuljum tal-bidu hija 150 mg, u huwa rakkomandat li fil-perjodu ta' zieda bil-mod il-mod fid-doża, id-doża totali ta' kuljum tiżdied b'50 mg kull ġimgħa, sal-oghla doża totali ta' 600 mg/jum.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u effikaċja ta' retigabine fi tfal taht it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 5.2). Id-dejta farmakokinetika attwalment disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Trobalt huwa għal użu oral, il-pilloli għandhom jittiehdu tliet darbiet kuljum. Il-pilloli għandhom jinbelghu shah, u m'għandhomx jintmagħdu, jitfarrku jew jinqasmu.

Trobalt jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi fl-għajnejn

Tibdil fil-pigment (tibdil fil-kulur) tat-tessuti okulari, inkluż ir-retina ġie rrapportat fi studji kliniċi fit-tul b'retigabine, xi kultant iżda mhux dejjem flimkien ma' tibdil fil-pigment tal-ġilda, tax-xufftejn jew tad-dwiefer (ara l-paragrafu hawn taht u sezzjoni 4.8). Ir-riversibilità tal-pigmentazzjoni retinali wara t-twaqqif ta' retigabine ġiet irrapportata f'xi individwi.

Barraminhekk, ġiet identifikata wkoll forma distinta ta' anormalità makulari b'karatteristiċi ta' makulopatija vitelliformi (ara sezzjoni 4.8), f'hafna każijiet iddijanostikata b'immaġni ta' tomografija ta' koerenza ottika (OCT - optical coherence tomography). Ir-rata tal-progressjoni tal-makulopatija vitelliformi u l-impatt tagħha fuq il-funzjoni retinali u makulari u l-viżta mhijiex ċara. Abnormalitajiet fil-viżta (kostrizzjoni tal-kamp, telf tas-sensittività ċentrali, u akutezza viżiva mnaqqsa) ġew irrapportati.

Il-pazjenti kollha għandhom isirulhom eżamijiet oftalmoloġiċi komprensivi fil-linja bażi u tal-inqas kull sitt xhur, li għandhom jinkludu akutezza viżiva, eżami tal-kornea fotografija fundoskopika dilatata, u immagnijiet OCT makulari. Jekk jinstab tibdil fil-pigment tar-retina, makulopatija vitelliformi jew fil-vista, il-kura bi Trobalt għandha titkompla biss wara ri-valwazzjoni tal-bilanċ tal-benefiċċji u riskji. Jekk jitkompla, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat aktar mill-qrib.

Disturbi fil-ġilda

Tibdil fil-pigment (tibdil fil-kulur) tal-ġilda, tax-xufftejn jew tad-dwiefer ġie rrapportat fi studji kliniċi fit-tul b'retigabine, xi kultant iżda mhux dejjem flimkien ma' tibdil fil-pigment tat-tessuti okulari (ara l-paragrafu hawn fuq u sezzjoni 4.8). F'pazjenti li jizviluppaw dawn il-bidliet, it-twaqqif ta' retigabine għandu jiġi kkunsidrat wara bilanċ bir-reqqa tal-benefiċċji u r-riskji.

Żamma tal-awrina

Żamma tal-awrina, uġiġh meta tghaddi l-awrina u diffikultà biex tibda tghaddi l-awrina kienu rrapportati fi studji kliniċi kkontrollati b'retigabine, ġeneralment fi żmien l-ewwel 8 ġimgħat ta' kura (ara sezzjoni 4.8). Trobalt għandu jittuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom riskju ta' żamma tal-awrina, u huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' dawn l-effetti li jista' jkun hemm.

Intervall QT

Studju ta' konduzzjoni tal-qalb f'individwi b'saħħithom wera li d-doża ta' retigabine miżjuda bil-mod il-mod għal 1,200mg/jum ipproduċiet effett ta' titwil tal-QT. Żieda medja fl-Intervall QT Ikkoreġut Individwalment (QTcI) sa 6.7 ms (upper bound ta' 95% one-sided CI 12.6 ms) kienet osservata fi żmien 3 sigħat minn meta nġhatat id-doża. Għandu jkun hemm kawtela meta Trobalt jiġi ordnat flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall QT u f'pazjenti magħrufa li għandhom intervall QT mtawwal, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, ipertrofija ventrikulari, ipokalimja, jew ipomagnesimja, u f'pazjenti li għadhom kemm bdew il-kura u għandhom 65 sena jew aktar.

F' dawn il-pazjenti huwa rrakkomandat li ssir elettrokardjogramma (ECG) qabel ma tinbeda l-kura bi Trobalt u f'dawk b'intervall QT ikkoreġut ta' >440ms fil-linja bażi, l-ECG għandha ssir meta tintlaħaq id-doża ta' manteniment.

Disturbi psikjatriċi

Stat ta' konfużjoni, disturbi psikjatriċi, u allucinazzjonijiet kienu rrappurtati fi studji kliniċi kkontrollati b'retigabine (ara sezzjoni 4.8). Dawn l-effetti ġeneralment sehhew fi żmien l-ewwel 8 ġimghat ta' kura, u b'mod frekwenti wasslu għal-twaqqif ta' kura fil-pazjenti milquta. Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' dawn l-effetti li jista' jkun hemm.

Riskju ta' suwiċidju

Ħsieb u mġieba ta' suwiċidju ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'sustanzi għal kontra l-epilessija f'diversi indikazzjonijiet. Meta-analiżi ta' provi randomised ikkontrollati bi placebo ta' prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija ukoll urew żieda żgħira fir-riskju ta' ħsieb u mġieba ta' suwiċidju. Il-mekkaniżmu ta' dan ir-riskju mhuwiex magħruf u d-dejta disponibbli ma teskludix il-possibbiltà ta' żieda fir-riskju għal retigabine.

Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' ħsieb u mġieba ta' suwiċidju u kura xierqa għandha tiġi kkunsidrata. Pazjenti (u daww li jiehdu ħsiebhom) għandhom jiġu mwissija biex jiehdu parir mediku jekk ifiġġu sinjali ta' ħsieb jew mġieba ta' suwiċidju.

Anzjani (età ta' 65 sena jew aktar)

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' każijiet tas-sistema nervuża ċentrali, zamma tal-awrina u fibrillazzjoni tal-atriju. Trobalt għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni u huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża tal-bidu u d-doża ta' manteniment (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Aċċessjonijiet mat-twaqqif

Trobalt għandu jitwaqqaf bil-mod il-mod biex titnaqqas il-possibbiltà ta' aċċessjonijiet li jergġu jiġu minhabba t-twaqqif tal-kura. Huwa rrakkomandat li d-doża ta' Trobalt titnaqqas fuq perijodu ta' mill-inqas 3 ġimghat, sakemm tħassib dwar sigurtà ma jkunx jehtieg twaqqif immedjat (ara sezzjoni 4.2).

Testijiet tal-laboratorju

Retigabine wera li jinterferixxi ma' l-assaġġi kliniċi tal-laboratorju kemm tal-bilirubin fis-serum kif ukoll fl-awrina, li jista' jwassal għal riżultati ta' livelli għoljin li mhuwiex minnhom.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Studji dwar interazzjoni saru biss fl-adulti.

Prodotti mediċinali ohrajn għal kontra l-epilessija

Dejta *in vitro* tindika possibbiltà żgħira ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohrajn għal kontra l-epilessija (ara sezzjoni 5.2). Il-possibbiltà ta' interazzjonijiet tal-mediċina kienet għalhekk evalwata fuq bażi ta' analiżi miġbura minn firxa ta' studji kliniċi u filwaqt li mhijiex ikkunsidrata bħala robusta u qas studji ta' interazzjoni klinika li jistgħu jiġu interpretati waħedhom, ir-riżultati jsostnu d-dejta *in vitro*.

Fuq bażi ta' din il-ġabra ta' dejta, retigabine ma kkawżax effetti kliniċi sinifikanti fuq l-aktar konċentrazzjonijiet baxxi fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija li ġejjin:

- carbamazepine, clobazam, clonazepam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, topiramate, valproate, zonisamide.

Barra minn hekk, fuq bażi ta' ġabra ta' dejta, ma kien hemm l-ebda effetti kliniċi sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' retigabine minn dawn il-prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija li ġejjin:

- lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramate, valproate.

Din l-analizi wriet ukoll li ma kien hemm l-ebda effett kliniku sinifikanti tal-indutturi (phenytoin, carbamazepine u phenobarbital) fuq it-tneħħija ta' retigabine.

Madankollu, dejta dwar l-istat fiss minn numru limitat ta' pazjenti fl-istudji iżgħar tal-fażi II indikaw li:

- phenytoin jista' jnaqqas l-esponiment sistemiku ta' retigabine b'35%
- carbamazepine jista' jnaqqas l-esponiment sistemiku ta' retigabine bi 33%

Interazzjoni ma' digoxin

Dejta minn studju *in vitro* wriet li l-metabolit N-acetyl ta' retigabine (NAMR) impedixxa t-trasport medjat mill-glikoproteina P ta' digoxin b'manjiera dipendenti mill-koncentrazzjoni.

Fuq il-bażi ta' studju mwettaq f'voluntiera b'saħħithom, dozi terapewtiċi ta' retigabine (600-1,200 mg/kuljum) irriżultaw f'zieda minuri (8-18%) fl-AUC ta' digoxin wara doża orali waħdanija ta' digoxin. Iż-zieda ma dehritx li kienet dipendenti fuq id-doża ta' retigabine u mhijiex meqjusa b'hala klinikament relevanti. Ma kien hemm ebda bidla ta' valur fis- C_{max} ta' digoxin. Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament għad-doża ta' digoxin.

Interazzjoni mal-anestetiċi

Trobalt jista' jżid it-tul ta' żmien tal-anestesija indotta minn xi anestetiċi (per eżempju thiopental sodium; ara sezzjoni 5.1).

Interazzjoni mal-alkoħol

L-ghoti fl-istess hin ta' ethanol (1.0 g/kg) u retigabine (200 mg) wassal għal zieda f'tiċpir tal-vista f'voluntiera b'saħħithom. Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jġu mwissija dwar l-effetti fuq il-vista li jista' jkun hemm jekk jiehdu Trobalt mal-alkoħol.

Kontraċettivi orali

Ma kien hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti ta' retigabine, b'dozi sa 750 mg kuljum, fuq il-farmakokinetika tal-komponenti tal-pillola kontraċettiva orali estrogen (ethinyl estradiol) jew progestogen (norethindrone). Barra minn hekk, ma kien hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti tad-doża baxxa tal-pillola kontraċettiva orali kombinata fuq il-farmakokinetika ta' retigabine.

4.6 Fertilità, tqala u ttridigh

Tqala

Riskju marbut b'mod generali mal-prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija

Għandu jingħata parir ta' speċjalista lil nisa li jista' jkollhom it-tfal. Il-bżonn ta' kura bi prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija għandu jiġi rivedut meta mara tibda tippjana biex toħroġ tqila. F'nisa li qed jiġu kkurati għall-epilessija, twaqqif f'daqqa tat-terapija bil-mediċini għal kontra l-epilessija għandu jiġi evitat minhabba li dan jista' jwassal għal aċċessjonijiet li jista' jkollhom onsegwenzi serji għall-mara u għat-tarbija fil-ġuf.

Ir-riskju ta' deformazzjonijiet kongenitali jżied b'fattur ta' 2 sa 3 fil-wild ta' ommijiet ikkurati bi prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija meta mqabbla mal-inċidenza mistennija ta' madwar 3% fil-popolazzjoni generali. L-aktar difetti rappurtati b'mod frekwenti huma qasma fix-xoffa, deformazzjonijiet kardjovaskulari u difetti fit-tubu tan-nervituri. Terapija b'hafna prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija hija assoċjata ma' riskju akbar ta' deformazzjonijiet kongenitali minn monoterapija u għalhekk monoterapija għandha tintuża kull meta dan ikun possibbli.

Riskju marbut ma' Trobalt

M'hemmx dejta xierqa dwar l-użu ta' retigabine f'nisa tqal. Studji fl-annimali mhumie x biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva minhabba li l-livelli tal-plażma miksuba f'dawn l-istudji kienu anqas minn dawk li jintlaħqu fil-bnedmin bid-dożi rrakkomandati (ara sezzjoni 5.3). Fi studju ta' żvilupp fil-firien li l-ommijiethom kienu kkurati b'retigabine waqt it-tqala, kien hemm dewmien fl-iżvilupp tar-rispons tal-hasda mas-smigh tal-ulied (ara sezzjoni 5.3). Is-sinifikat kliniku ta' din is-sejba mhuwiex magħruf.

L-użu ta' Trobalt mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jista' jkollhom it-tfal, li mhumie x jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk retigabine jiġi eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Studji fl-annimali drev li kien hemm eliminazzjoni ta' retagabine u/jew il-metaboliti tiegħu fil-halib tas-sider. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara tkomplix/twaqqafx it-treddigh jew tkomplix/twaqqafx it-trattament bi Trobalt, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Ma kien hemm l-ebda effetti fuq il-fertilità marbuta mal-kura ta' retigabine fi studji fl-annimali. Madankollu, il-livelli fil-plażma miksuba f'dawn l-istudji kienu anqas minn dawk li ntlahqu fil-bnedmin fid-dożi rrakkomandati (ara sezzjoni 5.3).

L-effett ta' retigabine fuq il-fertilità umana ma kienx stabbilit.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Reazzjonijiet avversi bħal ma huma sturdament, hedla tan-nghas, diplopja u vista mċajpra kienu rrapportati fi studji kliniċi kkontrollati, b'mod partikolari waqt li d-doża kienet qed tiżdied bil-mod il-mod (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi fil-bidu tal-kura u wara kull żieda żghira fid-doża, u li huma jiġu mwissija biex ma jsuqux jew ihaddmu magni sakemm jidaw kif jaffettwhom Trobalt.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

F'dejta ta' sigurtà misbura minn tlett studji multiċentriċi, randomised, double-blind, u kkontrollati bi placebo, reazzjonijiet avversi kienu l-biċċa l-kbira hfiel sa moderati fil-qawwa tagħhom, u kienu rrapportati l-aktar komuni fl-ewwel 8 ġimghat tal-kura. Deher li seta' kien hemm relazzjoni mad-doża għal sturdament, hedla tan-nghas, stat ta' konfużjoni, afasja, koordinazzjoni mhux normali, rogħda, disturb fil-blaċċ, indeboliment tal-memorja, disturb fil-mixi, vista mċajpra u stitikezza.

Reazzjonijiet avversi li kienu l-aktar irrapportati bħala dawk li wasslu għat-twaqqif tal-kura kienu sturdament, hedla tan-nghas, gheja u stat ta' konfużjoni.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Il-konvenzjoni li ġejja ntuzat għall-klassifikazzjoni tar-reazzjonijiet avversi:

Komuni ħafna:	$\geq 1/10$
Komuni:	$\geq 1/100$ sa $< 1/10$
Mhux komuni:	$\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$
Rari:	$\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$
Rari ħafna:	$< 1/10,000$.

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzlin skont is-serjeta taghom b'dawk l-aktar serji mnizzlin l-ewwel.

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Żieda fil-piż Żieda fl-aptit	
Disturbi psikjatriċi		Stat ta' konfużjoni Disturbi psikotiċi Alluċinazzjonijiet Disorjentament Ansjetà	
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament Hedla tan-nghas	Amnesija Afasja Koordinazzjoni mhux normali Vertiġini Parestesija Tregħid Disturb fil-bilanċ Indeboliment tal-memorja Disfasja Disartrija Disturb fl-attenzjoni Disturb fl-mixi Miklōnus	Ipokinesija
Disturbi fil-ghajnejn	Wara diversi snin ta' kura ġie osservat tibtal fil-pigment (tibtal fil-kulur) tat-tessuti okulark, inkluż ir-retina. Xi whud minn dawn il rapporti kienu assoċjati ma' indeboliment fil-vista.	Diplopja Vista mċajpra Makulopatija Vitelliformi Akkwizita	
Disturbi gastro-intestinali		Nawsja Stitikezza Dispepsja Halq xott	Disfaġja
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Ġie osservat tibtal fil-kulur tad-dwiefer, tax-xufftejn u/jew tal-ġilda għal lewn blu-griz, ġeneralment f' dozi oghla u wara diversi snin ta' kura.		Raxx fil-ġilda Iperidrozi
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Disurja Diffikultà biex tibda	Żamma tal-awrina Nefrolitjasi

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni
		tghaddi l-awrina Ematurja Kromaturja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja	Astenja Telqa tal-ġisem minghajr sinjali ta' mard Edima periferali	

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi marbuta ma' disfunzjoni tat-tbattil tal-bużżieqa tal-awrina, li tinkludi żamma tal-awrina, kienu rrapportati f'5% tal-pazjenti kkurati b'retigabine f'sett ta' ġabra ta' dejta ta' sigurtà (ara sezzjoni 4.4). Il-biċċa l-kbira ta' każijiet sehhew fl-ewwel 8 ġimghat tal-kura, u ma deherx li kien hemm relazzjoni mad-doża.

F'pazjenti kkurati b'retigabine fis-sett ta' ġabra ta' dejta, stat ta' konfużjoni kien irrappurtat f'9% tal-pazjenti, allucinazzjonijiet fi 2% tal-pazjenti u disturbi psikotiċi f'1% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4). Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi sehhew fl-ewwel 8 ġimghat tal-kura, u deher li seta' kien hemm relazzjoni mad-doża għall-istat ta' konfużjoni biss.

Dejta dwar avvenimenti avversi minn individwi ta' provi kliniċi uriet rata ta' avveniment ta' telf tal-kulur tad-dwiefer, tax-xufftejn, tal-ġilda u/jew tal-mukoża għal kull sena pazjent ta' espożizzjoni ta' 3.6%. L-inċidenzi kumulattivi ta' avveniment fl-ewwel sena, fit-tieni sena, fit-tielet sena, fir-raba' sena u fil-hames sena ta' espożizzjoni huma madwar 1%, 1.8%, 4.4%, 10.2% u 16.7% rispettivament.

Madwar 30-40% tal-individwi ta' provi kliniċi li kienu qegħdin jigu kkurati b'retigabine u sarilhom eżami tal-ġilda kellhom telf tal-kulur tad-dwiefer, tax-xufftejn, tal-ġilda u/jew sejbiet tal-mukoża jew pigmentazzjoni okulari mhux retinali u bejn wiehied u iehor f'15-30% tal-individwi fil-provi kliniċi li kienu qed jigu ttrattati b'retigabine u li kellhom eżaminazzjoni oftalmoloġika, kellhom sejba ta' pigmentazzjoni retinali. Barren minhekk, ġew identifikati każijiet ta' makulopatija tip ta' vitelliforma akkwizita, kemm fi studji kliniċi kif ukoll bħala rapporti spontani.

Dejta minn pazjenti anzjani tindika li huma aktar probabbli li jesperjenzaw ċerti avvenimenti fis-sistema nervuża ċentrali, inklużi hedla tan-nghas, amnesija, koordinazzjoni mhux normali, vertigini, tregħid, disturb fil-bilanċ, indeboliment tal-memorja u disturb fil-mixi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jigu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Hemm esperjenza limitata b'doża eċċessiva ta' retigabine.

parzjali b'generalizzazzjoni sekondarja jew minghajrha. Il-pazjenti kollha irregistrati fl-istudju ried ikollhom aċċessjonijiet li ma kinux ikkontrollati tajjeb b'minn mediċina wahda sa 3 prodotti mediċinali mogħtija f'daqqa għal kontra l-epilessija, u 75% tal-pazjenti kienu qed jieħdu ≥ 2 prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija f'daqqa. Fl-istudji kollha, il-pazjenti kellhom epilessia li kienet ilha fuqhom medja ta' 22 sena u linja bażi medjana bi frekwenza ta' aċċessjonijiet fuq medda ta' 8 sa 12 kull 28 jum. Il-pazjenti kienu randomised biex jieħdu placebo jew retigabine f'dożi ta' 600, 900 jew 1,200 mg/jum (ara Tabella 1). Waqt il-perijodu ta' 8 ġimgħat tal-linja bażi, il-pazjenti ried ikollhom ≥ 4 aċċessjonijiet b'bidu parzjali kull 28 jum. Il-pazjenti ma setax ma jkollhomx aċċessjonijiet għal ≥ 21 days. It-tul ta' żmien tal-fażi ta' manteniment kienet ta' bejn 8 u 12 il-ġimgħa.

L-iskopijiet primarji ta' effikaċja kienu:

- percentwal ta' bidla fil-frekwenza tal-aċċessjonijiet parzjali fuq 28 ġurnata mil-linja bażi għall-fażi double blind (bil-fażijiet ta' meta d-doża kienet qed tiżdied bil-mod il-mod u l-fażi ta' manteniment flimkien) fit-tliet studji
- rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura (iddefinita bħala l-percentwal ta' pazjenti bi tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-frekwenza tat-total ta' aċċessjonijiet parzjali fuq 28 ġurnata) mil-linja bażi għall-fażi ta' manteniment (Studji 301 u 302 biss).

Retigabine kien effettiv f'kura miżjuda f'adulti b'aċċessjonijiet b'bidu parzjali f'tliet studji kliniċi (Tabella 1). Retigabine kien superjuri b'mod statistikament sinifikanti għal placebo bid-doża ta' 600 mg/jum (studju wieħed), 900 mg/jum (żewġ studji) u 1,200 mg/jum (żewġ studji).

L-istudji ma kinux imfassla biex jevalwaw taħlitiet speċifiċi ta' prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija. Konsegwenza ta' dan, l-effikaċja u s-sigurtà ta' retigabine meta dan jittiehed flimkien ma' prodotti mediċinali ohra għal kontra l-epilessija li ma kinux użati b'mod daqshekk komuni bħala terapija fl-isfond fl-istudji kliniċi, inkluż levetiracetam, ma nverewx b'mod definittiv.

Tabella 1. Sommarju tal-percentwal ta' tibdiliet fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali u r-rata ta' rispons fuq 28 jum

Studju (n=popolazzjoni fil-fażi double-blind; n=popolazzjoni fil-fażi ta' manteniment)	Plaċebo	Retigabine		
		600 mg/jum	900 mg/jum	1,200 mg/jum
Studju 205 (n=396; n=303)				
% ta' tibdil fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali (medjan)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura (skop sekondarju)	26%	28%	41%	41%*
Studju 301 (n=305; n=256)				
% ta' tibdil fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali (medjan)	-18%	~	~	-44%*
Rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura	23%	~	~	56%*
Studju 302 (n=538; n=471)				
% ta' tibdil fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali (medjan)	-16%	-28%*	-40%*	~
Rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura	19%	39%*	47%*	~

* Sinifikanti b'mod statistiku, $p \leq 0.05$

~ Id-doża ma ġietx studjata

F'estensjonijiet open-label tat-tliet studji kkontrollati bi placebo, persistenza fl-effikaċja nżammet fuq perijodu ta' evalwazzjoni ta' mill-inqas 12-il xahar (365 pazjent).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bi Trobalt f'pazjenti pedjatriki mit-twelid sal-eżatt ta' sentejn li għandhom is-Sindrome ta' Lennox Gastaut (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji bi Trobalt f'pazjenti pedjatriki mill-eżatt ta' sentejn sa taht it-18-il sena bis-Sindrome ta' Lennox Gastaut, u f'pazjenti pedjatriki mit-twelid sal-eżatt ta' 18-il sena b'aċċessjonijiet b'bidu parzjali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Kemm wara dozi orali singoli kif ukoll wara haġna dozi, retigabine jiġi assorbit malajr b'varuri t_{max} medjani ġeneralment bejn nofs siegħa u sagħtejn. Il-biodisponibbiltà orali assoluta ta' retigabine meta mqabbla ma' doża minn ġol-vina hija ta' madwar 60%.

L-ghoti ta' retigabine ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham ma wasslet għall-ebda tibdil fil-grad globali ta' assorbiment ta' retigabine, iżda l-ikel naqqas il-varjabilità ta' bejn l-individwi fis- C_{max} (23%) meta mqabbel mal-istat ta' sawm (41%), u wassal għal zieda fis- C_{max} (38%). L-effett tal-ikel fuq is- C_{max} taht kundizzjonijiet kliniċi normali mhux mistenni li jkun klinikament rilevanti. Għalhekk Trobalt jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru.

Distribuzzjoni

Madwar 80% ta' retigabine jintrabat mal-proteini tal-plazma fuq medda tal-koncentrazzjonijiet bejn 0.1 u 2 µg/ml. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' retigabine fl-istat fiss huwa bejn 2 u 3 l/kg wara għoti ta' doża minn ġol-vina.

Bijotransformazzjoni

Retigabine huwa mmetabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin. Porzjon sostanzjali tad-doża ta' retigabine tibdel fi glukuronidi-N iattivi. Retigabine huwa mmetabolizzat ukoll fil-metabolit N-acetyl (NAMR) li sussegwentement jiġi wkoll glukuronidat. NAMR għandu attività kontra l-epilessija, iżda huwa anqas potenti minn retigabine f'mudelli ta' aċċessjonijiet fl-animali.

M'hemm l-ebda evidenza ta' metabolizmu epatiku ossidattiv ta' retigabine jew NAMR permezz tal-enzimi taċ-ċitokroma P450. Għalhekk l-ghoti flimkien ma' impedituri jew indutturi ta' enzimi taċ-ċitokroma P450 x'aktarx ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' retigabine jew NAMR.

Studji *in vitro* fil-bnedmin bl-użu ta' mikrosomi tal-fwied uman urew li retigabine ftit li xejn għandu hila jew m'għandu l-ebda hila jimpedixxi l-isoenzimi prinċipali taċ-ċitokroma P450 (li jinkludu CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 u CYP3A4/5). Barra dan, retigabine u NAMR ma induċewx CYP1A2 jew CYP3A4/5 fl-epatoċiti primarji umani. Għalhekk retigabine x'aktarx ma jaffettwax il-farmakokinetika tas-sottostrati tal-isoenzimi prinċipali taċ-ċitokroma P450 permezz ta' mekkaniżmi impeditorji jew induttivi.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' retigabine ssehh permezz ta' tahlita ta' metabolizmu fil-fwied u tnehhija mill-kliewi. Total ta' madwar 84% tad-doża jiġi rkuprat mill-awrina, inkluż il-metabolit N-acetyl (18%), il-glukuronidi-N tas-sustanza attiva oriġinali u tal-metabolit N-acetyl (24%), jew is-sustanza oriġinali attiva (36%). 14% biss ta' retigabine jitneħħa mal-ippurgar. Retigabine għandu half-life fil-plazma ta'

madwar 6 sa 10 sigħat. It-tnehhija totali ta' retigabine mill-plażma wara għoti ta' doża minn ġol-vina hija tipikament bejn 0.4 u 0.6 l/siegha/kg.

Linearità

Il-farmakokinetika ta' retigabine hija essenzjalment lineari fuq il-medda ta' doża singola ta' bejn il-25 u s-600 mg f'voluntiera b'saħħithom u sa 1,200 mg kuljum f'pazjenti bl-epilessija, mingħajr l-ebda akkumulazzjoni mhux mmistennija wara għoti ripetuti.

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Indeboliment tal-kliwi

Fi studju ta' doża singola, l-AUC ta' retigabine żdiedet b'madwar 30% f'voluntiera b'indeboliment hafif tal-kliwi (tnehhija tal-krejinina ta' bejn 50 u 80 ml/min) u b'madwar 100% f'voluntiera b'indeboliment minn modeart sa qawwi tal-kliwi (tnehhija tal-krejinina ta' <50 ml/min), meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom. Agġustament fid-doża ta' Trobalt huwa rrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment minn moderat sa qawwi tal-kliwi iżda ma huwa rrakkomandat l-ebda agġustament tad-doża ta' Trobalt f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

Fi studju b'doża singola f'voluntiera b'saħħithom u individwi b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju, l-AUC ta' retigabine żdiedet b'madwar 100% fl-individwi b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom.

F'tieni studju ta' doża singola, f'suġġetti b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju li kienu qegħdin jirċievu emodjalizi kronika (n= 8), il-bidu tad-dijalizi f'madwar 4 sigħat wara doża singola ta' retigabine (100 mg) irrizulta fi tnaqqis medjan fil-konċentrazzjonijiet ta' retigabine fil-plażma ta' 52% mill-bidu sat-tmiem tad-dijalizi. It-tnaqqis perċentwali fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma matul dijalizi varja minn 34% sa 60% għajr għal individwu wieħed li kellu tnaqqis ta' 17%.

Indeboliment tal-fwied

Fi studju b'doża singola, ma kien hemm l-ebda effetti sinifikanti b'mod kliniku fuq l-AUC ta' retigabine f'voluntiera f'saħħithom b'indeboliment hafif tal-fwied (punteġġ Child-Pugh 5 sa 6). L-AUC ta' retigabine żdiedet b'madwar 50% f'voluntiera b'indeboliment moderat tal-fwied (punteġġ Child-Pugh 7 sa 9) u b'madwar 100% f'voluntiera b'indeboliment qawwi tal-fwied (punteġġ Child-Pugh >9), meta mqabbla ma' voluntiera f'saħħithom. Agġustament fid-doża ta' Trobalt hija rrakkomandata f'pazjentib'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Piż tal-ġisem

F'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tnehhija ta' retigabine żdiedet ma' zieda fl-erja tas-superfiċje tal-ġisem. Madankollu, din iż-żieda mhijex ikkunsidrata li għandha xi tifsira klinika, u minhabba li d-doża ta' retigabine tiżdied bil-mod il-mod skont ir-rispons individwali tal-pazjent u t-tollerabilità, agġustamenti fid-doża fuq bażi ta' piż tal-ġisem mhumiex meħtieġa.

Anzjani (età ta' 65 sena u aktar)

Fi studju b'doża singola, retigabine tneħħa aktar bil-mod minn voluntiera akbar fl-età f'saħħithom (età minn 66 sa 82 sena) meta mqabbla ma' voluntiera adulti żgħar f'saħħithom, li wassal għal AUC oghla (madwar 40 sa 50%) u half life terminali itwal (30%) (ara sezzjoni 4.2).

Sess

Ir-riżultati ta' studju ta' doża singola urew li f'voluntiera adulti żgħar f'saħħithom, is- C_{max} ta' retigabine kienet madwar 65% oghla fin-nisa milli fl-irġiel, u f'voluntiera anzjani (età minn 66 sa 82 sena) is- C_{max} ta' retigabine kienet madwar 75% oghla fin-nisa meta mqabbla mal-irġiel. Meta is- C_{max} kien agġustat għall-piż, il-valuri kienu madwar 30% oghla f'nisa żgħar milli fl-irġiel u 40% oghla f'nisa anzjani meta mqabbla mal-irġiel. Madankollu, ma deher li kien hemm l-ebda differenza minhabba s-sess tal-persuna fit-tnehhija agġustata għall-piż, u minhabba li d-doża ta' retigabine

tizdied bil-mod il-mod skont ir-rispons individwali tal-pazjent u t-tollerabilità, aġġustamenti fid-doża fuq bażi ta' sess mhumiex meħtieġa.

Razza

Analizi post-hoc minn firxa ta' hafna studji f'voluntiera f'saħħithom uriet tnaqqis ta' 20% fit-tneħħija ta' retigabine f'voluntiera suwed f'saħħithom meta mqabbla ma' voluntiera Kawkasiċi f'saħħithom. Madankollu, dan l-effett mhuwiex ikkunsidrat sinifikanti b'mod kliniku, għalhekk ma' huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' Trobalt.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' retigabine fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena ma kinitx investigata.

Studju farmakokinetiku, tas-sigurtà u tat-tollerabbiltà open-label u b'doża multipla f'ħames individwi, ta' bejn 12-il sena sa inqas minn 18-il sena b'aċċessjonijiet b'feġġa parzjali ddetermina li l-farmakokinetika ta' retigabine fl-adolesxenti kienet konsistenti mal-farmakokinetika ta' retigabine fl-adulti. Madankollu, l-effikaċja u s-sigurtà ta' retigabine ma ġewx iddeterminati fl-adolesxenti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Dożi massimi fi studji ta' effett tossiku minn doži ripetuti kienu limitati mill-effetti farmakoloġiċi eżagerati ta' retigabine (inkluz atassja, ipokinesja u tregħid). F'livelli fejn ma kien osservat l-ebda effett, l-esponiment tal-annimali f'dawn l-istudji kien ġeneralment anqas minn dak li ntlaħaq fil-bnedmin fid-doži kliniċi rrakkomandati.

Nefha fil-bużżieqa tal-marrara dehret fi studji bil-klieb, iżda ma kien hemm l-ebda evidenza ta' kolestasi jew sinjali oħra ta' disfunzjoni tal-bużżieqa tal-marrara, u l-volum tal-ħruġ tal-bila ma kienx mibdul. In-nefha fil-bużżieqa tal-marrara fil-kelb waslet għal tagħfis fokali tal-fwied. Ma dehru l-ebda sinjali kliniċi ta' disfunzjoni fil-bużżieqa tal-marrara.

Dejta mhux klinika, magħmula fuq studji ta' effetti tossiku fuq il-ġeni jew riskju ta' kanċer, ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Tossikoloġija riproduttiva

Retigabine ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità jew il-kapaċità ġenerali riproduttiva.

Fil-firien, retigabine u/jew il-metaboliti tiegħu għaddew minn ġol-plaċenta u wasslu għal-koncentrazzjonijiet fit-tessuti li kienu jixxiebhru fil-firien nisa u fil-feti.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' teratoġeniċità wara għoti ta' retigabine lil annimali tqal waqt il-perijodu ta' organoġenisi. Fi studju ta' żvilupp fil-firien qabel u wara t-twelid, retigabine kien assoċjat ma' żieda fl-inwriet qabel it-twelid meta kien hemm għoti waqt it-tqala. Barra dan, kien hemm dewmien fl-iżviluppp tar-rispons tal-hasda mill-ħsejjes. Dawn is-sejbiet dehru f'livelli ta' esponiment aktar baxxi minn dawk li nkisbu bid-doži kliniċi rrakkomandati u kienu msieħba ma' tossiċitajiet fl-omm (inkluz atassja, ipokinesja, tregħid u tnaqqis fiż-żieda tal-piż tal-ġisem). It-tossiċitajiet tal-omm interferixxew mal-għoti ta' doži oghla fil-firien nisa u minhabba f'hekk mal-konkluzjonijiet tal-margini ta' sigurtà fir-rigward tat-terapija fil-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium
Hypromellose
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose.

Kisja tar-rita

Pilloli ta' 200 mg:
Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553b)
Iron oxide isfar (E172).
Lecithin (SOY)
Xanthan gum

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pilloli ta' 200 mg:
Folji opaki tal-PVC-PVDC roj tal-aluminju. Pakketti li fihom 84 pillola miksija b'rita; pakkett b'ħafna li fih 168 (2 x 84) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda li figgijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Marzu 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Jannar 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Trobalt 300 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' retigabine.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli ħodor, oblungi, miksijin b'rita ta' 7.1 mm x 16 mm, immarkati b'"RTG 300" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trobalt huwa indikat biex jiżdied mal-kura ta' aċċessjonijiet ta' bidu parzjali bi jew mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja reżistenti għall-medicini f'pazienti 'l fuq minn 18-il sena bl-epilessija, fejn ingħatat prova li kombinazzjonijiet xierqa ma' prodotti medicinali oħrajn huma inadegwati jew ma ġewx ittollerati.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Trobalt għandu jiżdied ftit ftit, skont ir-rispons individwali tal-pazjent, sabiex jintlaħaq l-aħjar bilanċ bejn l-effikaċja u t-tollerabbiltà.

L-ogħla doża totali ta' kuljum tal-bidu hija ta' 300 mg (100 mg tliet darbiet kuljum). Minn hemm 'il quddiem id-doża totali ta' kuljum tiżdied b'massimu ta' 150 mg kull ġimgħa, skont ir-rispons u t-tollerabbiltà individwali tal-pazjent. Doża ta' manteniment effettiva hija mistennija li tkun bejn 600 mg/jum u 1,200 mg/jum.

L-ogħla doża totali ta' manteniment hija 1,200 mg/kuljum. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dozi oghla minn 1,200 mg/jum ma ġewx ippruvati.

Jekk il-pazjenti jaqbuż doża waħda jew aktar, huwa rrakkomandat li huma jieħdu doża waħda malli jiftakru.

Wara li wieħed jieħu d-doża maqbuża, għandhom jithallew jghaddu mill-inqas 3 sigħat qabel tittiehed id-doża li jkun imiss imbagħad għandha terġa' tinbeda l-iskeda ta' teħid tad-dozi normali.

Meta jitwaqqaf Trobalt, id-doża għandha titnaqqas fuq perjodu ta' mill-inqas 3 ġimgħat (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani (età ta' 65 sena jew aktar)

Hemm biss dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' retigabine f'pazienti li għandhom 65 sena jew aktar. F'pazienti anzjani, huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża tal-bidu u d-doża ta' manteniment

ta' Trobalt. Id-doża totali ta' kuljum tal-bidu hija ta' 150 mg/jum, u waqt il-perjodu ta' titrazzjoni, id-doża totali ta' kuljum għandha tiżdied b'massimu ta' 150 mg kull ġimgħa, skont ir-rispons u t-tollerabbiltà tal-pazjent individwali. Doži oghla minn 900 mg/jum mhumiex rakkomandati (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Retigabine u l-metaboliti tiegħu jitneħħew l-aktar permezz ta' tneħħija mill-kliewi.

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ta' 50 sa 80 ml/min; ara sezzjoni 5.2).

Tnaqqis ta' 50% fid-doži tal-bidu u d-doża ta' manteniment ta' Trobalt huwa rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina <50 ml/min; ara sezzjoni 5.2). Id-doża totali ta' kuljum tal-bidu hija 150 mg, u huwa rakkomandat li fil-perjodu ta' zieda bil-mod il-mod fid-doża, id-doża totali ta' kuljum tiżdied b'50 mg kull ġimgħa, sal-oghla doża totali ta' 600 mg/jum.

Indeboliment epatiku

Ma huwa meħtieġ l-ebda tnaqqis fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (punteġġ Child-Pugh minn 5 sa 6; ara sezzjoni 5.2).

Tnaqqis ta' 50% fid-doži tal-bidu u d-doża ta' manteniment ta' Trobalt huwa rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied (punteġġ Child-Pugh ≥ 7 ; ara sezzjoni 5.2). Id-doża totali ta' kuljum tal-bidu hija 150 mg, u huwa rakkomandat li fil-perjodu ta' zieda bil-mod il-mod fid-doża, id-doża totali ta' kuljum tiżdied b'50 mg kull ġimgħa, sal-oghla doża totali ta' 600 mg/jum.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u effikaċja ta' retigabine fi tfal taht it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 5.2). Id-dejta farmakokinetika attwalment disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Trobalt huwa għal użu oral, il-pilloli għandhom jittieħdu tliet darbiet kuljum. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shah, u m'għandhomx jintmagħdu, jitfarrku jew jinqasmu.

Trobalt jista' jittieħed mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi fl-għajnejn

Tibdil fil-pigment (tibdil fil-kulur) tat-tessuti okulari, inkluż ir-retina ġie rrapportat fi studji kliniċi fit-tul b'retigabine, xi kultant iżda mhux dejjem flimkien ma' tibdil fil-pigment tal-ġilda, tax-xufftejn jew tad-dwiefer (ara l-paragrafu hawn taht u sezzjoni 4.8). Ir-riversibilità tal-pigmentazzjoni retinali wara t-twaqqif ta' retigabine ġiet irrapportata f'xi individwi.

Barraminhekk, ġiet identifikata wkoll forma distinta ta' anormalità makulari b'karatteristiċi ta' makulopatija vitelliformi (ara sezzjoni 4.8), f'hafta każijiet iddijanostikata b'immaġni ta' tomografija ta' koerenza ottika (OCT - optical coherence tomography). Ir-rata tal-progressjoni tal-makulopatija vitelliformi u l-impatt tagħha fuq il-funzjoni retinali u makulari u l-viżta mhijiex ċara. Abnormalitajiet fil-viżta (kostrizzjoni tal-kamp, telf tas-sensittività ċentrali, u akutezza viżiva mnaqqsa) ġew irrapportati.

Il-pazjenti kollha għandhom isirulhom eżamijiet oftalmoloġiċi komprensivi fil-linja bażi u tal-inqas kull sitt xhur, li għandhom jinkludu akutezza viżiva, eżami tal-kornea fotografija fundoskopika dilatata, u immagnijiet OCT makulari. Jekk jinstab tibdil fil-pigment tar-retina, makulopatija vitelliformi jew fil-vista, il-kura bi Trobalt għandha titkompla biss wara ri-valwazzjoni tal-bilanċ tal-benefiċċji u riskji. Jekk jitkompla, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat aktar mill-qrib.

Disturbi fil-ġilda

Tibdil fil-pigment (tibdil fil-kulur) tal-ġilda, tax-xufftejn jew tad-dwiefer ġie rrapportat fi studji kliniċi fit-tul b'retigabine, xi kultant iżda mhux dejjem flimkien ma' tibdil fil-pigment tat-tessuti okulari (ara l-paragrafu hawn fuq u sezzjoni 4.8). F'pazjenti li jiżviluppaw dawn il-bidliet, it-twaqqif ta' retigabine għandu jiġi kkunsidrat wara bilanċ bir-reqqa tal-benefiċċji u r-riskji.

Żamma tal-awrina

Żamma tal-awrina, uġiġ meta tghaddi l-awrina u diffikultà biex tibda tghaddi l-awrina kienu rrapportati fi studji kliniċi kkontrollati b'retigabine, ġeneralment fi żmien l-ewwel 8 ġimgħat ta' kura (ara sezzjoni 4.8). Trobalt għandu jittuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom riskju ta' żamma tal-awrina, u huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' dawn l-effetti li jista' jkun hemm.

Intervall QT

Studju ta' konduzzjoni tal-qalb f'individwi b'saħħithom wera li d-doża ta' retigabine miżjuda bil-mod il-mod għal 1,200mg/jum ipproduċiet effett ta' titwil tal-QT. Żieda medja fl-Intervall QT Ikkoreġut Individwalment (QTcI) sa 6.7 ms (upper bound ta' 95% one-sided CI 12.6 ms) kienet osservata fi żmien 3 sigħat minn meta nġhatat id-doża. Għandu jkun hemm kawtela meta Trobalt jiġi ordnat flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall QT u f'pazjenti magħrufa li għandhom intervall QT mtawwal, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, ipertrofija ventrikulari, ipokalimja, jew ipomagnesimja, u f'pazjenti li għadhom kemm bdew il-kura u għandhom 65 sena jew aktar.

F' dawn il-pazjenti huwa rrakkomandat li ssir elettrokardjogramma (ECG) qabel ma tinbeda l-kura bi Trobalt u f'dawk b'intervall QT ikkoreġut ta' >440ms fil-linja bażi, l-ECG għandha ssir meta tintlaħaq id-doża ta' manteniment.

Disturbi psikjatriċi

Stat ta' konfużjoni, disturbi psikjatriċi, u alluċinazzjonijiet kienu rrappurtati fi studji kliniċi kkontrollati b'retigabine (ara sezzjoni 4.8). Dawn l-effetti ġeneralment sehhew fi żmien l-ewwel 8 ġimgħat ta' kura, u b'mod frekwenti wasslu għal-twaqqif ta' kura fil-pazjenti milquta. Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' dawn l-effetti li jista' jkun hemm.

Riskju ta' suwiċidju

Ħsieb u mġieba ta' suwiċidju ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'sustanzi għal kontra l-epilessija f'diversi indikazzjonijiet. Meta-analiżi ta' provi randomised ikkontrollati bi placebo ta' prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija ukoll urew żieda żgħira fir-riskju ta' ħsieb u mġieba ta' suwiċidju. Il-mekkaniżmu ta' dan ir-riskju mhuwiex magħruf u d-dejta disponibbli ma teskludix il-possibbiltà ta' żieda fir-riskju għal retigabine.

Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' ħsieb u mġieba ta' suwiċidju u kura xierqa għandha tiġi kkunsidrata. Pazjenti (u daww li jiehdu ħsiebhom) għandhom jiġu mwissija biex jiehdu parir mediku jekk ifiġġu sinjali ta' ħsieb jew mġieba ta' suwiċidju.

Anzjani (età ta' 65 sena jew aktar)

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' każijiet tas-sistema nervuża ċentrali, żamma tal-awrina u fibrillazzjoni tal-atriju. Trobalt għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni u huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża tal-bidu u d-doża ta' manteniment (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Aċċessjonijiet mat-twaqqif

Trobalt għandu jitwaqqaf bil-mod il-mod biex titnaqqas il-possibbiltà ta' aċċessjonijiet li jergħu jiġu minhabba t-twaqqif tal-kura. Huwa rrakkomandat li d-doża ta' Trobalt titnaqqas fuq perijodu ta' mill-inqas 3 ġimgħat, sakemm tħassib dwar sigurtà ma jkunx jehtieg twaqqif immedjat (ara sezzjoni 4.2).

Testijiet tal-laboratorju

Retigabine wera li jinterferixxi ma' l-assaġġi kliniċi tal-laboratorju kemm tal-bilirubin fis-serum kif ukoll fl-awrina, li jista' jwassal għal riżultati ta' livelli għoljin li mhumiex minnhom.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Studji dwar interazzjoni saru biss fl-adulti.

Prodotti mediċinali ohrajn għal kontra l-epilessija

Dejta *in vitro* tindika possibbiltà żgħira ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohrajn għal kontra l-epilessija (ara sezzjoni 5.2). Il-possibbiltà ta' interazzjonijiet tal-mediċina kienet għalhekk evalwata fuq bażi ta' analiżi miġbura minn firxa ta' studji kliniċi u filwaqt li mhijiex ikkunsidrata bħala robusta taqs studji ta' interazzjoni klinika li jistgħu jiġu interpretati waħedhom, ir-riżultati jsostnu d-dejta *in vitro*.

Fuq bażi ta' din il-ġabra ta' dejta, retigabine ma kkawżax effetti kliniċi sinifikanti fuq l-aktar konċentrazzjonijiet baxxi fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija li ġejjin:

- carbamazepine, clobazam, clonazepam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, topiramate, valproate, zonisamide.

Barra minn hekk, fuq bażi ta' ġabra ta' dejta, ma kien hemm l-ebda effetti kliniċi sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' retigabine minn dawn il-prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija li ġejjin:

- lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramate, valproate.

Din l-analizi wriet ukoll li ma kien hemm l-ebda effett kliniku sinifikanti tal-indutturi (phenytoin, carbamazepine u phenobarbital) fuq it-tneħħija ta' retigabine.

Madankollu, dejta dwar l-istat fiss minn numru limitat ta' pazjenti fl-istudji iżgħar tal-fażi II indikaw li:

- phenytoin jista' jnaqqas l-esponiment sistemiku ta' retigabine b'35%
- carbamazepine jista' jnaqqas l-esponiment sistemiku ta' retigabine bi 33%

Interazzjoni ma' digoxin

Dejta minn studju *in vitro* wriet li l-metabolit N-acetyl ta' retigabine (NAMR) impedixxa t-trasport medjat mill-glikoproteina P ta' digoxin b'manjiera dipendenti mill-koncentrazzjoni.

Fuq il-bażi ta' studju mwettag f'voluntiera b'saħħithom, dozi terapewtiċi ta' retigabine (600-1,200 mg/kuljum) irriżultaw f'żieda minuri (8-18%) fl-AUC ta' digoxin wara doża orali wadanija ta' digoxin. Iż-żieda ma dehritx li kienet dipendenti fuq id-doża ta' retigabine u mhijiex meqjusa b'ħala klinikament relevanti. Ma kien hemm ebda bidla ta' valur fis- C_{max} ta' digoxin. Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament għad-doża ta' digoxin.

Interazzjoni mal-anestetici

Trobalt jista' jżid it-tul ta' żmien tal-anestesija indotta minn xi anestetici (per eżempju thiopental sodium; ara sezzjoni 5.1).

Interazzjoni mal-alkohol

L-ghoti fl-istess hin ta' ethanol (1.0 g/kg) u retigabine (200 mg) wassal għal żieda f'tiċpir tal-vista f'voluntiera b'saħħithom. Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mwissija dwar l-effetti fuq il-vista li jista' jkun hemm jekk jiehdu Trobalt mal-alkohol.

Kontraċettivi orali

Ma kien hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti ta' retigabine, b'dozi sa 750 mg kuljum, fuq il-farmakokinetika tal-komponenti tal-pillola kontraċettiva orali estrogen (ethinyl estradiol) jew progesterogen (norethindrone). Barra minn hekk, ma kien hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti tad-doża baxxa tal-pillola kontraċettiva orali kombinata fuq il-farmakokinetika ta' retigabine.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Riskju marbut b'mod ġenerali mal-prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija

Għandu jingħata parir ta' speċjalista lil nisa li jista' jkollhom it-tfal. Il-bżonn ta' kura bi prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija għandu jiġi rivedut meta mara tibda tippjana biex toħroġ tqila. Nisa li qed jiġu kkurati għall-epilessija, twaqqif f'daqqa tat-terapija bil-mediċini għal kontra l-epilessija għandu jiġi evitat minhabba li dan jista' jwassal għal aċċessjonijiet li jista' jkollhom konsegwenzi serji għall-mara u għat-tarbija fil-ġuf.

Ir-riskju ta' deformazzjonijiet kongenitali jiżdied b'fattur ta' 2 sa 3 fil-wild ta' ommijiet ikkurati bi prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija meta mqabbla mal-inċidenza mistennija ta' madwar 3% fil-popolazzjoni ġenerali. L-aktar difetti rrapportati b'mod frekwenti huma qasma fix-xoffa, deformazzjonijiet kardjovaskulari u difetti fit-tubu tan-nervituri. Terapija b'ħafna prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija hija assoċjata ma' riskju akbar ta' deformazzjonijiet kongenitali minn monoterapija u għalhekk monoterapija għandha tintuża kull meta dan ikun possibbli.

Riskju marbut ma' Trobalt

M'hemmx dejta xierqa dwar l-użu ta' retigabine f'nisa tqal. Studji fl-animali mhumix biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva minhabba li l-livelli tal-plażma miksuba f'dawn l-istudji kienu anqas minn dawk li jintlaħqu fil-bnedmin bid-dożi rrakkomandati (ara sezzjoni 5.3). Fi studju ta' żvilupp fil-firien li l-ommijiethom kienu kkurati b'retigabine waqt it-tqala, kien hemm dewmien fl-iżvilupp tar-rispons tal-hasda mas-smigh tal-ulied (ara sezzjoni 5.3). Is-sinifikat kliniku ta' din is-sejba mhuwiex magħruf.

L-użu ta' Trobalt mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jista' jkollhom it-tfal, li mhumix jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk retigabine jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Studji fl-animali u lew li kien hemm eliminazzjoni ta' retigabine u/jew il-metaboliti tiegħu fil-halib tas-sider. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara tkomplix/twaqqafx it-treddigh jew tkomplix/twaqqafx it-treatment bi Trobalt, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju ta' treatment għall-mara.

Fertilità

Ma kien hemm l-ebda effetti fuq il-fertilità marbuta mal-kura ta' retigabine fi studji fl-animali. Madankollu, il-livelli fil-plażma miksuba f'dawn l-istudji kienu anqas minn dawk li ntlahqu fil-bnedmin fid-dożi rrakkomandati (ara sezzjoni 5.3).

L-effett ta' retigabine fuq il-fertilità umana ma kienx stabbli.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magn

Reazzjonijiet avversi bħal ma huma sturdament, hedla tan-nghas, diplopja u vista mċajpra kienu rrapportati fi studji kliniċi kkontrollati, b'mod partikolari waqt li d-doża kienet qed tiżdied bil-mod il-mod (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi fil-bidu tal-kura u wara kull żieda żgħira fid-doża, u li huma jiġu mwissija biex ma jsuqux jew iħaddmu magni sakemm jaraw kif jaffettwhom Trobalt.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

F'dejta ta' sigurtà m'għadha minn tlett studji multiċentriċi, randomised, double-blind, u kkontrollati bi placebo, reazzjonijiet avversi kienu l-biċċa l-kbira ħfief sa moderati fil-qawwa tagħhom, u kienu rrapportati l-aktar komuni fl-ewwel 8 ġimgħat tal-kura. Deher li seta' kien hemm relazzjoni mad-doża għal sturdament, hedla tan-nghas, stat ta' konfużjoni, afasja, koordinazzjoni mhux normali, roġħda, disturb fil-bilanċ, indeboliment tal-memorja, disturb fil-mixi, vista mċajpra u stitikezza.

Reazzjonijiet avversi li kienu l-aktar irrappurtati bħala dawk li wasslu għat-twaqqif tal-kura kienu sturdament, hedla tan-nghas, gheja u stat ta' konfużjoni.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Il-konvenzjoni li ġejja ntuzat għall-klassifikazzjoni tar-reazzjonijiet avversi:

Komuni ħafna:	≥1/10
Komuni:	≥1/100 sa <1/10
Mhux komuni:	≥1/1,000 sa <1/100
Rari:	≥1/10,000 sa <1/1,000
Rari ħafna:	<1/10,000.

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzlin skont is-serjeta taghom b'dawk l-aktar serji mnizzlin l-ewwel.

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Żieda fil-piż Żieda fl-aptit	
Disturbi psikjatriċi		Stat ta' konfużjoni Disturbi psikotiċi Alluċinazzjonijiet Disorjentament Ansjetà	
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament Hedla tan-nghas	Amnesija Afasja Koordinazzjoni mhux normali Vertiġini Parestesija Tregħid Disturb fil-bilanċ Indeboliment tal-memorja Disfasja Disartrija Disturb fl-attenzjoni Disturb fl-mixi Miklōnus	Ipokinesija
Disturbi fil-ghajnejn	Wara diversi snin ta' kura ġie osservat tibtal fil-pigment (tibtal fil-kulur) tat-tessuti okulari, inkluż ir-retina. Xi whud minn dawn il rapporti kienu assoċjati ma' indeboliment fil-vista.	Diplopja Vista mċajpra Makulopatija Vitelliformi Akkwizita	
Disturbi gastro-intestinali		Nawsja Stitikezza Dispepsja Halq xott	Disfaġja
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Ġie osservat tibtal fil-kulur tad-dwiefer, tax-xufftejn u/jew tal-ġilda għal lewn blu-griz, ġeneralment f' dozi oghla u wara diversi snin ta' kura.		Raxx fil-ġilda Iperidrozi
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Disurja Diffikultà biex tibda	Żamma tal-awrina Nefrolitja

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni
		tghaddi l-awrina Ematurja Kromaturja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja	Astenja Telqa tal-ġisem minghajr sinjali ta' mard Edima periferali	

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi marbuta ma' disfunzjoni tat-tbattil tal-bużżeġa tal-awrina, li tikkonsisti f'żamma tal-awrina, kienu rrapportati f'5% tal-pazjenti kkurati b'retigabine f'sett ta' ġabra ta' dejta ta' sigurtà (ara sezzjoni 4.4). Il-biċċa l-kbira ta' każijiet sehhew fl-ewwel 8 ġimgħat tal-kura, u ma deherx li kien hemm relazzjoni mad-doża.

F'pazjenti kkurati b'retigabine fis-sett ta' ġabra ta' dejta, stat ta' konfużjoni kien irrappurtat f'9% tal-pazjenti, allucinazzjonijiet fi 2% tal-pazjenti u disturbi psikotiċi f'1% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4). Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi sehhew fl-ewwel 8 ġimgħat tal-kura, u deher li seta' kien hemm relazzjoni mad-doża għall-istat ta' konfużjoni biss.

Dejta dwar avvenimenti avversi minn individwi ta' provi kliniċi uriet rata ta' avveniment ta' telf tal-kulur tad-dwiefer, tax-xufftejn, tal-ġilda u/jew tal-mukoża għal kull sena pazjent ta' espożizzjoni ta' 3.6%. L-inċidenzi kumulattivi ta' avveniment fl-ewwel sena, fit-tieni sena, fit-tielet sena, fir-raba' sena u fil-hames sena ta' espożizzjoni huma madwar 1%, 1.8%, 4.4%, 10.2% u 16.7% rispettivament.

Madwar 30-40% tal-individwi ta' provi kliniċi li kienu qegħdin jigu kkurati b'retigabine u sarilhom eżami tal-ġilda kellhom telf tal-kulur tad-dwiefer, tax-xufftejn, tal-ġilda u/jew sejbiet tal-mukoża jew pigmentazzjoni okulari mhux retinali u bejn wiehied u iehor f'15-30% tal-individwi fil-provi kliniċi li kienu qed jigu ttrattati b'retigabine u li kellhom eżaminazzjoni oftalmoloġika, kellhom sejba ta' pigmentazzjoni retinali. Barren minhekk, ġew identifikati każijiet ta' makulopatija tip ta' vitelliforma akkwizita, kemm fi studji kliniċi kif ukoll bħala rapporti spontani.

Dejta minn pazjenti anzjani tindika li huma aktar probabbli li jesperjenzaw ċerti avvenimenti fis-sistema nervuża ċentrali, inklużi hedla tan-nghas, amnesija, koordinazzjoni mhux normali, vertigini, tregħid, disturb fil-bilanċ, indeboliment tal-memorja u disturb fil-mixi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jigu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Hemm esperjenza limitata b'doża eċċessiva ta' retigabine.

Doži eċċessiv b'retigabine ta' aktar minn 2,500 mg/jum kienu rrapportati waqt studji kliniċi. Flimkien mar-reazzjonijiet avversi li deheru b'doži terapewtiċi, sintomi ta' doża eċċessiva b'retigabine kienu jinkludu aġitazzjoni, mġieba aggressiva u irritabilità. Ma kinux irrappurtati konsegwenzi.

Fi studju f'voluntiera, aritmija tal-qalb (waqfien tal-qalb/asitole jew takikardija tal-ventrikulu) sehhew f'zewg indiviwi fi zmien 3 sigħat minn meta rċivew doża waħda ta' 900 mg retigabine. L-aritmiji marru lura waħedhom, u ż-żewġ voluntiera fiequ mingħajr konsegwenzi.

Gestjoni

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li l-pazjenti jingħata terapija xierqa ta' support kif indikat b'mod kliniku, inkluż monitoraġġ b'elettrokardjogramma (ECG). Immaniġġar ieħor għandu jsir kif irrakkomandat miċ-ċentru nazzjonali ta' avvalenamenti, meta dan ikun disponibbli.

L-emodjalizi ntweriet li tnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' retigabine u ta' NAMR fil-plażma b'madwar 50%.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: medicini għal kontra l-epilessija, medicini oħra għal kontra l-epilessija, Kodiċi ATC: N03AX21.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-kanali tal-potassium huma wiehed mill-kanali tal-joni irregolati b'vultaġġ li jinsabu fiċ-ċelluli newronali u huma fatturi determinanti importanti ta' attività newronali. Studji *in vitro* jindikaw li retigabine jaħdem primarjament billi jiftaħ il-kanali newronali tal-potassium (KCNQ2 [Kv7.2] u KCNQ3 [Kv7.3]). Dan jistabilizza l-potenzjal tal-membrana fl-istat ta' mistrieħ u jikkontrolla s-sotto punt ta' eċċitabilità elettrika fin-newroni, b'hekk jilga' kontra il-bidu ta' żbroff ta' potenzjal ta' azzjoni ta' forma epilettika. Mutazzjonijiet fil-kanali KCNQ huma l-bażi ta' diversi disturbi li jintirtu fil-bnedmin, inkluż l-epilessija (KCNQ2 u 3). Il-mod ta' kif jaħdem retigabine fuq il-kanali tal-potassium huwa ddokumentat tajjeb, madankollu mekkaniżmi oħra li bihom retigabine jista' jafferma effett kontra l-epilessija għad iridu jiġu ċċarati b'mod sħiħ.

F'medda ta' mudelli ta' aċċessjonijiet, retigabine żied il-punt ta' meta jkun hemm induzzjoni ta' aċċessjoni magħmula permezz ta' xokk elettriku massimu, pentylenetetrazol, picrotoxin u N-methyl-D-aspartate (NMDA). Retigabine wera wkoll karatteristiċi impeditorji f'hafna mudelli ta' tkebbis, per eżempju fl-istat ta' tkebbis sħiħ u f'xi każijiet waqt l-iżvilupp ta' tkebbis. Barra dan, retigabine kien effettiv fl-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet status epilepticus fl-annimali gerriema b'lezjonijiet epileptogeni indotti bil-cobalt, u impedixxa aċċessjonijiet tonic extensor fi ġrieden ġenetikament staxxettibbli. Ir-rilevanza ta' dawn il-mudelli għall-epilessija fil-bnedmin, madankollu, mhijiex magħrufa.

Effetti farmakodinamiċi

Fil-firien, retigabine żied il-hin tal-irqad indott permezz ta' thiopental sodium minn madwar 4 min għal 53 min, u l-hin ta' rqad indott minn propofol minn madwar 8 min għal 12-il minuta. Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-hin tal-irqad indott minn halothane jew methohexital sodium. Retigabine jista' jżid it-tul ta' zmien ta' anestezija indotta minn xi anestetiki (per eżempju thiopental sodium).

Effikaċja klinika ta' terapija miżjuda b'retigabine f'aċċessjonijiet b'bidu parzjali

Tliet studji b'hafna ċentri, randomised, double-blind, ikkontrollati bi placebo f'total ta' 1239 pazjent adult saru biex jistmaw l-effikaċja ta' retigabine bħala terapija miżjuda għal aċċessjonijiet b'bidu parzjali b'generalizzazzjoni sekondarja jew mingħajrha. Il-pazjenti kollha irreġistrati fl-istudju ried ikollhom aċċessjonijiet li ma kinux ikkontrollati tajjeb b'minn medicina waħda sa 3 prodotti medicinali mogħtija f'daqqa għal kontra l-epilessija, u 75% tal-pazjenti kienu qed jiehdu ≥2 prodotti

medicinali għal kontra l-epilessija f'daqqa. Fl-istudji kollha, il-pazjenti kellhom epilessija li kienet ilha fuqhom medja ta' 22 sena u linja bażi medjana bi frekwenza ta' aċċessjonijiet fuq medda ta' 8 sa 12 kull 28 jum. Il-pazjenti kienu randomised biex jiehdu placebo jew retigabine f'dożi ta' 600, 900 jew 1,200 mg/jum (ara Tabella 1). Waqt il-perijodu ta' 8 ġimgħat tal-linja bażi, il-pazjenti ried ikollhom ≥ 4 aċċessjonijiet b'bidu parzjali kull 28 jum. Il-pazjenti ma setax ma jkollhomx aċċessjonijiet għal ≥ 21 days. It-tul ta' żmien tal-fażi ta' manteniment kienet ta' bejn 8 u 12 il-ġimgħa.

L-iskopijiet primarji ta' effikaċja kienu:

- percentwal ta' bidla fil-frekwenza tal-aċċessjonijiet parzjali fuq 28 ġurnata mil-linja bażi għall-fażi double blind (bil-fażijiet ta' meta d-doża kienet qed tizzied bil-mod il-mod u l-fażi ta' manteniment flimkien) fit-tliet studji
- rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura (iddefinita bħala l-percentwal ta' pazjenti bi tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-frekwenza tat-total ta' aċċessjonijiet parzjali fuq 28 ġurnata) mil-linja bażi għall-fażi ta' manteniment (Studji 301 u 302 biss).

Retigabine kien effettiv f'kura mizjuda f'adulti b'aċċessjonijiet b'bidu parzjali fi tliet studji kliniċi (Tabella 1). Retigabine kien superjuri b'mod statistikament sinifikanti għal placebo b'id-doża ta' 600 mg/jum (studju wiehed), 900 mg/jum (żewġ studji) u 1,200 mg/jum (żewġ studji).

L-istudji ma kinux imfassla biex jevalwaw tahlitiet speċifiċi ta' prodotti medicinali għal kontra l-epilessija. Konsegwenza ta' dan, l-effikaċja u s-sigurtà ta' retigabine meta dan jittiehed flimkien ma' prodotti medicinali ohra għal kontra l-epilessija li ma kinux użati b'mod daqshekk komuni bħala terapija fl-isfond fl-istudji kliniċi, inkluż levetiracetam, ma nwerewx b'mod definittiv.

Tabella 1. Sommarju tal-percentwal ta' tiddiliet fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali u r-rata ta' rispons fuq 28 jum

Studju (n=popolazzjoni fil-fażi double-blind; n=popolazzjoni fil-fażi ta' manteniment)	Placebo	Retigabine		
		600 mg/jum	900 mg/jum	1,200 mg/jum
Studju 205 (n=396; n=303)				
% ta' tibdil fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali (medjan)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura (iskop sekondarju)	26%	28%	41%	41%*
Studju 301 (n=305; n=256)				
% ta' tibdil fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali (medjan)	-18%	~	~	-44%*
Rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura	23%	~	~	56%*
Studju 302 (n=538; n=471)				
% ta' tibdil fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali (medjan)	-16%	-28%*	-40%*	~
Rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura	19%	39%*	47%*	~

* Sinifikanti b'mod statistiku, $p \leq 0.05$

~ Id-doża ma ġietx studjata

F'estensjonijiet open-label tat-tliet studji kkontrollati bi placebo, persistenza fl-effikaċja nżammet fuq perijodu ta' evalwazzjoni ta' mill-inqas 12-il xahar (365 pazjent).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bi Trobalt f'pazjenti pedjatriċi mit-twelid sal-età ta' sentejn li għandhom is-Sindrome ta' Lennox Gastaut (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bi Trobalt f'pazjenti pedjatriċi mill-età ta' sentejn sa taħt it-18-il sena bis-Sindrome ta' Lennox Gastaut, u f'pazjenti pedjatriċi mit-twelid sal-età ta' 18-il sena b'aċċessjonijiet b'bidu parzjali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Kemm wara dożi orali singoli kif ukoll wara hafna dożi, retigabine jiġi assorbit malajr b'valuri t_{max} medjani ġeneralment bejn nofs siegħa u sagħtejn. Il-biodisponibbiltà orali assoluta ta' retigabine meta mqabbla ma' doża minn ġol-vina hija ta' madwar 60%.

L-ghoti ta' retigabine ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham ma wasslet għall-ebda tneħħija fil-grad globali ta' assorbiment ta' retigabine, iżda l-ikel naqqas il-varjabilità ta' bejn l-individwi fis- C_{max} (23%) meta mqabbel mal-istat ta' sawm (41%), u wassal għal zieda fis- C_{max} (38%). L-effetti tal-ikel fuq is- C_{max} taħt kundizzjonijiet kliniċi normali mhux mistenni li jkun klinikament rilevanti. Għalhekk Trobalt jista' jittiehed mal-ikel jew minghajru.

Distribuzzjoni

Madwar 80% ta' retigabine jintrabat mal-proteini tal-plażma fuq medda tal-koncentrazzjonijiet bejn 0.1 u 2 µg/ml. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' retigabine fl-istat fiss huwa bejn 2 u 3 l/kg wara għoti ta' doża minn ġol-vina.

Bijotransformazzjoni

Retigabine huwa mmetabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin. Porzjon sostanzjali tad-doża ta' retigabine tibdel fi glukuronidi-N inattivi. Retigabine huwa mmetabolizzat ukoll fil-metabolit N-acetyl (NAMR) li sussegwentement jiġi wkoll glukuronidat. NAMR għandu attività kontra l-epilessija, iżda huwa anqas potenti minn retigabine f'mudelli ta' aċċessjonijiet fl-annimali.

M'hemm l-ebda evidenza ta' metabolizmu epatiku ossidattiv ta' retigabine jew NAMR permezz tal-enzimi taċ-ċitokroma P450. Għalhekk l-ghoti flimkien ma' impedituri jew indutturi ta' enzimi taċ-ċitokroma P450 x'aktarx ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' retigabine jew NAMR.

Studji *in vitro* fil-bnedmin bl-użu ta' mikrosomi tal-fwied uman urew li retigabine ftit li xejn għandu hila jew li għandu l-ebda hila jimpedixxi l-isoenzimi prinċipali taċ-ċitokroma P450 (li jinkludu CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 u CYP3A4/5). Barra dan, retigabine u NAMR ma induċewx CYP1A2 jew CYP3A4/5 fl-epatoċiti primarji umani. Għalhekk retigabine x'aktarx ma jaffettwax il-farmakokinetika tas-sottostrati tal-isoenzimi prinċipali taċ-ċitokroma P450 permezz ta' mekkaniżmi impeditorji jew induttivi.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' retigabine ssehh permezz ta' tahlita ta' metabolizmu fil-fwied u tneħħija mill-kliwi. Total ta' madwar 84% tad-doża jiġi rkuprat mill-awrina, inkluż il-metabolit N-acetyl (18%), il-glukuronidi-N tas-sustanza attiva oriġinali u tal-metabolit N-acetyl (24%), jew is-sustanza oriġinali attiva (36%). 14% biss ta' retigabine jitneħħa mal-ippurgar. Retigabine għandu half-life fil-plażma ta' madwar 6 sa 10 sigħat. It-tneħħija totali ta' retigabine mill-plażma wara għoti ta' doża minn ġol-vina hija tipikament bejn 0.4 u 0.6 l/siegħa/kg.

Linearità

Il-farmakokinetika ta' retigabine hija essenzjalment lineari fuq il-medda ta' doża singola ta' bejn il-25 u s-600 mg f'voluntiera b'saħħithom u sa 1,200 mg kuljum f'pazjenti bl-epilessija, minghajr l-ebda akkumulazzjoni mhux mmistennija wara għoti ripetuti.

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Indeboliment tal-kliwi

Fi studju ta' doża singola, l-AUC ta' retigabine żdiedet b'madwar 30% f'voluntiera b'indeboliment hafif tal-kliwi (tneħħija tal-krejinina ta' bejn 50 u 80 ml/min) u b'madwar 100% f'voluntiera b'indeboliment minn modeart sa qawwi tal-kliwi (tneħħija tal-krejinina ta' <50 ml/min), meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom. Agġustament fid-doża ta' Trobalt huwa rrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment minn moderat sa qawwi tal-kliwi iżda ma huwa rrakkomandat l-ebda agġustament tad-doża ta' Trobalt f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

Fi studju b'doża singola f'voluntiera b'saħħithom u individwi b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju, l-AUC ta' retigabine żdiedet b'madwar 100% fl-individwi b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom.

F'tieni studju ta' doża singola, f'suġġetti b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju kienu qegħdin jirċievu emodjalizi kronika (n= 8), il-bidu tad-dijalizi f'madwar 4 sigħat wara doża singola ta' retigabine (100 mg) irriżulta fi tnaqqis medjan fil-konċentrazzjonijiet ta' retigabine fil-plażma ta' 52% mill-bidu sat-tmien tad-dijalizi. It-tnaqqis perċentwali fil-konċentrazzjoni fil-plażma matul dijaliżi varja minn 34% sa 60% għajr għal individwu wiehed li kellu tnaqqis ta' 17%.

Indeboliment tal-fwied

Fi studju b'doża singola, ma kien hemm l-ebda effetti sinifikanti b'mod kliniku fuq l-AUC ta' retigabine f'voluntiera f'saħħithom b'indeboliment hafif tal-fwied (punteġġ Child-Pugh 5 sa 6). L-AUC ta' retigabine żdiedet b'madwar 50% f'voluntiera b'indeboliment moderat tal-fwied (punteġġ Child-Pugh 7 sa 9) u b'madwar 100% f'voluntiera b'indeboliment qawwi tal-fwied (punteġġ Child-Pugh >9), meta mqabbel ma' voluntiera f'saħħithom. Agġustament fid-doża ta' Trobalt hija rrakkomandata f'pazjentib'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Piż tal-ġisem

F'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tneħħija ta' retigabine żdiedet ma' zieda fl-erja tas-superfċje tal-ġisem. Madankollu, din iż-żieda mhijex ikkunsidrata li għandha xi tifsira klinika, u minhabba li d-doża ta' retigabine tiżdied bil-mod il-mod skont ir-rispons individwali tal-pazjent u t-tollerabilità, agġustamenti fid-doża fuq bażi ta' piż tal-ġisem mhumiex meħtieġa.

Anzjani (età ta' 65 sena u aktar)

Fi studju b'doża singola, retigabine tneħħa aktar bil-mod minn voluntiera anzjani f'saħħithom (età minn 66 sa 82 sena) meta mqabbla ma' voluntiera adulti żgħar f'saħħithom, li wassal għal AUC oġhla (madwar 40 sa 50%) u half life terminali itwal (30%) (ara sezzjoni 4.2).

Sess

Ir-riżultati ta' studju ta' doża singola urew li f'voluntiera adulti żgħar f'saħħithom, is- C_{max} ta' retigabine kienet madwar 65% oġhla fin-nisa milli fl-irġiel, u f'voluntiera anzjani (età minn 66 sa 82 sena) is- C_{max} ta' retigabine kienet madwar 75% oġhla fin-nisa meta mqabbla mal-irġiel. Meta is- C_{max} kien agġustat għall-piż, il-valuri kienu madwar 30% oġhla f'nisa żgħar milli fl-irġiel u 40% oġhla f'nisa anzjani meta mqabbla mal-irġiel. Madankollu, ma deher li kien hemm l-ebda differenza minhabba s-sess tal-persuna fit-tneħħija agġustata għall-piż, u minhabba li d-doża ta' retigabine tiżdied bil-mod il-mod skont ir-rispons individwali tal-pazjent u t-tollerabilità, agġustamenti fid-doża fuq bażi ta' sess mhumiex meħtieġa.

Razza

Analizi post-hoc minn firxa ta' hafna studji f'voluntiera f'saħħithom uriet tnaqqis ta' 20% fit-tneħħija ta' retigabine f'voluntiera suwed f'saħħithom meta mqabbla ma' voluntiera Kawkasiċi f'saħħithom. Madankollu, dan l-effett mhuwiex ikkunsidrat sinifikanti b'mod kliniku, għalhekk ma' huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' Trobalt.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' retigabine fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena ma kinitx investigata.

Studju farmakokinetiku, tas-sigurtà u tat-tollerabbiltà open-label u b'doża multipla f'ħames individwi, ta' bejn 12-il sena sa inqas minn 18-il sena b'aċċessjonijiet b'fegġa parzjali ddetermina li l-farmakokinetika ta' retigabine fl-adolexxenti kienet konsistenti mal-farmakokinetika ta' retigabine fl-adulti. Madankollu, l-effikaċja u s-sigurtà ta' retigabine ma ġewx iddeterminati fl-adolexxenti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Doži massimi fi studji ta' effett tossiku minn doži ripetuti kienu limitati mill-effetti farmakoloġiċi eżagerati ta' retigabine (inkluz atassja, ipokinesja u tregħid). F'livelli fejn ma kien osservat l-ebda effett, l-esponiment tal-annimali f'dawn l-istudji kien generalment anqas minn dak li ntlaħaq fil-bnedmin fid-doži kliniċi rrakkomandati.

Nefha fil-bużżieqa tal-marrara dehret fi studji bil-klieb, iżda ma kien hemm l-ebda evidenza ta' kolestasi jew sinjali oħra ta' disfunzjoni tal-bużżieqa tal-marrara, u l-volum tal-ħruġ tal-bila ma kienx mibdul. In-nefha fil-bużżieqa tal-marrara fil-kelb wasslet għal tagħnis fokali tal-fwied. Ma deħru l-ebda sinjali kliniċi ta' disfunzjoni fil-bużżieqa tal-marrara.

Dejta mhux klinika, magħmula fuq studji ta' effett tossiku fuq il-ġeni jew riskju ta' kanċer, ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Tossikoloġija riproduttiva

Retigabine ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità jew il-kapaċità ġenerali riproduttiva.

Fil-firien, retigabine u/jew il-metaboli ti għadew minn ġol-plaċenta u wasslu għal-konċentrazzjonijiet fit-tessuti li kien u jixxiebhu fil-firien nisa u fil-feti.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' teratoġenicità wara għoti ta' retigabine lil annimali tqal waqt il-perijodu ta' organoġenesi. Fi studju ta' żvilupp fil-firien qabel u wara t-twelid, retigabine kien assoċjat ma' zieda fl-imwiet qabel it-twelid meta kien hemm għoti waqt it-tqala. Barra dan, kien hemm dewmien fl-iżvilupp tar-rispons tal-hasda mill-hsejjes. Dawn is-sejbiet deħru f'livelli ta' esponiment aktar baxxi minn dawk li nkisbu bid-doži kliniċi rrakkomandati u kienu msieħba ma' tossiċitajiet fl-omm (inkluz atassja, ipokinesja, tregħid u tnaqqis fiż-żieda tal-piż tal-ġisem). It-tossiċitajiet tal-omm interferixxew mal-għoti ta' doži oġġla fil-firien nisa u minħabba f'hekk mal-konkluzjonijiet tal-margni ta' sigurtà fir-rigward tat-terapija fil-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium
Hypromellose
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose.

Kisja tar-rita

Pilloli ta' 300 mg:

Polyvinyl alcohol

Titanium dioxide (E171)

Talc (E553b)

Indigo carmine aluminium lake (E132)

Iron oxide isfar (E172).

Lecithin (SOY)

Xanthan gum

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pilloli ta' 300 mg:

Folji opaki tal-PVC-PVDC-fojl tal-aluminju. Pakketti li fihom 84 pillola miksija b'rita; pakkett b'ħafna li fih 168 (2 x 84) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Marzu 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Jannar 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trobalt 400 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg ta' retigabine.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli vjola, oblungi, miksijin b'rita ta' 8.1 mm x 18 mm, immarkati b'“RTG 300” fuq naha waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trobalt huwa indikat biex jiżdied mal-kura ta' aċċessjonijiet ta' bidu parzjali bi jew mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja reżistenti għall-medicini f'pazienti 'l fuq minn 18-il sena bl-epilessija, fejn ingħatat prova li kombinazzjonijiet xierqa ma' prodotti mediċinali oħrajn huma inadegwati jew ma ġewx ittollerati.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Trobalt għandu jiżdied ftit ftit, skont ir-rispons individwali tal-pazjent, sabiex jintlaħaq l-aħjar bilanċ bejn l-effikaċja u t-tollerabbiltà.

L-ogħla doża totali ta' kuljum tal-bidu hija ta' 300 mg (100 mg tliet darbiet kuljum). Minn hemm 'il quddiem id-doża totali ta' kuljum tiżdied b'massimu ta' 150 mg kull ġimgħa, skont ir-rispons u t-tollerabbiltà individwali tal-pazjent. Doża ta' manteniment effettiva hija mistennija li tkun bejn 600 mg/jum u 1,200 mg/jum.

L-ogħla doża totali ta' manteniment hija 1,200 mg/kuljum. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dozi oghla minn 1,200 mg/jum ma ġewx ippruvati.

Jekk il-pazjenti jaqbuż doża waħda jew aktar, huwa rrakkomandat li huma jieħdu doża waħda malli jiftakru.

Wara li wiehed jiehu d-doża maqbuża, għandhom jithallew jghaddu mill-inqas 3 sigħat qabel tittiehed id-doża li jkun imiss imbagħad għandha terġa' tinbeda l-iskeda ta' teħid tad-dozi normali.

Meta jitwaqqaf Trobalt, id-doża għandha titnaqqas fuq perjodu ta' mill-inqas 3 ġimgħat (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani (età ta' 65 sena jew aktar)

Hemm biss dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' retigabine f'pazienti li għandhom 65 sena jew aktar. F'pazienti anzjani, huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża tal-bidu u d-doża ta' manteniment

ta' Trobalt. Id-doża totali ta' kuljum tal-bidu hija ta' 150 mg/jum, u waqt il-perjodu ta' titrazzjoni, id-doża totali ta' kuljum għandha tiżdied b'massimu ta' 150 mg kull ġimgħa, skont ir-rispons u t-tollerabbiltà tal-pazjent individwali. Doži oghla minn 900 mg/jum mhumiex rakkomandati (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Retigabine u l-metaboliti tiegħu jitneħħew l-aktar permezz ta' tneħħija mill-kliewi.

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ta' 50 sa 80 ml/min; ara sezzjoni 5.2).

Tnaqqis ta' 50% fid-doži tal-bidu u d-doża ta' manteniment ta' Trobalt huwa rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina <50 ml/min; ara sezzjoni 5.2). Id-doża totali ta' kuljum tal-bidu hija 150 mg, u huwa rakkomandat li fil-perjodu ta' zieda bil-mod il-mod fid-doża, id-doża totali ta' kuljum tiżdied b'50 mg kull ġimgħa, sal-ogħla doża totali ta' 600 mg/jum.

Indeboliment epatiku

Ma huwa meħtieġ l-ebda tnaqqis fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (punteġġ Child-Pugh minn 5 sa 6; ara sezzjoni 5.2).

Tnaqqis ta' 50% fid-doži tal-bidu u d-doża ta' manteniment ta' Trobalt huwa rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied (punteġġ Child-Pugh ≥7; ara sezzjoni 5.2). Id-doża totali ta' kuljum tal-bidu hija 150 mg, u huwa rakkomandat li fil-perjodu ta' zieda bil-mod il-mod fid-doża, id-doża totali ta' kuljum tiżdied b'50 mg kull ġimgħa, sal-ogħla doża totali ta' 600 mg/jum.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u effikaċja ta' retigabine fi tfal taht it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 5.2). Id-dejta farmakokinetika attwalment disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Trobalt huwa għal użu orali, il-pilloli għandhom jittiehdu mill-ħalq tliet darbiet kuljum. Huwa jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ, u m'għandhomx jintraghdu, jitfarrku jew jinqasmu.

Trobalt jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi fl-għajnejn

Tibdil fil-pigment (tibdil fil-kulur) tat-tessuti okulari, inkluż ir-retina ġie rrapportat fi studji kliniċi fit-tul b'retigabine, xi kultant iżda mhux dejjem flimkien ma' tibdil fil-pigment tal-ġilda, tax-xufftejn jew tad-dwiefer (ara l-paragrafu hawn taht u sezzjoni 4.8). Ir-riversibilità tal-pigmentazzjoni retinali wara t-twaqqif ta' retigabine ġiet irrapportata f'xi individwi.

Barraminhekk, ġiet identifikata wkoll forma distinta ta' anormalità makulari b'karatteristiċi ta' makulopatija vitelliformi (ara sezzjoni 4.8), f'hafna każijiet iddijanostikata b'immaġni ta' tomografija ta' koerenza ottika (OCT - optical coherence tomography). Ir-rata tal-progressjoni tal-makulopatija vitelliformi u l-impatt tagħha fuq il-funzjoni retinali u makulari u l-viżta mhijiex ċara. Abnormalitajiet fil-viżta (kostrizzjoni tal-kamp, telf tas-sensittività ċentrali, u akutezza viżiva mnaqqsa) ġew irrapportati.

Il-pazjenti kollha għandhom isirulhom eżamijiet oftalmoloġiċi komprensivi fil-linja bażi u tal-inqas kull sitt xhur, li għandhom jinkludu akutezza viżiva, eżami tal-kornea fotografija fundoskopika dilatata, u immagnijiet OCT makulari. Jekk jinstab tibdil fil-pigment tar-retina, makulopatija vitelliformi jew fil-vista, il-kura bi Trobalt għandha titkompla biss wara ri-valwazzjoni tal-bilanċ tal-benefiċċji u riskji. Jekk jitkompla, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat aktar mill-qrib.

Disturbi fil-ġilda

Tibdil fil-pigment (tibdil fil-kulur) tal-ġilda, tax-xufftejn jew tad-dwiefer ġie rrapportat fi studji kliniċi fit-tul b'retigabine, xi kultant iżda mhux dejjem flimkien ma' tibdil fil-pigment tat-tessuti okulari (ara l-paragrafu hawn fuq u sezzjoni 4.8). F'pazjenti li jiżviluppaw dawn il-bidliet, it-twaqqif ta' retigabine għandu jiġi kkunsidrat wara bilanċ bir-reqqa tal-benefiċċji u r-riskji.

Żamma tal-awrina

Żamma tal-awrina, uġiġh meta tghaddi l-awrina u diffikultà biex tibda tghaddi l-awrina kienu rrapportati fi studji kliniċi kkontrollati b'retigabine, ġeneralment fi żmien l-ewwel 8 ġimgħat ta' kura (ara sezzjoni 4.8). Trobalt għandu jittuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom riskju ta' żamma tal-awrina, u huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' dawn l-effetti li jista' jkun hemm.

Intervall QT

Studju ta' konduzzjoni tal-qalb f'individwi b'saħħithom wera li d-doża ta' retigabine miżjuda bil-mod il-mod għal 1,200mg/jum ipproduċiet effett ta' titwil tal-QT. Żieda medja fl-Intervall QT Ikkoreġut Individwalment (QTcI) sa 6.7 ms (upper bound ta' 95% one-sided CI 12.6 ms) kienet osservata fi żmien 3 sigħat minn meta nġhatat id-doża. Għandu jkun hemm kawtela meta Trobalt jiġi ordnat flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall QT u f'pazjenti magħrufa li għandhom intervall QT mtawwal, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, ipertrofija ventrikulari, ipokalimja, jew ipomagnesimja, u f'pazjenti li għadhom kemm bdew il-kura u għandhom 65 sena jew aktar.

F' dawn il-pazjenti huwa rrakkomandat li ssir elettrokardjogramma (ECG) qabel ma tinbeda l-kura bi Trobalt u f'dawk b'intervall QT ikkoreġut ta' >440ms fil-linja bażi, l-ECG għandha ssir meta tintlaħaq id-doża ta' manteniment.

Disturbi psikjatriċi

Stat ta' konfużjoni, disturbi psikjatriċi, u alluċinazzjonijiet kienu rrappurtati fi studji kliniċi kkontrollati b'retigabine (ara sezzjoni 4.8). Dawn l-effetti ġeneralment sehhew fi żmien l-ewwel 8 ġimghat ta' kura, u b'mod frekwenti wasslu għal-twaqqif ta' kura fil-pazjenti milquta. Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' dawn l-effetti li jista' jkun hemm.

Riskju ta' suwiċidju

Ħsieb u mġieba ta' suwiċidju ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'sustanzi għal kontra l-epilessija f'diversi indikazzjonijiet. Meta-analiżi ta' provi randomised ikkontrollati bi placebo ta' prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija ukoll urew żieda żgħira fir-riskju ta' ħsieb u mġieba ta' suwiċidju. Il-mekkaniżmu ta' dan ir-riskju mhuwiex magħruf u d-dejta disponibbli ma teskludix il-possibbiltà ta' żieda fir-riskju għal retigabine.

Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' ħsieb u mġieba ta' suwiċidju u kura xierqa għandha tiġi kkunsidrata. Pazjenti (u daww li jiehdu ħsiebhom) għandhom jiġu mwissija biex jiehdu parir mediku jekk ifiġġu sinjali ta' ħsieb jew mġieba ta' suwiċidju.

Anzjani (età ta' 65 sena jew aktar)

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' każijiet tas-sistema nervuża ċentrali, zamma tal-awrina u fibrillazzjoni tal-atriju. Trobalt għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni u huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża tal-bidu u d-doża ta' manteniment (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Aċċessjonijiet mat-twaqqif

Trobalt għandu jitwaqqaf bil-mod il-mod biex titnaqqas il-possibbiltà ta' aċċessjonijiet li jergħu jiġu minhabba t-twaqqif tal-kura. Huwa rrakkomandat li d-doża ta' Trobalt titnaqqas fuq perijodu ta' mill-inqas 3 ġimghat, sakemm tħassib dwar sigurtà ma jkunx jehtieg twaqqif immedjat (ara sezzjoni 4.2).

Testijiet tal-laboratorju

Retigabine wera li jinterferixxi ma' l-issaggi kliniċi tal-laboratorju kemm tal-bilirubin fis-serum kif ukoll fl-awrina, li jista' jwassal għal riżultati ta' livelli għoljin li mhumiex minnhom.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Studji dwar interazzjoni saru biss fl-adulti.

Prodotti mediċinali ohrajn għal kontra l-epilessija

Dejta *in vitro* tindika possibbiltà żgħira ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohrajn għal kontra l-epilessija (ara sezzjoni 5.2). Il-possibbiltà ta' interazzjonijiet tal-mediċina kienet għalhekk evalwata fuq bażi ta' analiżi miġbura minn firxa ta' studji kliniċi u filwaqt li mhijiex ikkunsidrata bħala robusta taqs studji ta' interazzjoni klinika li jistgħu jiġu interpretati waħedhom, ir-riżultati jsostnu d-dejta *in vitro*.

Fuq bażi ta' din il-ġabra ta' dejta, retigabine ma kkawżax effetti kliniċi sinifikanti fuq l-aktar konċentrazzjonijiet baxxi fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija li ġejjin:

- carbamazepine, clobazam, clonazepam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, topiramate, valproate, zonisamide.

Barra minn hekk, fuq bażi ta' ġabra ta' dejta, ma kien hemm l-ebda effetti kliniċi sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' retigabine minn dawn il-prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija li ġejjin:

- lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramate, valproate.

Din l-analizi wriet ukoll li ma kien hemm l-ebda effett kliniku sinifikanti tal-indutturi (phenytoin, carbamazepine u phenobarbital) fuq it-tneħħija ta' retigabine.

Madankollu, dejta dwar l-istat fiss minn numru limitat ta' pazjenti fl-istudji iżgħar tal-fażi II indikaw li:

- phenytoin jista' jnaqqas l-esponiment sistemiku ta' retigabine b'35%
- carbamazepine jista' jnaqqas l-esponiment sistemiku ta' retigabine bi 33%

Interazzjoni ma' digoxin

Dejta minn studju *in vitro* wriet li l-metabolit N-acetyl ta' retigabine (NAMR) impedixxa t-trasport medjat mill-glikoproteina P ta' digoxin b'manjiera dipendenti mill-koncentrazzjoni.

Fuq il-bażi ta' studju mwettag f'voluntiera b'saħħithom, dozi terapewtiċi ta' retigabine (600-1,200 mg/kuljum) irriżultaw f'żieda minuri (8-18%) fl-AUC ta' digoxin wara doża orali waħdanija ta' digoxin. Iż-żieda ma dehritx li kienet dipendenti fuq id-doża ta' retigabine u mhijiex meqjusa bħala klinikament relevanti. Ma kien hemm ebda bidla ta' valur fis- C_{max} ta' digoxin. Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament għad-doża ta' digoxin.

Interazzjoni mal-anestetiċi

Trobalt jista' jżid it-tul ta' żmien tal-anestesija indotta minn xi anestetiċi (per eżempju thiopental sodium; ara sezzjoni 5.1).

Interazzjoni mal-alkoħol

L-ghoti fl-istess hin ta' ethanol (1.0 g/kg) u retigabine (200 mg) wassal għal żieda f'tiċpir tal-vista f'voluntiera b'saħħithom. Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mwissija dwar l-effetti fuq il-vista li jista' jkun hemm jekk jiehdu Trobalt mal-alkoħol.

Kontraċettivi orali

Ma kien hemm l-ebda effett kliniku sinifikanti ta' retigabine, b'dozi sa 750 mg kuljum, fuq il-farmakokinetika tal-komponenti tal-pillola kontraċettiva orali estrogen (ethinyl estradiol) jew progestogen (norethindrone). Barra minn hekk, ma kien hemm l-ebda effett kliniku sinifikanti tad-doża baxxa tal-pillola kontraċettiva orali kombinata fuq il-farmakokinetika ta' retigabine.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Riskju marbut b'mod ġenerali mal-prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija

Għandu jingħata parir ta' speċjalista lil nisa li jista' jkollhom it-tfal. Il-bżonn ta' kura bi prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija għandu jiġi rivedut meta mara tibda tippjana biex toħroġ tqila. F'nisa li qed jiġu kkurati għall-epilessija, twaqqif f'daqqa tat-terapija bil-mediċini għal kontra l-epilessija għandu jiġi evitat minhabba li dan jista' jwassal għal aċċessjonijiet li jista' jkollhom konsegwenzi serji għall-mara u għat-tarbija fil-ġuf.

Ir-riskju ta' deformazzjonijiet kongenitali jżidied b'fattur ta' 2 sa 3 fil-wild ta' ommijiet ikkurati bi prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija meta mqabbla mal-inċidenza mistennija ta' madwar 3% fil-popolazzjoni ġenerali. L-aktar difetti rappurtati b'mod frekwenti huma qasma fix-xoffa, deformazzjonijiet kardjovaskulari u difetti fit-tubu tan-nervituri. Terapija b'ħafna prodotti mediċinali għal kontra l-epilessija hija assoċjata ma' riskju akbar ta' deformazzjonijiet kongenitali minn monoterapija u għalhekk monoterapija għandha tintuża kull meta dan ikun possibbli.

Riskju marbut ma' Trobalt

M'hemmx dejta xierqa dwar l-użu ta' retigabine f'nisa tqal. Studji fl-annimali mhumie x biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva minhabba li l-livelli tal-plażma miksuba f'dawn l-istudji kienu anqas minn dawk li jintlaħqu fil-bnedmin bid-dożi rrakkomandati (ara sezzjoni 5.3). Fi studju ta' żvilupp fil-firien li l-ommijiethom kienu kkurati b'retigabine waqt it-tqala, kien hemm dewmien fl-iżvilupp tar-rispons tal-hasda mas-smigh tal-ulied (ara sezzjoni 5.3). Is-sinifikat kliniku ta' din is-sejba mhuwiex magħruf.

L-użu ta' Trobalt mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jista' jkollhom it-tfal, li mhumie x jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk retigabine jiġi eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Studji fl-annimali diew li kien hemm eliminazzjoni ta' retigabine u/jew il-metaboliti tiegħu fil-halib tas-sider. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara tkomplix/twaqqafx it-treddigh jew tkomplix/twaqqafx it-trattament bi Trobalt, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Ma kien hemm l-ebda effetti fuq il-fertilità marbuta mal-kura ta' retigabine fi studji fl-annimali. Madankollu, il-livelli fil-plażma miksuba f'dawn l-istudji kienu anqas minn dawk li ntlahqu fil-bnedmin fid-dożi rrakkomandati (ara sezzjoni 5.3).

L-effett ta' retigabine fuq il-fertilità umana ma kienx stabbilit.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Reazzjonijiet avversi bħal ma huma sturdament, hedla tan-nghas, diplopja u vista mċajpra kienu rrapportati fi studji kliniċi kkontrollati, b'mod partikolari waqt li d-doża kienet qed tiżdied bil-mod il-mod (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi fil-bidu tal-kura u wara kull żieda żghira fid-doża, u li huma jiġu mwissija biex ma jsuqux jew ihaddmu magni sakemm jidaw kif jaffettwhom Trobalt.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

F'dejta ta' sigurtà misbura minn tlett studji multicentriċi, randomised, double-blind, u kkontrollati bi placebo, reazzjonijiet avversi kienu l-biċċa l-kbira hfiel sa moderati fil-qawwa tagħhom, u kienu rrapportati l-aktar komuni fl-ewwel 8 ġimghat tal-kura. Deher li seta' kien hemm relazzjoni mad-doża għal sturdament, hedla tan-nghas, stat ta' konfużjoni, afasja, koordinazzjoni mhux normali, rogħda, disturb fil-blaċċ, indeboliment tal-memorja, disturb fil-mixi, vista mċajpra u stitikezza.

Reazzjonijiet avversi li kienu l-aktar irrappurtati bħala dawk li wasslu għat-twaqqif tal-kura kienu sturdament, hedla tan-nghas, gheja u stat ta' konfużjoni.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Il-konvenzjoni li ġejja ntuzat għall-klassifikazzjoni tar-reazzjonijiet avversi:

Komuni ħafna:	$\geq 1/10$
Komuni:	$\geq 1/100$ sa $< 1/10$
Mhux komuni:	$\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$
Rari:	$\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$
Rari ħafna:	$< 1/10,000$

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzlin skont is-serjeta taghom b'dawk l-aktar serji mnizzlin l-ewwel.

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Żieda fil-piż Żieda fl-aptit	
Disturbi psikjatriċi		Stat ta' konfużjoni Disturbi psikotiċi Alluċinazzjonijiet Disorjentament Ansjetà	
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament Hedla tan-nghas	Amnesija Afasja Koordinazzjoni mhux normali Vertiġini Parestesija Tregħid Disturb fil-bilanċ Indeboliment tal-memorja Disfasja Disartrija Disturb fl-attenzjoni Disturb fl-mixi Mijoklonus	Ipokinesija
Disturbi fil-ghajnejn	Wara diversi snin ta' kura gie osservat tibdil fil-pigment (tibdil fil-kulur) tat-tessuti okulari, inkluż ir-retina. Xi wħud minn dawn il rapporti kienu assoċjati ma' indeboliment fil-vista.	Diplopja Vista mċajpra Makulopatija Vitelliformi Akkwizita	
Disturbi gastro-intestinali		Nawsja Stitikezza Dispepsja Halq xott	Disfaġja
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Gie osservat tibdil fil-kulur tad-dwiefer, tax-xufftejn u/jew tal-ġilda għal lewn blu-griz, generalment f' doži oghla u wara diversi snin ta' kura.		Raxx fil-ġilda Iperidroži
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Disurja Diffikultà biex tibda	Żamma tal-awrina Nefrolitjasi

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni
		tghaddi l-awrina Ematurja Kromaturja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja	Astenja Telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard Edima periferali	

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi marbuta ma' disfunzjoni tat-tbattil tal-bużżieqa tal-awrina, li tinkludi zamma tal-awrina, kienu rrappurtati f'5% tal-pazjenti kkurati b'retigabine f'sett ta' ġabra ta' deġta ta' sigurtà (ara sezzjoni 4.4). Il-biċċa l-kbira ta' każijiet sehhew fl-ewwel 8 ġimgħat tal-kura, u ma deherx li kien hemm relazzjoni mad-doża.

F'pazjenti kkurati b'retigabine fis-sett ta' ġabra ta' deġta, stat ta' konfużjoni kien irrappurtat f'9% tal-pazjenti, allucinazzjonijiet fi 2% tal-pazjenti u disturbi psikotiċi f'1% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4). Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi sehhew fl-ewwel 8 ġimgħat tal-kura, u deher li seta' kien hemm relazzjoni mad-doża għall-istat ta' konfużjoni biss.

Deġta dwar avvenimenti avversi minn individwi ta' provi kliniċi uriet rata ta' avveniment ta' telf tal-kulur tad-dwiefer, tax-xufftejn, tal-ġilda u/jew tal-mukoża f'1% tal-kull sena pazjent ta' espożizzjoni ta' 3.6%. L-inċidenzi kumulattivi ta' avveniment fl-ewwel sena, fit-tieni sena, fit-tielet sena, fir-raba' sena u fil-hames sena ta' espożizzjoni huma madwar 1%, 1.8%, 4.4%, 10.2% u 16.7% rispettivament.

Madwar 30-40% tal-individwi ta' provi kliniċi li kienu qegħdin jiġu kkurati b'retigabine u sarilhom eżami tal-ġilda kellhom telf tal-kulur tad-dwiefer, tax-xufftejn, tal-ġilda u/jew sejbiet tal-mukoża jew pigmentazzjoni okulari mhux retinali, u bejn wiehied u iehor f'15-30% tal-individwi fil-provi kliniċi li kienu qed jiġu ttrattati b'retigabine u li kellhom eżaminazzjoni oftalmologika, kellhom sejba ta' pigmentazzjoni retinali. Barraminmerk, ġew identifikati każijiet ta' makulopatija tip ta' vitelliforma akkwizita, kemm fi studji kliniċi kif ukoll bħala rapporti spontani.

Deġta minn pazjenti anzjan indika li huma aktar probabbli li jesperjenzaw ċerti avvenimenti fis-sistema nervuża ċentrali, inklużi hedla tan-nghas, amnesija, koordinazzjoni mhux normali, vertigini, tregħid, disturb fil-bilanċ, indeboliment tal-memorja u disturb fil-mixi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Hemm esperjenza limitata b'doża eċċessiva ta' retigabine.

Doži eċċessiv b'retigabine ta' aktar minn 2,500 mg/jum kienu rrappurtati waqt studji kliniċi. Flimkien mar-reazzjonijiet avversi li deheru b'doži terapewtiċi, sintomi ta' doża eċċessiva b'retigabine kienu jinkludu aġitazzjoni, mġieba aggressiva u irritabilità. Ma kinux irrappurtati konsegwenzi.

Fi studju f'voluntiera, aritmija tal-qalb (waqfien tal-qalb/asitole jew takikardija tal-ventrikulu) sehhew f'zewg indiviwi fi zmien 3 sigħat minn meta rċivew doża waħda ta' 900 mg retigabine. L-aritmiji marru lura waħedhom, u ż-żewġ voluntiera fiequ mingħajr konsegwenzi.

Gestjoni

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li l-pazjenti jingħata terapija xierqa ta' support kif indikat b'mod kliniku, inkluż monitoraġġ b'elettrokardjogramma (ECG). Immaniġġar ieħor għandu jsir kif irrakkomandat miċ-ċentru nazzjonali ta' avvalenamenti, meta dan ikun disponibbli.

L-emodjalizi ntweriet li tnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' retigabine u ta' NAMR fil-plażma b'madwar 50%.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: medicini għal kontra l-epilessija, medicini oħra għal kontra l-epilessija, Kodiċi ATC: N03AX21.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-kanali tal-potassium huma wieħed mill-kanali tal-joni irregolari b'vultaġġ li jinsabu fiċ-ċelluli newronali u huma fatturi determinanti importanti ta' attività newronali. Studji *in vitro* jindikaw li retigabine jaħdem primarjament billi jiftaħ il-kanali newronali tal-potassium (KCNQ2 [Kv7.2] u KCNQ3 [Kv7.3]). Dan jistabilizza l-potenzjal tal-membrana fl-istat ta' mistrieħ u jikkontrolla s-sotto-punt ta' eċċitabilità elettrika fin-newroni, b'hekk jilqa' kontra il-bidu ta' żbroff ta' potenzjal ta' azzjoni ta' forma epilettika. Mutazzjonijiet fil-kanali KCNQ huma l-bażi ta' diversi disturbi li jintirtu fil-bnedmin, inkluż l-epilessija (KCNQ2 u 3). Il-mod ta' kif jaħdem retigabine fuq il-kanali tal-potassium huwa ddokumentat tajjeb, madankollu mekkaniżmi oħra li bihom retigabine jista' jafferma effett kontra l-epilessija għad iridu jiġu ċċarati b'mod sħiħ.

F'medda ta' mudelli ta' aċċessjonijiet, retigabine żied il-punt ta' meta jkun hemm induzzjoni ta' aċċessjoni magħmula permezz ta' xokk elettriku massimu, pentylenetetrazol, picrotoxin u N-methyl-D-aspartate (NMDA). Retigabine wera wkoll karatteristiċi impeditorji f'hafna mudelli ta' tkebbis, per eżempju fl-istat ta' tkebbis sħiħ u f'xi każijiet waqt l-iżvilupp ta' tkebbis. Barra dan, retigabine kien effettiv fl-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet status epilepticus fl-annimali gerriema b'lezjonijiet epileptogeniċi indotti bil-cobalt, u impedixxa aċċessjonijiet tonic extensor fi ġrieden ġenetikament staxxettibbli. Ir-rilevanza ta' dawn il-mudelli għall-epilessija fil-bnedmin, madankollu, mhijiex magħrufa.

Effetti farmakodinamiċi

Fil-firien, retigabine żied il-hin tal-irqad indott permezz ta' thiopental sodium minn madwar 4 min għal 53 min, u l-hin ta' irqad indott minn propofol minn madwar 8 min għal 12-il minuta. Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-hin tal-irqad indott minn halothane jew methohexital sodium. Retigabine jista' jżid it-tul ta' zmien ta' anestezija indotta minn xi anestetiki (per eżempju thiopental sodium).

Effikaċja klinika ta' terapija miżjuda b'retigabine f'aċċessjonijiet b'bidu parzjali

Tliet studji b'hafna ċentri, randomised, double-blind, ikkontrollati bi placebo f'total ta' 1239 pazjent adult saru biex jistmaw l-effikaċja ta' retigabine bħala terapija miżjuda għal aċċessjonijiet b'bidu parzjali b'generalizzazzjoni sekondarja jew mingħajrha. Il-pazjenti kollha irreġistrati fl-istudju ried ikollhom aċċessjonijiet li ma kinux ikkontrollati tajjeb b'minn medicina waħda sa 3 prodotti medicinali mogħtija f'daqqa għal kontra l-epilessija, u 75% tal-pazjenti kienu qed jiehdu ≥2 prodotti

medicinali għal kontra l-epilessija f'daqqa. Fl-istudji kollha, il-pazjenti kellhom epilessija li kienet ilha fuqhom medja ta' 22 sena u linja bażi medjana bi frekwenza ta' aċċessjonijiet fuq medda ta' 8 sa 12 kull 28 jum. Il-pazjenti kienu randomised biex jiehdu placebo jew retigabine f'dożi ta' 600, 900 jew 1,200 mg/jum (ara Tabella 1). Waqt il-perijodu ta' 8 ġimgħat tal-linja bażi, il-pazjenti ried ikollhom ≥ 4 aċċessjonijiet b'bidu parzjali kull 28 jum. Il-pazjenti ma setax ma jkollhomx aċċessjonijiet għal ≥ 21 days. It-tul ta' żmien tal-fażi ta' manteniment kienet ta' bejn 8 u 12 il-ġimgħa.

L-iskopijiet primarji ta' effikaċja kienu:

- percentwal ta' bidla fil-frekwenza tal-aċċessjonijiet parzjali fuq 28 ġurnata mil-linja bażi għall-fażi double blind (bil-fażijiet ta' meta d-doża kienet qed tizzied bil-mod il-mod u l-fażi ta' manteniment flimkien) fit-tliet studji
- rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura (iddefinita bħala l-percentwal ta' pazjenti bi tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-frekwenza tat-total ta' aċċessjonijiet parzjali fuq 28 ġurnata) mil-linja bażi għall-fażi ta' manteniment (Studji 301 u 302 biss).

Retigabine kien effettiv f'kura mizjuda f'adulti b'aċċessjonijiet b'bidu parzjali fi tliet studji kliniċi (Tabella 1). Retigabine kien superjuri b'mod statistikament sinifikanti għal placebo b'id-doża ta' 600 mg/jum (studju wiehed), 900 mg/jum (żewġ studji) u 1,200 mg/jum (żewġ studji).

L-istudji ma kinux imfassla biex jevalwaw tahlitiet speċifiċi ta' prodotti medicinali għal kontra l-epilessija. Konsegwenza ta' dan, l-effikaċja u s-sigurtà ta' retigabine meta dan jittiehed flimkien ma' prodotti medicinali ohra għal kontra l-epilessija li ma kinux użati b'mod daqshekk komuni bħala terapija fl-isfond fl-istudji kliniċi, inkluż levetiracetam, ma nwerewx b'mod definittiv.

Tabella 1. Sommarju tal-percentwal ta' tibdiliet fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali u r-rata ta' rispons fuq 28 jum

Studju (n=popolazzjoni fil-fażi double-blind; n=popolazzjoni fil-fażi ta' manteniment)	Placebo	Retigabine		
		600 mg/jum	900 mg/jum	1,200 mg/jum
Studju 205 (n=396; n=303)				
% ta' tibdil fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali (medjan)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura (iskop sekondarju)	26%	28%	41%	41%*
Studju 301 (n=305; n=256)				
% ta' tibdil fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali (medjan)	-18%	~	~	-44%*
Rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura	23%	~	~	56%*
Studju 302 (n=538; n=471)				
% ta' tibdil fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet parzjali (medjan)	-16%	-28%*	-40%*	~
Rata ta' dawk li jwieġbu għall-kura	19%	39%*	47%*	~

* Sinifikanti b'mod statistiku, $p \leq 0.05$

~ Id-doża ma ġietx studjata

F'estensjonijiet open-label tat-tliet studji kkontrollati bi placebo, persistenza fl-effikaċja nżammet fuq perijodu ta' evalwazzjoni ta' mill-inqas 12-il xahar (365 pazjent).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bi Trobalt f'pazienti pedjatriċi mit-twelid sal-età ta' sentejn li għandhom is-Sindrome ta' Lennox Gastaut (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bi Trobalt f'pazienti pedjatriċi mill-età ta' sentejn sa taħt it-18-il sena bis-Sindrome ta' Lennox Gastaut, u f'pazienti pedjatriċi mit-twelid sal-età ta' 18-il sena b'aċċessjonijiet b'bidu parzjali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Kemm wara dożi orali singoli kif ukoll wara hafna dożi, retigabine jiġi assorbit malajr b'valuri t_{max} medjani ġeneralment bejn nofs siegħa u sagħtejn. Il-biodisponibbiltà orali assoluta ta' retigabine meta mqabbla ma' doża minn ġol-vina hija ta' madwar 60%.

L-ghoti ta' retigabine ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham ma wasslet għall-ebda tneħħija fil-grad globali ta' assorbiment ta' retigabine, iżda l-ikel naqqas il-varjabilità ta' bejn l-individwi fis- C_{max} (23%) meta mqabbel mal-istat ta' sawm (41%), u wassal għal zieda fis- C_{max} (38%). L-effetti tal-ikel fuq is- C_{max} taħt kundizzjonijiet kliniċi normali mhux mistenni li jkun klinikament rilevanti. Għalhekk Trobalt jista' jittiehed mal-ikel jew minghajru.

Distribuzzjoni

Madwar 80% ta' retigabine jintrabat mal-proteini tal-plażma fuq medda tal-koncentrazzjonijiet bejn 0.1 u 2 µg/ml. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' retigabine fl-istat fiss huwa bejn 2 u 3 l/kg wara għoti ta' doża minn ġol-vina.

Bijotransformazzjoni

Retigabine huwa mmetabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin. Porzjon sostanzjali tad-doża ta' retigabine tibdel fi glukuronidi-N inattivi. Retigabine huwa mmetabolizzat ukoll fil-metabolit N-acetyl (NAMR) li sussegwentement jiġi wkoll glukuronidat. NAMR għandu attività kontra l-epilessija, iżda huwa anqas potenti minn retigabine f'mudelli ta' aċċessjonijiet fl-annimali.

M'hemm l-ebda evidenza ta' metabolizmu epatiku ossidattiv ta' retigabine jew NAMR permezz tal-enzimi taċ-ċitokroma P450. Għalhekk l-ghoti flimkien ma' impedituri jew indutturi ta' enzimi taċ-ċitokroma P450 x'aktarx ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' retigabine jew NAMR.

Studji *in vitro* fil-bnedmin bl-użu ta' mikrosomi tal-fwied uman urew li retigabine f'it li xejn għandu hila jew li għandu l-ebda hila jimpedixxi l-isoenzimi prinċipali taċ-ċitokroma P450 (li jinkludu CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 u CYP3A4/5). Barra dan, retigabine u NAMR ma induċewx CYP1A2 jew CYP3A4/5 fl-epatoċiti primarji umani. Għalhekk retigabine x'aktarx ma jaffettwax il-farmakokinetika tas-sottostrati tal-isoenzimi prinċipali taċ-ċitokroma P450 permezz ta' mekkaniżmi impeditorji jew induttivi.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' retigabine ssehh permezz ta' tahlita ta' metabolizmu fil-fwied u tneħħija mill-kliwi. Total ta' madwar 84% tad-doża jiġi rkuprat mill-awrina, inkluż il-metabolit N-acetyl (18%), il-glukuronidi-N tas-sustanza attiva oriġinali u tal-metabolit N-acetyl (24%), jew is-sustanza oriġinali attiva (36%). 14% biss ta' retigabine jitneħħa mal-ippurgar. Retigabine għandu half-life fil-plażma ta' madwar 6 sa 10 sigħat. It-tneħħija totali ta' retigabine mill-plażma wara għoti ta' doża minn ġol-vina hija tipikament bejn 0.4 u 0.6 l/siegħa/kg.

Linearità

Il-farmakokinetika ta' retigabine hija essenzjalment lineari fuq il-medda ta' doża singola ta' bejn il-25 u s-600 mg f'voluntiera b'saħħithom u sa 1,200 mg kuljum f'pazjenti bl-epilessija, minghajr l-ebda akkumulazzjoni mhux mmistennija wara għoti ripetuti.

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Indeboliment tal-kliwi

Fi studju ta' doża singola, l-AUC ta' retigabine żdiedet b'madwar 30% f'voluntiera b'indeboliment hafif tal-kliwi (tneħħija tal-krejinina ta' bejn 50 u 80 ml/min) u b'madwar 100% f'voluntiera b'indeboliment minn modeart sa qawwi tal-kliwi (tneħħija tal-krejinina ta' <50 ml/min), meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom. Agġustament fid-doża ta' Trobalt huwa rrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment minn moderat sa qawwi tal-kliwi iżda ma huwa rrakkomandat l-ebda agġustament tad-doża ta' Trobalt f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

Fi studju b'doża singola f'voluntiera b'saħħithom u individwi b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju, l-AUC ta' retigabine żdiedet b'madwar 100% fl-individwi b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom.

F'tieni studju ta' doża singola, f'suġġetti b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju kienu qegħdin jirċievu emodjalizi kronika (n= 8), il-bidu tad-dijalizi f'madwar 4 sigħat wara doża singola ta' retigabine (100 mg) irriżulta fi tnaqqis medjan fil-konċentrazzjonijiet ta' retigabine fil-plażma ta' 52% mill-bidu sat-tmien tad-dijalizi. It-tnaqqis perċentwali fil-konċentrazzjoni fil-plażma matul dijalizi varja minn 34% sa 60% għajr għal individwu wiehed li kellu tnaqqis ta' 17%.

Indeboliment tal-fwied

Fi studju b'doża singola, ma kien hemm l-ebda effetti sinifikanti b'mod kliniku fuq l-AUC ta' retigabine f'voluntiera f'saħħithom b'indeboliment hafif tal-fwied (punteġġ Child-Pugh 5 sa 6). L-AUC ta' retigabine żdiedet b'madwar 50% f'voluntiera b'indeboliment moderat tal-fwied (punteġġ Child-Pugh 7 sa 9) u b'madwar 100% f'voluntiera b'indeboliment qawwi tal-fwied (punteġġ Child-Pugh >9), meta mqabbel ma' voluntiera f'saħħithom. Agġustament fid-doża ta' Trobalt hija rrakkomandata f'pazjentib'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Piż tal-ġisem

F'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tneħħija ta' retigabine żdiedet ma' zieda fl-erja tas-superfċje tal-ġisem. Madankollu, din iż-żieda mhijex ikkunsidrata li għandha xi tifsira klinika, u minhabba li d-doża ta' retigabine tiżdied bil-mod il-mod skont ir-rispons individwali tal-pazjent u t-tollerabilità, agġustamenti fid-doża fuq bażi ta' piż tal-ġisem mhumiex meħtieġa.

Anzjani (età ta' 65 sena u aktar)

Fi studju b'doża singola, retigabine tneħħa aktar bil-mod minn voluntiera anzjani f'saħħithom (età minn 66 sa 82 sena) meta mqabbla ma' voluntiera adulti żgħar f'saħħithom, li wassal għal AUC oġħla (madwar 40 sa 50%) u half life terminali itwal (30%) (ara sezzjoni 4.2).

Sess

Ir-riżultati ta' studju ta' doża singola urew li f'voluntiera adulti żgħar f'saħħithom, is- C_{max} ta' retigabine kienet madwar 65% oġħla fin-nisa milli fl-irġiel, u f'voluntiera anzjani (età minn 66 sa 82 sena) is- C_{max} ta' retigabine kienet madwar 75% oġħla fin-nisa meta mqabbla mal-irġiel. Meta is- C_{max} kien agġustat għall-piż, il-valuri kienu madwar 30% oġħla f'nisa żgħar milli fl-irġiel u 40% oġħla f'nisa anzjani meta mqabbla mal-irġiel. Madankollu, ma deher li kien hemm l-ebda differenza minhabba s-sess tal-persuna fit-tneħħija agġustata għall-piż, u minhabba li d-doża ta' retigabine tiżdied bil-mod il-mod skont ir-rispons individwali tal-pazjent u t-tollerabilità, agġustamenti fid-doża fuq bażi ta' sess mhumiex meħtieġa.

Razza

Analizi post-hoc minn firxa ta' hafna studji f'voluntiera f'saħħithom uriet tnaqqis ta' 20% fit-tneħħija ta' retigabine f'voluntiera suwed f'saħħithom meta mqabbla ma' voluntiera Kawkasiċi f'saħħithom. Madankollu, dan l-effett mhuwiex ikkunsidrat sinifikanti b'mod kliniku, għalhekk ma' huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' Trobalt.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' retigabine fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena kinitx investigata.

Studju farmakokinetiku, tas-sigurtà u tat-tollerabbiltà open-label u b'doża multipla f'ħames individwi, ta' bejn 12-il sena sa inqas minn 18-il sena b'aċċessjonijiet b'fegġa parzjali ddetermina li l-farmakokinetika ta' retigabine fl-adolexxenti kienet konsistenti mal-farmakokinetika ta' retigabine fl-adulti. Madankollu, l-effikaċja u s-sigurtà ta' retigabine ma ġewx iddeterminati fl-adolexxenti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Doži massimi fi studji ta' effett tossiku minn doži ripetuti kienu limitati mill-effetti farmakoloġiċi eżagerati ta' retigabine (inkluz atassja, ipokinesja u tregħid). F'livelli fejn ma kien osservat l-ebda effett, l-esponiment tal-annimali f'dawn l-istudji kien generalment anqas minn dak li ntlaħaq fil-bnedmin fid-doži kliniċi rrakkomandati.

Nefha fil-bużżieqa tal-marrara dehret fi studji bil-klieb, iżda ma kien hemm l-ebda evidenza ta' kolestasi jew sinjali oħra ta' disfunzjoni tal-bużżieqa tal-marrara, u l-volum tal-ħruġ tal-bila ma kienx mibdul. In-nefha fil-bużżieqa tal-marrara fil-kelb wasslet għal tagħnis fokali tal-fwied. Ma deħru l-ebda sinjali kliniċi ta' disfunzjoni fil-bużżieqa tal-marrara.

Dejta mhux klinika, magħmula fuq studji ta' effett tossiku fuq il-ġeni jew riskju ta' kanċer, ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Tossikoloġija riproduttiva

Retigabine ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità jew il-kapaċità ġenerali riproduttiva.

Fil-firien, retigabine u/jew il-metaboli tiēghu għaddew minn ġol-plaċenta u wasslu għal-konċentrazzjonijiet fit-tessuti li kien u jixxiebhu fil-firien nisa u fil-feti.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' teratoġenicità wara għoti ta' retigabine lil annimali tqal waqt il-perijodu ta' organoġenesi. Fi studju ta' żvilupp fil-firien qabel u wara t-twelid, retigabine kien assoċjat ma' zieda fl-imwiet qabel it-twelid meta kien hemm għoti waqt it-tqala. Barra dan, kien hemm dewmien fl-iżvilupp tar-rispons tal-hasda mill-hsejjes. Dawn is-sejbiet deħru f'livelli ta' esponiment aktar baxxi minn dawk li nkisbu bid-doži kliniċi rrakkomandati u kienu msieħba ma' tossiċitajiet fl-omm (inkluz atassja, ipokinesja, tregħid u tnaqqis fiż-żieda tal-piż tal-ġisem). It-tossiċitajiet tal-omm interferixxew mal-għoti ta' doži oġħla fil-firien nisa u minħabba f'hekk mal-konkluzjonijiet tal-margni ta' sigurtà fir-rigward tat-terapija fil-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium
Hypromellose
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose.

Kisja tar-rita

Pilloli ta' 400 mg:

Polyvinyl alcohol

Titanium dioxide (E171)

Talc (E553b)

Indigo carmine aluminium lake (E132)

Carmin (E120).

Lecithin (SOY)

Xanthan gum

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pilloli ta' 400 mg:

Folji opaki tal-PVC-PVDC-fojl tal-aluminju. Pakketti li fihom 84 pillola miksija b'rita; pakkett b'ħafna li fih 168 (2 x 84) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Marzu 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Jannar 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

ANNESS II

- A. MANIFATTUR (RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva(i)

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti tar-rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppublikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jindlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel ma l-prodott jitqiegħed fis-suq għall-ewwel darba f'kull Stat Membru, kif ukoll wara tibdil fl-elementi prinċipali tal-materjal edukattiv l-MAH għandu jaqbel mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti fuq il-materjal edukattiv finali.

L-MAH għandu jiżgura li, meta l-prodott jitpoġġa fis-suq għall-ewwel darba u wara t-tqeghid fis-suq, in-newrologi, l-oftalmologi u professjonisti tal-kura tas-saħħa ohrajn (skont ir-rekwiżiti nazzjonali) jiġu pprovduti b'pakkett ta' informazzjoni għat-tobba li jkun fih dan li ġej:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għat-tobba dwar kif għandhom jordnaw il-prodott. Meta applikabbli, għandha tiġi inkluża wkoll ittra ta' introduzzjoni li tenfasizza l-bidliet ewlenin bħala parti mill-materjali edukattivi. Il-gwida għat-tobba għandha tinkludi l-messaġġi prinċipali li ġejjin:
 - Il-bżonn li wiehed jinforma l-pazjenti li TROBALT jista' jikkawża jew iqawwi s-sintomi ta' żamma tal-awrina/diffikultà biex tibda tghaddi l-awrina

- Il-bżonn li wiehed jinforma l-pazjenti dwar każijiet avversi marbuta ma' titwil tal-intervall QT
- Kawtela meta wiehed juża TROBALT f'pazjenti b'mard tal-qalb jew dawk li qed jiehdu medicini fl-istess hin mieghu li huma maghrufa li jikkawżaw titwil tal-QT
- Il-bżonn li wiehed jinforma l-pazjenti li TROBALT jista' jikkawża stat konfużjonali, allucinazzjoni u disturbi psikotiċi u l-htieġa li jżommu maż-żieda bil-mod il-mod fid-doża biex inaqqsu dawn ir-riskji.
- Il-htieġa li li l-pazjenti jiġu infurmat li TROBALT jista' jikkawża tibdil fil-pigment tat-tessuti okulari, inkluża r-retina, u anki fil-ġilda, ix-xofftejn u/jew id-dwiefer, kif ukoll bħala forma distinta ta' anormalità makulari mal-karatteristiċi ta' makulopatija vitelliformi.
- Il-htieġa għal eżamijiet oftalmologiċi komprensivi li jinkludu akutezza tal-viżta, eżaminazzjoni b'dawl qawwi, fundoskopija dilatata u immagni tat-tomografija tal-koerenza ottika makulari (OCT - optical coherence tomography) fil-bidu tal-kura u mill-inqas kull 6 xhur minn hemm 'il quddiem filwaqt li l-kura tkun għadha għaddejja. Jekk jinstab tibdil fil-pigment tar-retina, fil-makulopatija vitelliformi jew fil-viżja, il-kura bi Trobalt għandha titkompla biss wara ri-valutazzjoni tal-bilanċ tal-benefiċċji u riskji. Jekk titkompla, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trobalt 50 mg pilloli miksijin b'rita
retigabine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg ta' retigabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(I)ET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

trobalt 50 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Trobalt 50 mg pilloli miksijin b'rita
retigabine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trobalt 100 mg pilloli miksijin b'rita
retigabine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 100 mg ta' retigabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(I)ET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

trobalt 100 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Trobalt 100 mg pilloli miksijin b'rita
retigabine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trobalt 200 mg pilloli miksijin b'rita
retigabine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 200 mg ta' retigabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

84 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/681/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAL L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

trobalt 200 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Trobalt 200 mg pilloli miksijin b'rita
retigabine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trobalt 300 mg pilloli miksijin b'rita
retigabine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 300 mg ta' retigabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

84 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

15

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/681/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAL L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

trobalt 300 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Trobalt 300 mg pilloli miksijin b'rita
retigabine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trobalt 400 mg pilloli miksijin b'rita
retigabine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 400 mg ta' retigabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

84 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/681/011

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAL L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

trobalt 400 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Trobalt 400 mg pilloli miksijin b'rita
retigabine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TA' BARRA (BIL-KAXXA L-BLU – PAKKETT B'HAFNA BISS)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trobalt 200 mg pilloli miksijin b'rita
retigabine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 200 mg ta' retigabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett b'hafna: 168 (2 pakketti ta' 84) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(I)ET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/681/008

13. NUMRU TAL-LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TA' BARRA (BIL-KAXXA L-BLU – PAKKETT B'HAFNA BISS)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trobalt 300 mg pilloli miksijin b'rita
retigabine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 300 mg ta' retigabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett b'hafna: 168 (2 pakketti ta' 84) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/681/010

13. NUMRU TAL-LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TA' BARRA (BIL-KAXXA L-BLU – PAKKETT B'HAFNA BISS)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trobalt 400 mg pilloli miksijin b'rita
retigabine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 400 mg ta' retigabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett b'hafna: 168 (2 pakketti ta' 84) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/681/012

13. NUMRU TAL-LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAN-NOFS (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU PAKKETT MULTIPLU BISS)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trobalt 200 mg pilloli miksijin b'rita
retigabine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 200 mg ta' retigabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

84 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti minn pakkett multiplu, ma jistax jinbiegh waħdu

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(I)ET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/681/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-taib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI FIL-BRAILLE

trobalt 200 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAN-NOFS (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU PAKKETT MULTIPLU BISS)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trobalt 300 mg pilloli miksijin b'rita
retigabine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 300 mg ta' retigabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

84 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti minn pakkett multiplu, ma jistax jinbiegh waħdu

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(I)ET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/681/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-taib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BL-BRAILLE

trobalt 300 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAN-NOFS (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU PAKKETT MULTIPLU BISS)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trobalt 400 mg pilloli miksijin b'rita
retigabine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 400 mg ta' retigabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

84 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti minn pakkett multiplu, ma jistax jinbiegh waħda

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(I)ET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/0/00/000/000

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

trobalt 400 mg

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Trobalt 50 mg pilloli miksijin b'rita
Trobalt 100 mg pilloli miksijin b'rita
Trobalt 200 mg pilloli miksijin b'rita
Trobalt 300 mg pilloli miksijin b'rita
Trobalt 400 mg pilloli miksijin b'rita
Retigabine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Trobalt u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Trobalt
3. Kif għandek tiehu Trobalt
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Trobalt
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Trobalt u għalxiex jintuza

Trobalt fih is-sustanza attiva retigabine. Trobalt huwa wiehed minn grupp ta' medicini msejha *medicini kontra l-epilessija*. Huwa jgħid billi jilqa' kontra attività żejda fil-moħħ li tikkawża aċċessjonijiet epilettici (msejha wkoll attacchi).

Trobalt jintuza biex jikkura aċċessjonijiet li jaffettwaw parti waħda mill-moħħ (aċċessjoni parzjali), li jaf jew jaf ma testendix għal partijiet akbar fuq iż-żewġ naħat tal-moħħ (ġeneralizzazzjoni sekondarja). Huwa jintuza flimkien ma' medicini anti-epilettici oħrajn biex jikkura adulti li jibqgħu jesperjenzaw aċċessjonijiet u fejn kombinazzjonijiet oħrajn ta' medicini anti-epilettici ma jkunux hadmu sew.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Trobalt

Idnux Trobalt

- jekk inti allergiku għal retigabine jew sustanzi oħra ta' Trobalt (elenkati f'sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Trobalt:

- jekk inti għandek 65 sena jew aktar.
- jekk inti għandek problemi fil-kliwi jew fil-fwied.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik. It-tabib jista' jiddeciedi li jagħtik doza mnaqqsa.

Oqghod attent għal sintomi serji

Trobalt jista' jikkawża effetti sekondarji serji, inkluż li ma tkunx tista' tgħaddi l-awrina (*żamma tal-awrina*) u problemi ta' saħħa mentali. Inti għandek toqghod attent/a għal ċerti sintomi waqt li inti tkun qed tiehu Trobalt, biex tnaqqas ir-riskju ta' kwalunkwe problemi. Ara 'Oqghod attent għal sintomi serji' f'sezzjoni 4.

Tibdil fil-kulur tal-ġilda, dwiefer, xufftejn u għajnejn, u disturbi fl-għajnejn ikkawżati minn tibdil fiċ-ċentru tar-retina (makulopatija)

Ġie rrapportat tibdil fil-kulur ta' partijiet tal-ġajn, inkluż ir-retina (ġewwa l-parti ta' wara tal-ġajn) f'persuni li ilhom jiehdu Trobalt għal bosta snin (ara Sezzjoni 4).

Disturbi fl-għajnejn ikkawżati minn tibdil fiċ-ċentru tar-retina (makulopatija) ġew irrapportati f'persuni li jiehdu Trobalt (ara Sezzjoni 4).

It-tabib tiegħek għandu jirrakkomandalek li tagħmel eżami tal-għajnejn tal-inqas kull sitt xhur waqt li tiehu Trobalt. Il-kura għandha titwaqqaf jekk jinstabu xi problemi sakemm ma jkunx hemm xi kura xierqa oħra disponibbli. It-tabib tiegħek se jimmonitorja aktar mill-qrib jekk il-kura bi Trobalt titkompla.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza xi tibdil fil-vista waqt li tkun qed tiegħur/a bi Trobalt.

Ġie rrapportat ukoll tibdil fil-kulur tal-ġilda, tax-xufftejn jew tad-dwiefer għal blu-ġriż f'persuni li jkunu ilhom jiehdu Trobalt għal diversi snin (ara Sezzjoni 4). Tibdil fil-kulur xi kultant jista' jsehh flimkien ma' tibdil fil-kulur ta' partijiet tal-ġajn. Jekk tinnotta tibdil bħal dan waqt li tiehu l-medicina, għid lit-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek jekk il-kura bi Trobalt għandhiex titkompla.

Kondizzjonijiet tal-qalb

Trobalt jista' jaffettwa r-ritmu tal-qalb. Dan x'aktarx jaffettwak aktar:

- jekk inti qed tiehu medicini oħra
- jekk inti diġà għandek problema f'qalbek
- jekk inti għandek livell ta' potassjum baxx (*ipokalemija*) jew livell ta' magnesium baxx (*ipomagnesimja*) fid-demm tiegħek.
- jekk inti għandek 65 sena jew aktar

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi wahda minn dawn tapplika għalik, jew jekk tinnotta xi tibdiliet mhux tas-soltu fit-tahbit tal-qalb tiegħek (bħal qalb thabbat tgħaġġel wisq jew bil-mod wisq). Inti jista' jkollok bżonn vistraktar mis-soltu (inkluż elettrokardjogram [ECG], li huwa test li jirrekordja l-attività elettrika ta' qalbek) waqt li inti tkun qed tiehu Trobalt.

Ħsibijiet li tagħmel ħsara lilek innifsek jew suwiċidju

Numru żgħir ta' persuni li jkunu qed jiġu kkurati b' medicini kontra l-epilessija bħal Trobalt kellhom ħsibijiet li jgħmlu ħsara jew joqtlu lilhom infushom. Jekk f'xi hin inti jkollok dawn il-ħsibijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk ikollok bżonn test tad-demm jew tal-awrina

Trobalt jista' jaffettwa r-rizultati ta' xi testijiet. Jekk ikollok bżonn test tad-demm jew tal-awrina:

Għid lil persuna li tordnalek it-test li inti qed tiehu Trobalt.

Tfal u adolexxenti

Trobalt mhuwiex rakkomandat għal tfal u adolexxenti iżgħar minn 18-il sena. Is-sigurtà u l-effikaċja għadhom mhux magħrufin f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u Trobalt

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra.

Trobalt jista' jaffettwa xi anestetici (per eżempju thiopental sodium). Jekk inti se tagħmel operazzjoni bil-loppju li jraqqdek kollok kemm inti:

Għid lit-tabib tiegħek li inti qed tiehu Trobalt, hafna qabel.

Trobalt mal-alkohol

Ix-xorb tal-alkohol ma' Trobalt jista' jgħieghel il-vista' tiegħek tiċċajpar. Hu hsieb aktar mis-soltu sakemm issir taf kif jaffettwaw Trobalt u x-xorb.

Tqala u treddigh

M'hemm ebda informazzjoni dwar is-sigurtà ta' Trobalt f'nisa tqal. Għalhekk Trobalt mhuwiex irrakkomandat waqt it-tqala. Inti għandek tuża metodu ta' kontraċezzjoni ta' min joqghod fuqu biex tevita li tinqabad tqila waqt li tkun qed tiġi kkurata bi Trobalt.

Jekk inti tqila jew qed tredda', tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, nlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina. Twaqqafx il-kura mingħajr ma tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek ser iqis il-benefiċċju għalik kontra kwalunkwe riskju għat-tarbija tiegħek li inti tiehu Trobalt waqt it-tqala.

Mhux magħruf jekk is-sustanza attiva ta' Trobalt jistgħux jgħaddu gol-halib tas-sider. Kellem lit-tabib tiegħek dwar it-treddigh waqt li tkun qed tiehu Trobalt. It-tabib tiegħek se jqis il-benefiċċju għalik kontra kwalunkwe riskju għat-tabija tiegħek li inti tiehu Trobalt waqt it-treddigh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Trobalt jista' jgħieghlek thossok stordut jew imheddel u jikkawża vista doppja jew imċajpra.

Issuqx u thaddimx magni sakemm tkun taf kif jaffettwak Trobalt.

Inti għandek tkellem lit-tabib tiegħek dwar l-effetti tal-epilessija tiegħek fuq il-hila tiegħek li ssuq u thaddem magni.

3. Kif għandek tiehu Trobalt

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

L-oghla doża ta' Trobalt li tista' biha hija ta' 100 mg, li tittiehed tliet darbiet kuljum (total ta' 300 mg kuljum). It-tabib tiegħek jista' jzidlek id-doża bil-mod il-mod fuq perijodu ta' ftit ġimgħat biex l-aċċessjonijiet tiegħek ikunu kkontrollati aħjar, u l-effetti sekondarji jinżammu l-inqas possibbli. L-oghla doża hija ta' 400 mg li tittiehed tliet darbiet kuljum (total ta' 1,200 mg kuljum). Jekk inti għandek aktar minn 65 sena inti ġeneralment tinghata doża tal-bidu mnaqqsa u t-tabib tiegħek jista' jillimita l-doża massima għal 900 mg kuljum.

Jekk għandek problemi tal-kliewi jew tal-fwied, it-tabib tiegħek jista' jagħtik doża mnaqqsa ta' Trobalt.

Tihux aktar Trobalt minn dak li qallek tiehu t-tabib tiegħek. Id-doża ta' Trobalt tajba għalik tista' tiehu xi ftit ġimgħat biex tinstab.

Kif tiehdu

Trobalt huwa għal użu orali. Ibla' l-pillola shiha. Tomogħodx, tfarrakx u taqsamx il-pillola. Inti tista' tiehu Trobalt mal-ikel jew mingħajru.

Jekk tiehu Trobalt aktar milli suppost

Jekk inti tiehu wisq pilloli Trobalt, aktarx li inti jkollok effetti sekondarji, jew xi wiehded minn dawn is-sintomi:

- thossok aġitat, aggressiv jew irritabbli
- effetti fuq ir-ritmu tal-qalb.

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għall-parir jekk inti qatt tiehu aktar Trobalt minn dak li ordnawlek. Jekk ikun possibbli urihom il-pakkett tal-medicina.

Jekk tinsa tiehu Trobalt

Jekk tinsa tiehu doża, hu biss doża waħda malli tiftakar. Imbagħad halli mill-inqas 3 sigħat jgħaddu qabel tiehu d-doża li jkun imissek.

Tihux aktar minn doża waħda kull darba biex tpatti għad-doži li tkun insejt tiehu. Jekk m'intix ċert x'għandek tagħmel, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Tiqafx tiehu Trobalt mingħajr parir

Hu Trobalt għat-tul ta' żmien li jkun irrakkomandalek it-tabib tiegħek. Tiqafx sakemm ma jgħidlikx tagħmel dan it-tabib tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Trobalt

Jekk twaqqaf Trobalt f'daqqa, l-aċċessjonijiet tiegħek jistgħu jirritornaw jew inorru għall-aġar. Tnaqqas id-doża tiegħek sakemm ma jgħidlikx tagħmel dan it-tabib tiegħek. Biex tieqaf tiehu Trobalt, huwa importanti li d-doża titnaqqas bil-mod il-mod, fuq perijodu ta' mill-inqas 3 ġimgħat.

Jekk għandek xi mistoqsija oħra dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Oqghod attent għal sintomi serji

Tibdil fil-kulur ta' partijiet tal-ġajjn, inkluż ir-retina (ġewwa l-parti ta' wara tal-ġajjn): dan huwa komuni f'persuni li jkunu ilhom jiehdu Trobalt għal diversi snin.

Disturbi fl-ġajnejn ikkawżati minn tibdil fiċ-ċentru tar-retina (makulopatija): dan jista' jkun komuni f'persuni li jiehdu Trobalt. Jaf issir taf li għandek vista mċajpra u tinnota li għandek problemi biex taqra jew tagħraf l-oġġetti. Għall-ewwel, dan it-tibdil jaf ma jaffettwax il-vista tiegħek iżda maż-żmien jista' jmur għall-aġar.

It-tibdil fil-pigmentazzjoni fl-ġajnejn u fiċ-ċentru tar-retina jista' jitjieb wara li tieqaf tiehu Trobalt.

It-tabib tiegħek għandu jirrakkomandalek li tagħmel eżami tal-ġajnejn qabel tibda t-trattament. L-eżami tal-ġajnejn għandu jiġi repetut tal-inqas kull sitt xhur waqt li tiehu Trobalt. Il-kura għandha tiwaqqaf jekk jinstabu xi problemi sakemm ma jkunx hemm xi kura xierqa oħra disponibbli. It-tabib tiegħek se jimmonitorja aktar mill-qrib jekk il-kura bi Trobalt titkompla.

Tibdil fil-kulur tal-ġilda, tax-xufftejn jew tad-dwiefer: dan huwa komuni hafna f'persuni li jkunu ilhom jiehdu Trobalt għal diversi snin. Tibdil fil-kulur xi kultant jista' jsehh flimkien ma' tibdil fil-kulur ta' partijiet tal-ġajjn. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek jekk il-kura bi Trobalt għandhiex titkompla.

Problemi biex tghaddi l-awrina

Dawn huma komuni f'pazjenti li qed jieħdu Trobalt, u jistghu iwasslu għall-fatt li ma tkun tista' tghaddi l-edba awrina. Dan x'aktarx jiġri waqt l-ewwel ftit xhur tal-kura bi Trobalt. Is-sintomi jinkludu:

- uġiġ meta tghaddi l-awrina (*disurja*)
- diffikultà biex tibda tghaddi l-awrina
- ma tkunx tista' tghaddi l-awrina (*żamma tal-awrina*).

Għid lit-tabib tiegħek immedjament jekk inti jkollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.

Problemi ta' saħħa mentali

Dawn huma komuni f'persuni li qed jieħdu Trobalt, u x'aktarx jiġru fl-ewwel ftit xhur tal-kura.

Sintomi jinkludu:

- konfużjoni
- disturbi psikotiċi (problemi serji ta' saħħa mentali)
- allucinazzjonijiet (tara jew tisma' affarijiet li mhumx hemm).

Għid lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li Trobalt mhuwix tajjeb għalik.

Effetti sekondarji komuni hafna

Dawn jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10:

- sturdament
- hedla tan-nghas
- nuqqas ta' enerġija.

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10:

- demm fl-awrina, awrina b'kulur mhux normali
- thossok diżorjentat, ansjetà
- problemi bil-memorja (*amnesija*)
- diffikultà biex taqra, tikteb jew tgħid xi trid tisser, jew diffikultà biex tifhem il-kliem
- problemi ta' attenzjoni
- nuqqas ta' koordinazzjoni; sensazzjoni li kollox qed idur bik (*vertigini*); problemi bil-bilanċ; problemi biex timxi
- tregħid; għid involontarju tal-muskoli (*mijoklonus*)
- tingiż jew titrix fl-idejn u s-saqajn
- vista doppja jew inċertezza
- stitikezza; dardir (*nawsja*); indigestjoni; halq xott
- zieda fil-piż; zieda fl-aptit
- nefha fil-parti t'isfel tar-rigħel u fis-saqajn
- thossok bla saħħa jew ma tiflahx b'mod ġenerali
- tiddiġet fil-funzjoni tal-fwied, li tidher fit-testijiet tad-demm.

Effetti sekondarji mhux komuni

Dawn jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100:

- movimenti tal-muskoli bil-mod jew imnaqqsin
- diffikultà biex tibla'
- raxx fil-ġilda
- hrug eċċessiv ta' għaraq
- ġebli fil-kliwi.

Anzjani

Jekk għandek 65 sena jew aktar, huwa aktar probabbli minn adult iżgħar li inti jkollok is-sintomi li ġejjin:

- nġhas

- problemi bil-memorja
- problemi bil-bilanċ, nuqqas ta' koordinazzjoni, thoss kollox idur bik (*vertigini*), problemi biex timxi
- treghid

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'[Appendiċi V](#)*. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Trobalt

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina ma għandhiex bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqs lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Trobalt

Is-sustanza attiva hi retigabine. Kull pillola fih 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg jew 400 mg ta' retigabine.

Is-sustanzi l-oħra huma: croscarmellose sodium, hypromellose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), talc (E553b), Lecithin (SOY) u Xanthan gum.

Il-pilloli ta' 50 mg u 400 mg fihom ukoll indigo carmine aluminium lake (E132) u carmine (E120).

Il-pilloli ta' 100 mg u 300 mg fihom ukoll indigo carmine aluminium lake (E132) u iron oxide isfar (E172).

Il-pilloli ta' 200 mg fihom ukoll iron oxide isfar (E172).

Kif jidher Trobalt u l-kontenut tal-pakkett

Trobalt 50 mg pilloli miksijin b'rita huma vjola, tondi u mmarkati b'"RTG 50" fuq naha waħda. Kull pakkett fih folji ta' 21 jew 84 pillola miksija b'rita.

Trobalt 100 mg pilloli miksijin b'rita huma ħodor, tondi u mmarkati b'"RTG 100" fuq naha waħda.

Kull pakkett fih folji ta' 21 jew 84 pillola miksija b'rita.

Trobalt 200 mg pilloli miksijin b'rita huma sofor, tawwalin u mmarkati b'"RTG-200" fuq naha waħda.

Kull pakkett fih folji ta' 84 jew 2 x 84 pilloli miksija b'rita.

Trobalt 300 mg pilloli miksijin b'rita huma ħodor, tawwalin u mmarkati b'"RTG-300" fuq naha waħda. Kull pakkett fih folji ta' 84 jew 2 x 84 pillola miksija b'rita.

Trobalt 400 mg pilloli miksijin b'rita huma vjola, tawwalin u mmarkati b'"RTG-400" fuq naha waħda. Kull pakkett fih folji ta' 84 jew 2 x 84 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Ir-Renju Unit.

Il-Manifattur

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

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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 70 20 00
firmipost@gsk.no

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Ísland

Slovenská republika

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX IV

RAĠUNIJET GĦAL TIĠDID ADDIZZJONALI TA' DARBA

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

RAĠUNIJIET GHAL TIĠDID ADDIZZJONALI TA' DARBA

Fuq il-baži tad-dejta li tqieghdet għad-dispożizzjoni mindu nġatat l-Awtorizzazzjoni inizjali għat-Tqegħid fis-Suq, is-CHMP iqis li l-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji ta' Trobalt għadu pożittiv, iżda jqis li l-profil tas-sigurtà tiegħu jrid jiġi ssorveljat mill-qrib għar-raġunijiet li ġejjin:

Ġew osservati disturbi fl-għajnejn bl-użu ta' Trobalt, inklużi bidliet fil-pigment fir-retina. Għad hemm inċertezzi dwar l-impatt ta' dan ir-riskju fuq il-pazjenti peress li hemm il-possibbiltà ta' anormalitajiet funzjonali assoċjati mar-retinopatija, inkluż indeboliment tal-vista potenzjalment sever.

Għaldaqstant, fuq il-baži tal-profil tas-sigurtà ta' Trobalt, is-CHMP ikkonkluda li l-MAH għandu jissottometti applikazzjoni addizzjonali għal tiġdid 5 snin oħra.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat