

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trobalt 50 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg retygabiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Fioletowe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 5,6 mm, oznaczone symbolem „RFG 50” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Trobalt jest wskazany jako lek wspomagający leczenie lekoopornych napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów w wieku 18 lat lub więcej z padaczką, gdy odpowiednie leczenie skojarzone z zastosowaniem innych produktów leczniczych okazało się niewystarczające lub nie było tolerowane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę produktu Trobalt należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w celu optymalizacji stosunku skuteczności i tolerancji.

Maksymalna całkowita początkowa dawka dobową wynosi 300 mg (100 mg trzy razy na dobę). Następnie całkowitą dawkę dobową zwiększa się maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji u danego pacjenta. Przewiduje się, że skuteczna dawka podtrzymująca będzie wynosiła od 600 mg na dobę do 1200 mg na dobę.

Maksymalna całkowita dawka podtrzymująca wynosi 1200 mg na dobę. Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności dawek wyższych niż 1200 mg na dobę.

Jeśli pacjent pominie jedną dawkę lub więcej, zaleca się przyjąć dawkę pojedynczą tak szybko, jak to będzie możliwe.

Po przyjęciu pominiętej dawki należy zachować odstęp co najmniej 3 godzinny przed przyjęciem kolejnej dawki, a następnie należy powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku.

Podczas odstawiania produktu Trobalt, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej 3 tygodni (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności retygabiny u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej. U pacjentów tych zaleca się zmniejszenie dawek początkowej i podtrzymującej produktu Trobalt. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg na dobę i w okresie stopniowego zwiększania dawki dawkę dobową należy zwiększać maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta. Dawki większe niż 900 mg na dobę nie są zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Retygabina i jej metabolity są eliminowane głównie przez wydzielanie nerkowe.

Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min; patrz punkt 5.2).

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min; patrz punkt 5.2) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej i podtrzymującej produktu Trobalt o 50%. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg i zaleca się, aby w okresie stopniowego zwiększania dawki całkowitą dawkę dobową zwiększać o 50 mg co tydzień do maksymalnej całkowitej dawki dobowej 600 mg na dobę.

Pacjenci ze schyłkowym stadium choroby nerek poddawani hemodializie powinni w dniu dializy jak zwykle przyjąć trzy dawki leku. Dodatkowo zaleca się przyjęcie pojedynczej uzupełniającej dawki niezwłocznie po hemodializie. Jeśli pod koniec dializy u pacjenta wystąpią przełomowe napady drgawkowe, należy rozważyć podawanie dodatkowej uzupełniającej dawki leku na początku kolejnych zabiegów dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Child-Pugh od 5 do 6; patrz punkt 5.2).

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (wynik w skali Child-Pugh ≥ 7 ; patrz punkt 5.2) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej i podtrzymującej produktu Trobalt o 50%. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg i zaleca się, aby w okresie stopniowego zwiększania dawki łączną dawkę dobową zwiększać o 50 mg co tydzień do maksymalnej całkowitej dawki dobowej 600 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności retygabiny u dzieci poniżej 18 roku życia (patrz punkt 5.2). Aktualnie dostępne dane farmakokinetyczne opisano w punkcie 5.2, jednakże przedstawienie zaleceń odnośnie dawkowania nie jest możliwe.

Sposób podawania

Produkt Trobalt jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy przyjmować w trzech dawkach podzielonych każdego dnia. Tabletki należy połykać w całości; nie należy ich rozgryzać, kruszyć ani dzielić.

Produkt Trobalt można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia oka

Zmiany barwnikowe (zmiany zabarwienia) tkanek oka, w tym siatkówki, obserwowano w długoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem retynabiny, czasem, ale nie zawsze, w połączeniu ze zmianami barwnikowymi skóry, ust lub paznokci (patrz akapit poniżej i punkt 4.8). U niektórych pacjentów odnotowano ustąpienie zmian barwnikowych siatkówki po zakończeniu leczenia retynabiną. Odległe rokowanie odnośnie tego objawu jest obecnie nieznane, jednak niektórym zgłoszeniom towarzyszyło pogorszenie widzenia.

Ponadto rozpoznano także odrębną postać nieprawidłowości plamki żółtej z cechami zwyrodnienia żółtkowatego plamki żółtej (patrz punkt 4.8), w większości przypadków wykrywaną za pomocą techniki obrazowania optyczną tomografią koherencyjną (OCT). Szybkość rozwoju zwyrodnienia żółtkowatego plamki żółtej i jego wpływ na funkcje siatkówki i plamki żółtej oraz widzenie jest niejasny. Zgłaszano występowanie zaburzeń widzenia (zawężenie pola widzenia, utratę czułości widzenia centralnego, oraz zmniejszoną ostrość wzroku).

Wszyscy pacjenci powinni zostać poddani kompleksowym badaniom okulistycznym na początku leczenia, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy. Badania powinny obejmować badanie ostrości wzroku, badanie w lampie szczelinowej, wykonanie zdjęcia dna oka po rozszerzeniu źrenic oraz badanie plamki żółtej za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (OCT). W razie wykrycia zmian barwnikowych w obrębie siatkówki, zwyrodnienia żółtkowatego plamki żółtej lub zaburzeń widzenia, leczenie produktem Trobalt można kontynuować jedynie po ponownej, wnikliwej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Jeśli leczenie jest kontynuowane, pacjenta należy uważnie obserwować.

Zaburzenia skóry

Zmiany barwnikowe (zmiany zabarwienia) skóry, ust lub paznokci obserwowano w długoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem retynabiny, czasem, ale nie zawsze, w połączeniu ze zmianami barwnikowymi tkanek oka (patrz akapit powyżej i punkt 4.8). U pacjentów, u których wystąpiły te zmiany, leczenie produktem Trobalt można kontynuować jedynie po ponownej, wnikliwej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Zatrzymanie moczu

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem retynabiny obserwowano zatrzymanie moczu, bolesne lub trudne oddawanie moczu i trudności z rozpoczęciem oddawania moczu, zazwyczaj w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Trobalt u pacjentów z ryzykiem zatrzymania moczu; zaleca się, aby informować pacjentów o ryzyku wystąpienia takich objawów.

Odstęp QT

Badanie przewodzenia serca u zdrowych osobników wykazało, że retynabina stosowana w dawkach stopniowo zwiększanych do 1200 mg na dobę wywołała efekt wydłużenia odstępu QT. Średnie wydłużenie skorygowanego odstępu QT (ang. *Individual Correted QT Interval*, QTcI) wynoszące do 6,7 ms (górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności 12,6 ms) zaobserwowano w okresie 3 godzin po podaniu leku. Należy zachować ostrożność, przepisując produkt Trobalt z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, jak również u pacjentów z potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem komór, hipokaliemią lub hipomagnezmią, a także u pacjentów rozpoczynających leczenie, którzy są w wieku 65 lat i powyżej.

U tych pacjentów zaleca się wykonanie elektrokardiogramu (EKG) przed rozpoczęciem leczenia produktem Trobalt, a u pacjentów z początkowym skorygowanym odstępem QT >440 ms, EKG należy wykonać po uzyskaniu dawki podtrzymującej.

Zaburzenia psychiczne

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem retygabiny obserwowano stan splątania, zaburzenia psychotyczne i omamy (patrz punkt 4.8). Objawy te zazwyczaj występowały w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i często prowadziły do przerwania leczenia u doznających je pacjentów. Zaleca się informowanie pacjentów o ryzyku wystąpienia takich objawów.

Ryzyko samobójstwa

Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych wykazała również niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają zwiększonego ryzyka po zastosowaniu retygabiny.

Dlatego, pacjenci powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych oraz należy rozważyć odpowiednie leczenie. Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni zostać poinformowani o potrzebie zasięgnięcia porady lekarskiej w razie wystąpienia objawów myśli i zachowań samobójczych.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko niepożądanych zdarzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zatrzymania moczu i migotania przedsionków może być zwiększone. Trobalt musi być stosowany z ostrożnością w tej grupie pacjentów i zaleca się stosowanie mniejszych dawek początkowej i podtrzymującej (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Napady padaczkowe związane z odstawieniem

Produkt Trobalt należy odstawiać stopniowo w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia związanych z tym napadów padaczkowych. Zaleca się, aby dawkę produktu Trobalt zmniejszać przez okres co najmniej 3 tygodni, chyba że względy bezpieczeństwa wymagają szybkiego odstawienia (patrz punkt 4.2).

Badania laboratoryjne

Wykazano, że stosowanie retygabiny może zaburzać kliniczne badania laboratoryjne stężenia bilirubiny, zarówno w surowicy, jak i w moczu, co może prowadzić do fałszywie zawyżonych ich wyników.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych.

Inne przeciwpadaczkowe produkty lecznicze

Dane z badań *in vitro* wskazują na niewielki potencjał interakcji z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Z tego względu, potencjał interakcji oceniono na podstawie łącznej analizy badań klinicznych. Wyniki potwierdziły dane uzyskane z badań *in vitro*, chociaż nie stanowią tak silnego dowodu, jak dane z pojedynczego badania klinicznego dotyczącego interakcji.

Jak wynika z tych zebranych danych, retygabina nie wykazywała klinicznie istotnego wpływu na najmniejsze stężenie w osoczu następujących przeciwpadaczkowych produktów leczniczych:

- karbamazepiny, klobazamu, klonazepamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, pregabaliny, topiramatu, walproinianu, zonisamidu.

Ponadto, jak wynika z zebranych danych, nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu następujących przeciwpadaczkowych produktów leczniczych na farmakokinetykę retygabiny:

- lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, topiramatu, walproinianu.

Niniejsza analiza nie wykazała również klinicznie istotnego wpływu induktorów (fenytoiny, karbamazepiny ani fenobarbitalu) na klirens retygabiny.

Jednakże badania w stanie stacjonarnym na ograniczonej liczbie pacjentów w mniejszych badaniach II fazy wykazały że:

- fenytoina może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na retygabinę o 35%
- karbamazepina może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na retygabinę o 33%

Interakcja z digoksyną

Wyniki badania *in vitro* wykazały, że N-acetylowany metabolit retygabiny (NAMR) hamuje zachodzący przy udziale glikoproteiny P transport digoksyny w sposób zależny od stężenia.

Jak wykazało badanie kliniczne przeprowadzone u zdrowych ochotników, dawki terapeutyczne retygabiny (600 – 1200 mg na dobę) powodowały niewielkie (8–18%) zwiększenie wartości AUC digoksyny po podaniu jej w pojedynczej dawce doustnej. Zwiększenie wartości AUC digoksyny nie wydaje się zależne od dawki retygabiny ani klinicznie istotne. Nie stwierdzono znaczącej zmiany C_{max} digoksyny. Nie jest konieczne dostosowanie dawki digoksyny.

Interakcje z lekami znieczulającymi

Produkt Trobalt może wydłużać czas znieczulenia indukowanego przez niektóre leki znieczulające (na przykład tiopental sodu; patrz punkt 5.1).

Interakcja z alkoholem

Spożywanie etanolu (1,0 g/kg mc.) równocześnie z przyjmowaniem retygabiny (200 mg) powodowało nasilenie nieostrego widzenia u zdrowych ochotników. Zaleca się, aby informować pacjentów o potencjalnym wpływie na wzrok przyjmowania produktu Trobalt równocześnie z alkoholem.

Doustne środki antykoncepcyjne

Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu retygabiny w dawkach do 750 mg na dobę na farmakokinetykę estrogenowego (etynyloestradiol) ani progestagenowego (noretyndron) składnika doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponadto nie stwierdzono też klinicznie istotnego wpływu małych dawek dwuskładnikowych środków antykoncepcyjnych na farmakokinetykę retygabiny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólne zagrożenia związane z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

Kobietom w wieku prokreacyjnym należy udzielić specjalistycznej porady. U kobiety, która planuje zajść w ciążę, należy ocenić konieczność stosowania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych. U kobiet leczonych z powodu padaczki należy unikać nagłego odstawienia leków przeciwpadaczkowych, ponieważ może to prowadzić do przełomowych napadów drgawkowych, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka.

Ryzyko wad wrodzonych zwiększa się 2 do 3 razy u potomstwa matek leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w porównaniu z przewidywaną częstością występowania w populacji ogólnej, która wynosi około 3%. Najczęściej zgłaszanymi wadami są: rozszczep wargi, wady układu sercowo-naczyniowego i wady cewy nerwowej. Leczenie wieloma

przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi jest związane z większym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych niż monoterapia, w związku z czym należy, gdy to możliwe, stosować monoterapię.

Ryzyko związane z produktem Trobalt

Brak wystarczających danych na temat stosowania retygabiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające do oceny toksyczności reprodukcyjnej, ponieważ stężenia w osoczu uzyskane w tych badaniach były mniejsze niż osiągnięte u ludzi po zastosowaniu zalecanych dawek (patrz punkt 5.3). W badaniu oceniającym rozwój szczurów, których matki otrzymywały retygabinę podczas ciąży, zaobserwowano opóźnienie rozwoju reakcji przestraszu na bodziec dźwiękowy u potomstwa (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

Nie zaleca się stosowania produktu Trobalt podczas ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy retygabina przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały wydzielanie retygabiny i (lub) jej metabolitów do mleka. Decyzja co do kontynuowania lub przerwania karmienia piersią albo do kontynuowania lub przerwania leczenia produktem Trobalt powinna zostać podjęta z uwzględnieniem korzyści związanych z karmieniem piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia produktem Trobalt dla matki.

Płodność

W badaniach prowadzonych na zwierzętach nie zaobserwowano wpływu leczenia retygabiną na płodność. Jednak stężenia w osoczu uzyskane w tych badaniach były mniejsze niż osiągnięte u ludzi po zastosowaniu zalecanych dawek (patrz punkt 5.3).

Nie ustalono wpływu retygabiny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W kontrolowanych badaniach klinicznych zaobserwowano działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, senność, podwójne widzenie i nieostre widzenie, szczególnie w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Zaleca się poinformowanie pacjentów o ryzyku wystąpienia takich działań niepożądanych na początku leczenia i po każdym zwiększeniu dawki, a także zalecenie im unikania prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, dopóki wpływ produktu Trobalt nie zostanie określony.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa z trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych za pomocą placebo badań, działania niepożądane miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie i najczęściej występowały w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia. Zaobserwowano wyraźną zależność od dawki w przypadku następujących zaburzeń: zawrotów głowy, senności, stanu splątania, afazji, zaburzeń koordynacji, drżeń, zaburzeń równowagi, zaburzeń pamięci, zaburzeń chodu, nieostrego widzenia i zaparć.

Działania niepożądane, które najczęściej powodowały przerwanie leczenia, obejmowały zawroty głowy, senność, uczucie zmęczenia i stan splątania.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję:

Bardzo częste: $\geq 1/10$

Częste: $\geq$ od 1/100 do <1/10
 Niezbyt częste: $\geq$ od 1/1 000 do <1/100
 Rzadkie: $\geq$ od 1/10 000 do <1/1 000
 Bardzo rzadkie: <1/10 000

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Grupa układowo-narządowa	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Przyrost masy ciała Zwiększenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne		Stan splątania Zaburzenia psychiatryczne Omamy Dezorientacja Lęk	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Senność	Amnezja Afazja Zaburzenia koordynacji Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego Parestezje Drżenia Zaburzenia równowagi Zaburzenia pamięci Dysfagia Zaburzenia wymowy Zaburzenia uwagi Zaburzenia chodu Drgawki kloniczne	Hipokinezja
Zaburzenia oka	Zmiany zabarwienia tkanek oka, w tym siatkówki, obserwowane po kilkuletnim leczeniu. Niektórym z tych zmian towarzyszyło pogorszenie widzenia.	Podwójne widzenie Nieostre widzenie Nabyte zwyrodnienie żółtkowate plamki żółtej	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Zaparcia Niestrawność Suchość w jamie ustnej	Zaburzenia połykania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie wyników badań czynnościowych	

Grupa układowo-narządowa	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
		wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zasinienie (niebieskoszare zabarwienie) paznokci, ust i (lub) skóry, zazwyczaj po zastosowaniu dużych dawek i po kilkuletnim leczeniu.		Wysypka skórna Nadmierna potliwość
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Dyzuria Trudności z rozpoczęciem oddawania moczu Krwiomocz Nieprawidłowe zabarwienie moczu	Zatrzymanie moczu Kamica nerkowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Oslabienie Złe samopoczucie Obrzęki obwodowe	

Opis wybranych działań niepożądanych

W zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa działania niepożądane związane z zaburzeniami oddawania moczu, w tym zatrzymanie moczu, stwierdzono u 5% pacjentów leczonych retygabiną (patrz punkt 4.4). Większość przypadków wystąpiła w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i nie zaobserwowano wyraźnej zależności od dawki.

W zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów leczonych retygabiną stan splątania odnotowano u 9% pacjentów, omamy u 2% pacjentów, a zaburzenia psychotyczne u 1% pacjentów (patrz punkt 4.4). Większość działań niepożądanych wystąpiła w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i wyraźną zależność od dawki zaobserwowano tylko w odniesieniu do stanu splątania.

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych u osób biorących udział w badaniu klinicznym wykazały odsetek zdarzeń niepożądanych polegających na zmianie zabarwienia paznokci, ust, skóry i/lub błony śluzowej u pacjentów po rocznej ekspozycji wynoszący 3,6%. Skumulowana częstość występowania zdarzenia niepożądanego w ciągu jednego roku, dwóch, trzech, czterech i pięciu lat trwania ekspozycji wyniosła odpowiednio: 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% oraz 16,7%.

U około 30-40% osób biorących udział w badaniu klinicznym, którym podawano retygabinę i które poddano badaniu skóry i/lub badaniu okulistycznemu, stwierdzono zmianę zabarwienia paznokci, ust, skóry i/lub błony śluzowej lub zmiany w zabarwieniu struktur oka nie dotyczące siatkówki. U około 15-30% osób biorących udział w badaniu klinicznym, którym podawano retygabinę i które poddano badaniu okulistycznemu, stwierdzono zmiany zabarwienia siatkówki. Ponadto, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w zgłoszeniach spontanicznych, odnotowano przypadki nabytego zwyrodnienia plamki żółtej typu żółtkowatego.

Dane uzyskane u pacjentów w podeszłym wieku wskazują, że mogą u nich częściej wystąpić niektóre zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, w tym senność, amnezja, zaburzenia koordynacji, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, drżenia, zaburzenia równowagi, zaburzenia pamięci i zaburzenia chodu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Doświadczenia z przedawkowaniem retygabiny są ograniczone.

Podczas badań klinicznych donoszono o przedawkowaniu retygabiny ponad 2 500 mg na dobę. Oprócz działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu dawek terapeutycznych, objawy przedawkowania retygabiny obejmowały pobudzenie, agresywne zachowanie i drażliwość. Nie zaobserwowano żadnych następstw.

W badaniu z udziałem ochotników u dwóch osób w okresie 3 godzin po otrzymaniu pojedynczej dawki retygabiny 900 mg zaobserwowano zaburzenia rytmu serca (zatrzymanie akcji serca, asystolię lub częstoskurcz komorowy). Zaburzenia rytmu serca ustąpiły samoistnie, a obaj ochotnicy wyzdrowieli bez następstw.

Postępowanie

W razie przedawkowania zaleca się, aby pacjent otrzymał odpowiednie leczenie wspomagające, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w tym monitorowanie zapisu EKG. Dalsze postępowanie należy prowadzić zgodnie z zaleceniami Krajowego Centrum Informacji Toksykologicznej, o ile możliwe jest uzyskanie takich zaleceń.

Wykazano, że hemodializa zmniejsza stężenia retygabiny i NAMR w osoczu o około 50%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N 03 AX 21

Mechanizm działania

Kanały potasowe są jednymi z kanałów jonowych bramkowanych napięciem występującymi w komórkach nerwowych i są ważnymi czynnikami determinującymi aktywność neuronów. Badania *in vitro* wskazują na to, że retygabina działa głównie poprzez otwarcie kanałów potasowych w neuronach (KCNQ2 [Kv7,2] i KCNQ3 [Kv7,3]). Powoduje to stabilizację potencjału spoczynkowego błony i kontroluje podprogową pobudliwość elektryczną w neuronach, zapobiegając inicjacji serii potencjałów czynnościowych, jakie występują w napadzie padaczkowym. Mutacje w kanałach KCNQ leżą u podstaw wielu dziedzicznych zaburzeń występujących u ludzi, w tym także padaczki (KCNQ2 i 3). Mechanizm działania retygabiny na kanały potasowe został dobrze udokumentowany, jednak inne mechanizmy, w jakich retygabina może wykazywać działanie przeciwpadaczkowe, nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione.

W wielu modelach napadów padaczkowych retygabina podnosiła próg indukowania napadów padaczkowych przez maksymalny wstrząs elektryczny, pentylenotetrazol, pikrotoksynę i N-metylo-D-

asparaginian (NMDA). Retygabina wykazuje również właściwości hamujące w wielu modelach rozniecania (kindlingu), na przykład w stanie pełnego kindlingu oraz w niektórych przypadkach w trakcie rozwoju kindlingu. Ponadto retygabina skutecznie zapobiega napadom o postaci stanu padaczkowego u gryzoni ze zmianami epileptogennymi indukowanymi kobaltem, jak również hamuje toniczne skurcze prostowników u myszy z genetyczną skłonnością do tego zaburzenia. Nie wiadomo jednak, jakie może być znaczenie tych modeli w kontekście padaczki występującej u ludzi.

Działania farmakodynamiczne

U szczurów retygabina wydłuża czas snu indukowanego tiopentalem sodu z około 4 min do 53 min, a czas snu indukowanego propofolem z około 8 min do 12 min. Nie zaobserwowano wpływu na czas snu indukowanego halotanem ani metohexytalem sodu. Retygabina może wydłużać czas znieczulenia indukowanego przez niektóre leki znieczulające (na przykład tiopental sodu).

Skuteczność kliniczna leczenia wspomagającego retygabina w napadach o początku ogniskowym

Przeprowadzono trzy wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane za pomocą placebo badania z udziałem łącznie 1239 dorosłych pacjentów w celu oceny skuteczności retygabiny w leczeniu wspomagającym napadów o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia. U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do tych badań występowały napady padaczkowe, które nie były odpowiednio kontrolowane mimo jednoczesnego stosowania 1 do 3 przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, a ponad 75% wszystkich pacjentów przyjmowało równocześnie ≥ 2 przeciwpadaczkowe produkty lecznicze. We wszystkich badaniach średni czas występowania padaczki u pacjentów wynosił 22 lata, a mediana wyjściowej częstości napadów padaczkowych wynosiła od 8 do 12 na 28 dni. Pacjentów randomizowano do grup otrzymujących placebo lub retygabina w dawkach 600, 900 lub 1200 mg na dobę (patrz tabela 1). W trwającym 8 tygodni okresie wyjściowym u pacjentów musiały wystąpić ≥ 4 napady padaczkowe o początku ogniskowym w ciągu 28 dni. Okres bez napadów nie mógł trwać ≥ 21 dni. Czas trwania fazy leczenia podtrzymującego wynosił 8 lub 12 tygodni.

Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności były następujące:

- zmiana procentowa łącznej częstości napadów częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do rozpoczęcia fazy leczenia podwójnie zaślepienie (łącznie w fazie zwiększania dawek i w fazie leczenia podtrzymującego) we wszystkich trzech badaniach
- częstość odpowiedzi (zdefiniowana jako odsetek pacjentów z ponad 50% redukcją całkowitej częstości napadów częściowych w okresie 28 dni) od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego (tylko w badaniach 301 i 302).

Retygabina była skuteczna w leczeniu wspomagającym u osób dorosłych z napadami o początku ogniskowym w trzech badaniach klinicznych (tabela 1). Retygabina w dawce 600 mg na dobę (jedno badanie), 900 mg na dobę (dwa badania) i 1 200 mg na dobę (dwa badania) była statystycznie istotnie skuteczniejsza niż placebo.

Badania nie zostały zaprojektowane w celu oceny określonych połączeń przeciwpadaczkowych produktów leczniczych. W konsekwencji, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania retygabiny jednocześnie z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi rzadziej stosowanymi w leczeniu skojarzonym w badaniach klinicznych, w tym z lewetiracetamem, nie zostały jednoznacznie wykazane.

Tabela 1. Podsumowanie zmian procentowych w całkowitej częstości występowania napadów padaczkowych w okresie 28 dni oraz w częstości odpowiedzi

Badanie (n = populacja w fazie leczenia podwójnie zaślepionego; <i>n = populacja w fazie leczenia podtrzymującego</i>)	Placebo	Retygabina		
		600 mg/dobę	900 mg/dobę	1200 mg/dobę
Badanie 205 (n=396; n=303)				
Zmiana % łącznej częstości napadów częściowych (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Częstość odpowiedzi (wtórny punkt końcowy)	26%	28%	41%	41%*
Badanie 301 (n=305; n=256)				
Zmiana % łącznej częstości napadów częściowych (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Częstość odpowiedzi	23%	~	~	56%*
Badanie 302 (n=538; n=471)				
Zmiana % łącznej częstości napadów częściowych (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Częstość odpowiedzi	19%	39%*	47%*	~

* Statystycznie istotne, $p \leq 0,05$

~ Nie badano dawki

W fazach dodatkowych leczenia otwartego tych trzech badań kontrolowanych za pomocą placebo skuteczność utrzymywała się w okresie oceny przez co najmniej 12 miesięcy (365 pacjentów).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu Trobalt u dzieci w wieku od 0 do ukończenia 2 lat z zespołem Lennox-Gastauta (w celu uzyskania informacji dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań produktu Trobalt u pacjentów w wieku od 2 lat do ukończenia 18 lat z zespołem Lennox-Gastauta, a także u pacjentów w wieku od 0 do ukończenia 18 lat z napadami o początku ogniskowym (w celu uzyskania informacji dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Zarówno po podaniu doustnym dawki jednorazowej, jak i dawek wielokrotnych retygabina jest szybko wchłaniana, przy czym mediana wartości t_{max} wynosiła zazwyczaj od 0,5 do 2 godzin. Bezwzględna biodostępność retygabiny po podaniu doustnym w stosunku do dawki dożylniej wynosi około 60%.

Podawanie retygabiny podczas posiłku o dużej zawartości tłuszczów nie powodowało zmian w ogólnym stopniu wchłaniania retygabiny, jednak posiłek zmniejszył międzyosobniczą zmienność C_{max} (23%) w porównaniu do podania na czczo (41%) i prowadził do zwiększenia C_{max} (38%). Wpływ pokarmu na C_{max} w zwykłych warunkach klinicznych przypuszczalnie nie jest klinicznie istotny. W związku z tym produkt Trobalt można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

Dystrybucja

Retygabina wiąże się z białkami osocza w około 80% w zakresie stężeń od 0,1 do 2 µg/ml. Objętość dystrybucji retygabiny w stanie stacjonarnym wynosi od 2 do 3 l/kg po podaniu dożylnym.

Metabolizm

Retygabina jest w znacznym stopniu metabolizowana u ludzi. Znaczna część dawki retygabiny jest przekształcana do nieaktywnych N-glukuronidów. Retygabina jest także metabolizowana do N-acetylowanego metabolitu (NAMR), który także ulega później glukuronidacji. W modelach napadów padaczkowych u zwierząt NAMR także wykazuje działanie przeciwpadaczkowe, lecz słabsze niż retygabina.

Nie ma danych wskazujących na metabolizm oksydacyjny retygabiny lub NAMR w wątrobie przez enzymy cytochromu P450. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby równoczesne przyjmowanie inhibitorów lub induktorów enzymów cytochromu P450 miało wpływ na farmakokinetykę retygabiny lub NAMR.

Badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazały jedynie niewielkie hamowanie lub brak hamowania przez retygabine głównych izoenzymów cytochromu P450 (w tym CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5). Ponadto retygabina i NAMR nie indukują CYP1A2 ani CYP3A4/5 w pierwotnych hepatocytach ludzkich. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby retygabina miała wpływ na farmakokinetykę substratów głównych izoenzymów cytochromu P450 poprzez mechanizmy hamowania lub indukcji.

Eliminacja

Retygabina jest usuwana zarówno w mechanizmie metabolizmu wątrobowego, jak i wydalania przez nerki. Łącznie około 84% dawki jest wydalone z moczem, w tym metabolit N-acetylowany (18%), N-glukuronidy macierzystej substancji czynnej metabolitu N-acetylowanego (24%) oraz macierzysta substancja czynna (36%). Tylko 14% retygabiny jest wydalone z kałem. Okres półtrwania retygabiny wynosi około 6 do 10 godzin. Całkowity klirens retygabiny z osocza po podaniu dożylnym wynosi zazwyczaj od 0,4 do 0,6 l/h/kg mc.

Liniiowość

Farmakokinetyka retygabiny jest zasadniczo liniowa w zakresie dawek pojedynczych od 25 do 600 mg u zdrowych ochotników oraz do 1 200 mg na dobę u pacjentów z padaczką, bez niespodziewanej kumulacji po wielokrotnym podaniu.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych wartość AUC retygabiny była większa o około 30% u ochotników z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) oraz o około 100% u ochotników z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dostosowanie dawki produktu Trobalt zalecane jest u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, natomiast nie zaleca się dostosowania dawki produktu Trobalt u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wartość AUC retygabiny była większa o około 100% u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

W drugim badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych przewlekłej hemodializie (n=8), w rezultacie dializy rozpoczętej po około 4 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki retygabiny (100 mg) mediana zmniejszenia wartości

stężenia retygabiny w osoczu od początku do końca trwania dializy wynosiła 52%. Zakres wartości procentowych zmniejszenia stężenia w osoczu w trakcie dializy wyniósł od 34% do 50%, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego redukcja wyniosła 17%.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian AUC retygabiny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 5 lub 6 w skali Child-Pugh). Wartość AUC retygabiny zwiększyła się o około 50% u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 7 do 9 w skali Child-Pugh) oraz o około 100% u ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik >9 w skali Child-Pugh) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie dawki produktu Trobalt (patrz punkt 4.2).

Masa ciała

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej klirens retygabiny zwiększał się wraz ze wzrostem powierzchni ciała. Jednak nie uważa się, aby wzrost ten był istotny klinicznie, a ponieważ dawki retygabiny zwiększa się stopniowo odpowiednio do indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta, nie jest konieczne dostosowanie dawek w zależności od masy ciała.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych, retygabina była eliminowana wolniej przez zdrowych ochotników w podeszłym wieku (66 do 82 lat) niż przez zdrowych młodych dorosłych ochotników, co przekładało się na większe wartości AUC (o około 40 do 50%) i dłuższy końcowy okres półtrwania (30%) (patrz punkt 4.2).

Płeć

Wyniki badania oceniającego dawki pojedyncze wykazały, że u młodych dorosłych ochotników wartość $C_{\max}$ retygabiny była o około 65% większa u kobiet niż u mężczyzn, a u ochotników w podeszłym wieku (od 66 do 82 lat) wartość $C_{\max}$ retygabiny była o około 75% większa u kobiet niż u mężczyzn. Gdy wartość $C_{\max}$ skorygowano z uwzględnieniem masy ciała, wartości u młodych kobiet były o około 30% większe niż u mężczyzn, a u kobiet w podeszłym wieku o około 40% większe niż u mężczyzn. Nie zaobserwowano jednak wyraźnych różnic między płciami w klirensie skorygowanym z uwzględnieniem masy ciała, a ponieważ dawki retygabiny zwiększa się stopniowo odpowiednio do indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta, nie jest konieczne dostosowanie dawek w zależności od płci.

Rasa

Analiza post hoc obejmująca dane z różnych badań z udziałem zdrowych ochotników wykazała zmniejszenie klirensu retygabiny o 20% u zdrowych ochotników rasy czarnej w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami rasy białej. Jednak efektu tego nie uznano za istotny klinicznie, w związku z czym nie zaleca się dostosowywania dawek produktu Trobalt.

Dzieci i młodzież

Nie oceniano farmakokinetyki retygabiny u dzieci poniżej 12 roku życia.

Wyniki otwartego badania dotyczącego farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonego z udziałem pięciu osób w wieku od 12 do 18 lat, u których występowały napady częściowe, wskazują, że farmakokinetyka retygabiny u młodzieży odpowiada farmakokinetyce retygabiny u osób dorosłych. Nie określono jednak skuteczności i bezpieczeństwa stosowania retygabiny u młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym maksymalne dawki były ograniczone przez nadmierne działania farmakologiczne retygabiny (w tym ataksję, hipokinezę oraz drżenia). Po

zastosowaniu dawek na poziomie bez obserwowanego efektu, ekspozycja zwierząt w tych badaniach była na ogół mniejsza niż występująca u ludzi po zastosowaniu zalecanych dawek klinicznych.

W badaniach prowadzonych na psach obserwowano powiększenie pęcherzyka żółciowego, lecz nie występowała cholestaza ani inne oznaki zaburzeń czynności pęcherzyka żółciowego, a objętość wydostającej się żółci nie ulegała zmianie. Powiększenie pęcherzyka żółciowego u psów powodowało ogniskowy ucisk wątroby. W warunkach klinicznych nie zaobserwowano oznak zaburzeń czynności pęcherzyka żółciowego.

Dane z badań nieklinicznych nie wskazują na szczególne zagrożenia dla ludzi na podstawie badań genotoksyczności i rakotwórczości.

Toksyczny wpływ na rozród

Retygabina nie wykazuje wpływu na płodność ani na ogólną zdolność do rozrodu.

U szczurów retygabina i (lub) jej metabolity przenikają przez łożysko, co powoduje, że stężenia w tkankach płodu są podobne, jak u matek.

Nie stwierdzono oznak działania teratogenego po podaniu retygabiny ciężarnym zwierzętom w okresie organogenezy. W badaniu rozwoju okołourodzeniowego i pourodzeniowego u szczurów stosowanie retygabiny było związane ze zwiększeniem umieralności okołoporodowej po podaniu w czasie ciąży. Wystąpiło także opóźnienie w rozwoju reakcji przestarcia na bodziec dźwiękowy. Wyniki te obserwowano po ekspozycji mniejszej niż uzyskiwanej przy zastosowaniu dawek zalecanych klinicznie i towarzyszyła im toksyczność matczyna (w tym ataksja, hipokineza, drżenia i zmniejszenie przyrostu masy ciała). Toksyczność matczyna kolidowała z zastosowaniem większych dawek u matek i przez to uniemożliwiła ustalenie marginesów bezpieczeństwa w odniesieniu do leczenia u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka

Tabletka 50 mg:
Alkohol poliwinylowy
Titanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)
Lak aluminiowy indygotyny (E132)
Koszenila (E120)
Lecytyna sojowa
Guma ksantanowa.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki 50 mg

Nieprzezroczyste blistry z folii PVC-PVDC-aluminium. Opakowania zawierające 21 lub 84 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 marca 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 stycznia 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trobalt 100 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg retygabiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Zielone, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 7,1 mm, oznaczone symbolem „RTC 100” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Trobalt jest wskazany jako lek wspomagający leczenie lekoopornych napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów w wieku 18 lat lub więcej z padaczką, gdy odpowiednie leczenie skojarzone z zastosowaniem innych produktów leczniczych okazało się niewystarczające lub nie było tolerowane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę produktu Trobalt należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w celu optymalizacji stosunku skuteczności i tolerancji.

Maksymalna całkowita początkowa dawka dobową wynosi 300 mg (100 mg trzy razy na dobę). Następnie całkowitą dawkę dobową zwiększa się maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji u danego pacjenta. Przewiduje się, że skuteczna dawka podtrzymująca będzie wynosiła od 600 mg na dobę do 1200 mg na dobę.

Maksymalna całkowita dawka podtrzymująca wynosi 1200 mg na dobę. Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności dawek wyższych niż 1200 mg na dobę.

Jeśli pacjent pominie jedną dawkę lub więcej, zaleca się przyjąć dawkę pojedynczą tak szybko, jak to będzie możliwe.

Po przyjęciu pominiętej dawki należy zachować odstęp co najmniej 3 godzinny przed przyjęciem kolejnej dawki, a następnie należy powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku.

Podczas odstawiania produktu Trobalt, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej 3 tygodni (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności retygabiny u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej. U pacjentów tych zaleca się zmniejszenie dawek początkowej i podtrzymującej produktu Trobalt. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg na dobę i w okresie stopniowego zwiększania dawki dawkę dobową należy zwiększać maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta. Dawki większe niż 900 mg na dobę nie są zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Retygabina i jej metabolity są eliminowane głównie przez wydzielanie nerkowe.

Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min; patrz punkt 5.2).

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min; patrz punkt 5.2) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej i podtrzymującej produktu Trobalt o 50%. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg i zaleca się, aby w okresie stopniowego zwiększania dawki całkowitą dawkę dobową zwiększać o 50 mg co tydzień do maksymalnej całkowitej dawki dobowej 600 mg na dobę.

Pacjenci ze schyłkowym stadium choroby nerek poddawani hemodializie powinni w dniu dializy jak zwykle przyjąć trzy dawki leku. Dodatkowo zaleca się przyjęcie pojedynczej uzupełniającej dawki niezwłocznie po hemodializie. Jeśli pod koniec dializy u pacjenta wystąpią przełomowe napady drgawkowe, należy rozważyć podawanie dodatkowej uzupełniającej dawki leku na początku kolejnych zabiegów dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Child-Pugh od 5 do 6; patrz punkt 5.2).

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (wynik w skali Child-Pugh ≥ 7 ; patrz punkt 5.2) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej i podtrzymującej produktu Trobalt o 50%. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg i zaleca się, aby w okresie stopniowego zwiększania dawki łączną dawkę dobową zwiększać o 50 mg co tydzień do maksymalnej całkowitej dawki dobowej 600 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności retygabiny u dzieci poniżej 18 roku życia (patrz punkt 5.2). Aktualnie dostępne dane farmakokinetyczne opisano w punkcie 5.2, jednakże przedstawienie zaleceń odnośnie dawkowania nie jest możliwe.

Sposób podawania

Produkt Trobalt jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy przyjmować w trzech dawkach podzielonych każdego dnia. Tabletki należy połykać w całości; nie należy ich rozgryzać, kruszyć ani dzielić.

Produkt Trobalt można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia oka

Zmiany barwnikowe (zmiany zabarwienia) tkanek oka, w tym siatkówki, obserwowano w długoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem retynabiny, czasem, ale nie zawsze, w połączeniu ze zmianami barwnikowymi skóry, ust lub paznokci (patrz akapit poniżej i punkt 4.8). U niektórych pacjentów odnotowano ustąpienie zmian barwnikowych siatkówki po zakończeniu leczenia retynabiną. Odległe rokowanie odnośnie tego objawu jest obecnie nieznane, jednak niektórym zgłoszeniom towarzyszyło pogorszenie widzenia.

Ponadto rozpoznano także odrębną postać nieprawidłowości plamki żółtej z cechami zwyrodnienia żółtkowatego plamki żółtej (patrz punkt 4.8), w większości przypadków wykrywaną za pomocą techniki obrazowania optyczną tomografią koherencyjną (OCT). Szybkość rozwoju zwyrodnienia żółtkowatego plamki żółtej i jego wpływ na funkcje siatkówki i plamki żółtej oraz widzenie jest niejasny. Zgłaszano występowanie zaburzeń widzenia (zawężenie pola widzenia, utratę ostrości widzenia centralnego, oraz zmniejszoną ostrość wzroku).

Wszyscy pacjenci powinni zostać poddani kompleksowym badaniom okulistycznym na początku leczenia, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy. Badania powinny obejmować badanie ostrości wzroku, badanie w lampie szczelinowej, wykonanie zdjęcia dna oka po rozszerzeniu źrenic oraz badanie plamki żółtej za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (OCT). W razie wykrycia zmian barwnikowych w obrębie siatkówki, zwyrodnienia żółtkowatego plamki żółtej lub zaburzeń widzenia, leczenie produktem Trobalt można kontynuować jedynie po ponownej, wnikliwej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Jeśli leczenie jest kontynuowane, pacjenta należy uważnie obserwować.

Zaburzenia skóry

Zmiany barwnikowe (zmiany zabarwienia) skóry, ust lub paznokci obserwowano w długoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem retynabiny, czasem, ale nie zawsze, w połączeniu ze zmianami barwnikowymi tkanek oka (patrz akapit powyżej i punkt 4.8). U pacjentów, u których wystąpiły te zmiany, leczenie produktem Trobalt można kontynuować jedynie po ponownej, wnikliwej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Zatrzymanie moczu

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem retynabiny obserwowano zatrzymanie moczu, bolesne lub trudne oddawanie moczu i trudności z rozpoczęciem oddawania moczu, zazwyczaj w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Trobalt u pacjentów z ryzykiem zatrzymania moczu; zaleca się, aby informować pacjentów o ryzyku wystąpienia takich objawów.

Odstęp QT

Badanie przewodzenia serca u zdrowych osobników wykazało, że retynabina stosowana w dawkach stopniowo zwiększanych do 1200 mg na dobę wywołała efekt wydłużenia odstępu QT. Średnie wydłużenie skorygowanego odstępu QT (ang. *Individual Correted QT Interval*, QTcI) wynoszące do 6,7 ms (górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności 12,6 ms) zaobserwowano w okresie 3 godzin po podaniu leku. Należy zachować ostrożność przepisując produkt Trobalt z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, jak również u pacjentów z potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem komór, hipokaliemią lub hipomagnezemią, a także u pacjentów rozpoczynających leczenie, którzy są w wieku 65 lat i powyżej.

U tych pacjentów zaleca się wykonanie elektrokardiogramu (EKG) przed rozpoczęciem leczenia produktem Trobalt, a u pacjentów z początkowym skorygowanym odstępem QT >440 ms, EKG należy wykonać po uzyskaniu dawki podtrzymującej.

Zaburzenia psychiczne

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem retygabiny obserwowano stan splątania, zaburzenia psychotyczne i omamy (patrz punkt 4.8). Objawy te zazwyczaj występowały w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i często prowadziły do przerwania leczenia u doznających je pacjentów. Zaleca się informowanie pacjentów o ryzyku wystąpienia takich objawów.

Ryzyko samobójstwa

Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych wykazała również niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają zwiększonego ryzyka po zastosowaniu retygabiny.

Dlatego, pacjenci powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych oraz należy rozważyć odpowiednie leczenie. Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni zostać poinformowani o potrzebie zasięgnięcia porady lekarskiej w razie wystąpienia objawów myśli i zachowań samobójczych.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko niepożądanych zdarzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zatrzymania moczu i migotania przedsionków może być zwiększone. Trobalt musi być stosowany z ostrożnością w tej grupie pacjentów i zaleca się stosowanie mniejszych dawek początkowej i podtrzymującej (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Napady padaczkowe związane z odstawieniem

Produkt Trobalt należy odstawiać stopniowo w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia związanych z tym napadów padaczkowych. Zaleca się, aby dawkę produktu Trobalt zmniejszać przez okres co najmniej 3 tygodni, chyba że względy bezpieczeństwa wymagają szybkiego odstawienia (patrz punkt 4.2).

Badania laboratoryjne

Wykazano, że stosowanie retygabiny może zaburzać kliniczne badania laboratoryjne stężenia bilirubiny, zarówno w surowicy, jak i w moczu, co może prowadzić do fałszywie, zawyżonych ich wyników.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych.

Inne przeciwpadaczkowe produkty lecznicze

Dane z badań *in vitro* wskazują na niewielki potencjał interakcji z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Z tego względu, potencjał interakcji oceniono na podstawie łącznej analizy badań klinicznych. Wyniki potwierdziły dane uzyskane z badań *in vitro*, chociaż nie stanowią tak silnego dowodu, jak dane z pojedynczego badania klinicznego dotyczącego interakcji.

Jak wynika z tych zebranych danych, retygabina nie wykazywała klinicznie istotnego wpływu na najmniejsze stężenie w osoczu następujących przeciwpadaczkowych produktów leczniczych:

- karbamazepiny, klobazamu, klonazepamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, pregabaliny, topiramatu, walproinianu, zonisamidu.

Ponadto, jak wynika z zebranych danych, nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu następujących przeciwpadaczkowych produktów leczniczych na farmakokinetykę retygabiny:

- lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, topiramatu, walproinianu.

Niniejsza analiza nie wykazała również klinicznie istotnego wpływu induktorów (fenytoiny, karbamazepiny ani fenobarbitalu) na klirens retygabiny.

Jednakże badania w stanie stacjonarnym na ograniczonej liczbie pacjentów w mniejszych badaniach II fazy wykazały że:

- fenytoina może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na retygabinę o 35%
- karbamazepina może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na retygabinę o 33%

Interakcja z digoksyną

Wyniki badania *in vitro* wykazały, że N-acetylowany metabolit retygabiny (NAMR) hamuje zachodzący przy udziale glikoproteiny P transport digoksyny w sposób zależny od stężenia.

Jak wykazało badanie kliniczne przeprowadzone u zdrowych ochotników, dawki terapeutyczne retygabiny (600 – 1200 mg na dobę) powodowały niewielkie (8–18%) zwiększenie wartości AUC digoksyny po podaniu jej w pojedynczej dawce doustnej. Zwiększenie wartości AUC digoksyny nie wydaje się zależne od dawki retygabiny ani klinicznie istotne. Nie stwierdzono znaczącej zmiany C_{max} digoksyny. Nie jest konieczne dostosowanie dawki digoksyny.

Interakcje z lekami znieczulającymi

Produkt Trobalt może wydłużać czas znieczulenia indukowanego przez niektóre leki znieczulające (na przykład tiopental sodu; patrz punkt 5.1).

Interakcja z alkoholem

Spożywanie etanolu (1,0 g/kg mc.) równocześnie z przyjmowaniem retygabiny (200 mg) powodowało nasilenie nieostrego widzenia u zdrowych ochotników. Zaleca się, aby informować pacjentów o potencjalnym wpływie na wzrok przyjmowania produktu Trobalt równocześnie z alkoholem.

Doustne środki antykoncepcyjne

Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu retygabiny w dawkach do 750 mg na dobę na farmakokinetykę estrogenowego (etynyloestradiol) ani progestagenowego (noretyndron) składnika doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponadto nie stwierdzono też klinicznie istotnego wpływu małych dawek dwuskładnikowych środków antykoncepcyjnych na farmakokinetykę retygabiny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólne zagrożenia związane z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

Kobietom w wieku prokreacyjnym należy udzielić specjalistycznej porady. U kobiety, która planuje zajść w ciążę, należy ocenić konieczność stosowania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych. U kobiet leczonych z powodu padaczki należy unikać nagłego odstawienia leków przeciwpadaczkowych, ponieważ może to prowadzić do przełomowych napadów drgawkowych, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka.

Ryzyko wad wrodzonych zwiększa się 2 do 3 razy u potomstwa matek leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w porównaniu z przewidywaną częstością występowania w populacji ogólnej, która wynosi około 3%. Najczęściej zgłaszanymi wadami są: rozszczep wargi, wady układu sercowo-naczyniowego i wady cewy nerwowej. Leczenie wieloma

przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi jest związane z większym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych niż monoterapia, w związku z czym należy, gdy to możliwe, stosować monoterapię.

Ryzyko związane z produktem Trobalt

Brak wystarczających danych na temat stosowania retygabiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające do oceny toksyczności reprodukcyjnej, ponieważ stężenia w osoczu uzyskane w tych badaniach były mniejsze niż osiągnięte u ludzi po zastosowaniu zalecanych dawek (patrz punkt 5.3). W badaniu oceniającym rozwój szczurów, których matki otrzymywały retygabinę podczas ciąży, zaobserwowano opóźnienie rozwoju reakcji przestachu na bodziec dźwiękowy u potomstwa (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

Nie zaleca się stosowania produktu Trobalt podczas ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy retygabina przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały wydzielanie retygabiny i (lub) jej metabolitów do mleka. Decyzja co do kontynuowania lub przerwania karmienia piersią albo do kontynuowania lub przerwania leczenia produktem Trobalt powinna zostać podjęta z uwzględnieniem korzyści związanych z karmieniem piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia produktem Trobalt dla matki.

Płodność

W badaniach prowadzonych na zwierzętach nie zaobserwowano wpływu leczenia retygabiną na płodność. Jednak stężenia w osoczu uzyskane w tych badaniach były mniejsze niż osiągnięte u ludzi po zastosowaniu zalecanych dawek (patrz punkt 5.3).

Nie ustalono wpływu retygabiny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W kontrolowanych badaniach klinicznych zaobserwowano działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, senność, podwójne widzenie i nieostre widzenie, szczególnie w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Zaleca się poinformowanie pacjentów o ryzyku wystąpienia takich działań niepożądanych na początku leczenia i po każdym zwiększeniu dawki, a także zalecenie im unikania prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, dopóki wpływ produktu Trobalt nie zostanie określony.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa z trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych za pomocą placebo badań, działania niepożądane miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie i najczęściej występowały w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia. Zaobserwowano wyraźną zależność od dawki w przypadku następujących zaburzeń: zawrotów głowy, senności, stanu splątania, afazji, zaburzeń koordynacji, drzeń, zaburzeń równowagi, zaburzeń pamięci, zaburzeń chodu, nieostrego widzenia i zaparc.

Działania niepożądane, które najczęściej powodowały przerwanie leczenia, obejmowały zawroty głowy, senność, uczucie zmęczenia i stan splątania.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję:

Bardzo częste: $\geq 1/10$

Częste: ≥od 1/100 do <1/10
 Niezbyt częste: ≥od 1/1 000 do <1/100
 Rzadkie: ≥od 1/10 000 do <1/1 000
 Bardzo rzadkie: <1/10 000

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Grupa układowo-narządowa	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Przyrost masy ciała Zwiększenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne		Stan splątania Zaburzenia psychiatryczne Omamy Dezorientacja Lęk	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Senność	Amnezja Afazja Zaburzenia koordynacji Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego Parestezje Drżenia Zaburzenia równowagi Zaburzenia pamięci Dysfagia Zaburzenia wymowy Zaburzenia uwagi Zaburzenia chodu Drgawki kloniczne	Hipokinezja
Zaburzenia oka	Zmiany zabarwienia tkanek oka, w tym siatkówki, obserwowane po kilkuletnim leczeniu. Niektórym z tych zmian towarzyszyło pogorszenie widzenia.	Podwójne widzenie Nieostre widzenie Nabyte zwyrodnienie żółtkowate plamki żółtej	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Zaparcia Niestrawność Suchość w jamie ustnej	Zaburzenia połykania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie wyników badań czynnościowych	

Grupa układowo-narządowa	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
		wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zasinienie (niebieskoszare zabarwienie) paznokci, ust i (lub) skóry, zazwyczaj po zastosowaniu dużych dawek i po kilkuletnim leczeniu.		Wysypka skórna Nadmierna potliwość
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Dyzuria Trudności z rozpoczęciem oddawania moczu Krwiomocz Nieprawidłowe zabarwienie moczu	Zatrzymanie moczu Kamica nerkowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Oslabienie Złe samopoczucie Obrzęki obwodowe	

Opis wybranych działań niepożądanych

W zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa działania niepożądane związane z zaburzeniami oddawania moczu, w tym zatrzymanie moczu, stwierdzono u 5% pacjentów leczonych retygabiną (patrz punkt 4.4). Większość przypadków wystąpiła w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i nie zaobserwowano wyraźnej zależności od dawki.

W zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów leczonych retygabiną stan splątania odnotowano u 9% pacjentów, omamy u 2% pacjentów, a zaburzenia psychotyczne u 1% pacjentów (patrz punkt 4.4). Większość działań niepożądanych wystąpiła w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i wyraźną zależność od dawki zaobserwowano tylko w odniesieniu do stanu splątania.

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych u osób biorących udział w badaniu klinicznym wykazały odsetek zdarzeń niepożądanych polegających na zmianie zabarwienia paznokci, ust, skóry i/lub błony śluzowej u pacjentów po rocznej ekspozycji wynoszący 3,6%. Skumulowana częstość występowania zdarzenia niepożądanego w ciągu jednego roku, dwóch, trzech, czterech i pięciu lat trwania ekspozycji wyniosła odpowiednio: 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% oraz 16,7%.

U około 30-40% osób biorących udział w badaniu klinicznym, którym podawano retygabinę i które poddano badaniu skóry i/lub badaniu okulistycznemu, stwierdzono zmianę zabarwienia paznokci, ust, skóry i/lub błony śluzowej lub zmiany w zabarwieniu struktur oka nie dotyczące siatkówki. U około 15-30% osób biorących udział w badaniu klinicznym, którym podawano retygabinę i które poddano badaniu okulistycznemu, stwierdzono zmiany zabarwienia siatkówki. Ponadto, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w zgłoszeniach spontanicznych, odnotowano przypadki nabytego zwyrodnienia plamki żółtej typu żółtkowatego.

Dane uzyskane u pacjentów w podeszłym wieku wskazują, że mogą u nich częściej wystąpić niektóre zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, w tym senność, amnezja, zaburzenia koordynacji, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, drżenia, zaburzenia równowagi, zaburzenia pamięci i zaburzenia chodu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Doświadczenia z przedawkowaniem retygabiny są ograniczone.

Podczas badań klinicznych donoszono o przedawkowaniu retygabiny ponad 2 500 mg na dobę. Oprócz działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu dawek terapeutycznych, objawy przedawkowania retygabiny obejmowały pobudzenie, agresywne zachowanie i drażliwość. Nie zaobserwowano żadnych następstw.

W badaniu z udziałem ochotników u dwóch osób w okresie 3 godzin po otrzymaniu pojedynczej dawki retygabiny 900 mg zaobserwowano zaburzenia rytmu serca (zatrzymanie akcji serca, asystolię lub częstoskurcz komorowy). Zaburzenia rytmu serca ustąpiły samoistnie, a obaj ochotnicy wyzdrowieli bez następstw.

Postępowanie

W razie przedawkowania zaleca się, aby pacjent otrzymał odpowiednie leczenie wspomagające zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w tym monitorowanie zapisu EKG. Dalsze postępowanie należy prowadzić zgodnie z zaleceniami Krajowego Centrum Informacji Toksykologicznej, o ile możliwe jest uzyskanie takich zaleceń.

Wykazano, że hemodializa zmniejsza stężenia retygabiny i NAMR w osoczu o około 50%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N 03 AX 21

Mechanizm działania

Kanały potasowe są jednymi z kanałów jonowych bramkowanych napięciem występującymi w komórkach nerwowych i są ważnymi czynnikami determinującymi aktywność neuronów. Badania *in vitro* wskazują na to, że retygabina działa głównie poprzez otwarcie kanałów potasowych w neuronach (KCNQ2 [Kv7,2] i KCNQ3 [Kv7,3]). Powoduje to stabilizację potencjału spoczynkowego błony i kontroluje podprogową pobudliwość elektryczną w neuronach, zapobiegając inicjacji serii potencjałów czynnościowych, jakie występują w napadzie padaczkowym. Mutacje w kanałach KCNQ leżą u podstaw wielu dziedzicznych zaburzeń występujących u ludzi, w tym także padaczki (KCNQ2 i 3). Mechanizm działania retygabiny na kanały potasowe został dobrze udokumentowany, jednak inne mechanizmy, w jakich retygabina może wykazywać działanie przeciwpadaczkowe, nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione.

W wielu modelach napadów padaczkowych retygabina podnosiła próg indukowania napadów padaczkowych przez maksymalny wstrząs elektryczny, pentylenotetrazol, pikrotoksynę i N-metylo-D-asparaginian (NMDA). Retygabina wykazuje również właściwości hamujące w wielu modelach

rozniecania (kindlingu), na przykład w stanie pełnego kindlingu oraz w niektórych przypadkach w trakcie rozwoju kindlingu. Ponadto retygabina skutecznie zapobiega napadom o postaci stanu padaczkowego u gryzoni ze zmianami epileptogennymi indukowanymi kobaltem, jak również hamuje toniczne skurcze prostowników u myszy z genetyczną skłonnością do tego zaburzenia. Nie wiadomo jednak, jakie może być znaczenie tych modeli w kontekście padaczki występującej u ludzi.

Działania farmakodynamiczne

U szczurów retygabina wydłuża czas snu indukowanego tiopentalem sodu z około 4 min do 53 min, a czas snu indukowanego propofolem z około 8 min do 12 min. Nie zaobserwowano wpływu na czas snu indukowanego halotanem ani metoheksytalem sodu. Retygabina może wydłużać czas znieczulenia indukowanego przez niektóre leki znieczulające (na przykład tiopental sodu).

Skuteczność kliniczna leczenia wspomagającego retygabiną w napadach o początku ogniskowym

Przeprowadzono trzy wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane za pomocą placebo badania z udziałem łącznie 1239 dorosłych pacjentów w celu oceny skuteczności retygabiny w leczeniu wspomagającym napadów o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia. U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do tych badań występowały napady padaczkowe, które nie były odpowiednio kontrolowane mimo jednoczesnego stosowania 1 do 3 przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, a ponad 75% wszystkich pacjentów przyjmowało równocześnie ≥ 2 przeciwpadaczkowe produkty lecznicze. We wszystkich badaniach średni czas występowania padaczki u pacjentów wynosił 22 lata, a mediana wyjściowej częstości napadów padaczkowych wynosiła od 8 do 12 na 28 dni. Pacjentów randomizowano do grup otrzymujących placebo lub retygabinę w dawkach 600, 900 lub 1200 mg na dobę (patrz tabela 1). W trwającym 8 tygodni okresie wyjściowym u pacjentów musiały wystąpić ≥ 4 napady padaczkowe o początku ogniskowym w ciągu 28 dni. Okres bez napadów nie mógł trwać ≥ 21 dni. Czas trwania fazy leczenia podtrzymującego wynosił 8 lub 12 tygodni.

Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności były następujące:

- zmiana procentowa łącznej częstości napadów częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do rozpoczęcia fazy leczenia podwójnie zaślepionego (łącznie w fazie zwiększania dawek i w fazie leczenia podtrzymującego) we wszystkich trzech badaniach
- częstość odpowiedzi (zdefiniowana jako odsetek pacjentów z ponad 50% redukcją całkowitej częstości napadów częściowych w okresie 28 dni) od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego (tylko w badaniach 301 i 302).

Retygabina była skuteczna w leczeniu wspomagającym u osób dorosłych z napadami o początku ogniskowym w trzech badaniach klinicznych (tabela 1). Retygabina w dawce 600 mg na dobę (jedno badanie), 900 mg na dobę (dwa badania) i 1 200 mg na dobę (dwa badania) była statystycznie istotnie skuteczniejsza niż placebo.

Badania nie zostały zaprojektowane w celu oceny określonych połączeń przeciwpadaczkowych produktów leczniczych. W konsekwencji, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania retygabiny jednocześnie z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi rzadziej stosowanymi w leczeniu skojarzonym w badaniach klinicznych, w tym z lewetiracetamem, nie zostały jednoznacznie wykazane.

Tabela 1. Podsumowanie zmian procentowych w całkowitej częstości występowania napadów padaczkowych w okresie 28 dni oraz w częstości odpowiedzi

Badanie (n = populacja w fazie leczenia podwójnie zaślepionego; <i>n = populacja w fazie leczenia podtrzymującego</i>)	Placebo	Retygabina		
		600 mg/dobę	900 mg/dobę	1200 mg/dobę
Badanie 205 (n=396; n=303)				
Zmiana % łącznej częstości napadów częściowych (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Częstość odpowiedzi (wtórny punkt końcowy)	26%	28%	41%	41%*
Badanie 301 (n=305; n=256)				
Zmiana % łącznej częstości napadów częściowych (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Częstość odpowiedzi	23%	~	~	56%*
Badanie 302 (n=538; n=471)				
Zmiana % łącznej częstości napadów częściowych (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Częstość odpowiedzi	19%	39%*	47%*	~

* Statystycznie istotne, $p \leq 0,05$

~ Nie badano dawki

W fazach dodatkowych leczenia otwartego tych trzech badań kontrolowanych za pomocą placebo skuteczność utrzymywała się w okresie oceny przez co najmniej 12 miesięcy (365 pacjentów).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu Trobalt u dzieci w wieku od 0 do ukończenia 2 lat z zespołem Lennox-Gastauta (w celu uzyskania informacji dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań produktu Trobalt u pacjentów w wieku od 2 lat do ukończenia 18 lat z zespołem Lennox-Gastauta, a także u pacjentów w wieku od 0 do ukończenia 18 lat z napadami o początku ogniskowym (w celu uzyskania informacji dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Zarówno po podaniu doustnym dawki jednorazowej, jak i dawek wielokrotnych retygabina jest szybko wchłaniana, przy czym mediana wartości t_{max} wynosiła zazwyczaj od 0,5 do 2 godzin. Bezwzględna biodostępność retygabiny po podaniu doustnym w stosunku do dawki dożylniej wynosi około 60%.

Podawanie retygabiny podczas posiłku o dużej zawartości tłuszczów nie powodowało zmian w ogólnym stopniu wchłaniania retygabiny, jednak posiłek zmniejszył międzyosobniczą zmienność C_{max} (23%) w porównaniu do podania na czczo (41%) i prowadził do zwiększenia C_{max} (38%). Wpływ pokarmu na C_{max} w zwykłych warunkach klinicznych przypuszczalnie nie jest klinicznie istotny. W związku z tym produkt Trobalt można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

Dystrybucja

Retygabina wiąże się z białkami osocza w około 80% w zakresie stężeń od 0,1 do 2 µg/ml. Objętość dystrybucji retygabiny w stanie stacjonarnym wynosi od 2 do 3 l/kg po podaniu dożylnym.

Metabolizm

Retygabina jest w znacznym stopniu metabolizowana u ludzi. Znaczna część dawki retygabiny jest przekształcana do nieaktywnych N-glukuronidów. Retygabina jest także metabolizowana do N-acetylowanego metabolitu (NAMR), który także ulega później glukuronidacji. W modelach napadów padaczkowych u zwierząt NAMR także wykazuje działanie przeciwpadaczkowe, lecz słabsze niż retygabina.

Nie ma danych wskazujących na metabolizm oksydacyjny retygabiny lub NAMR w wątrobie przez enzymy cytochromu P450. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby równoczesne przyjmowanie inhibitorów lub induktorów enzymów cytochromu P450 miało wpływ na farmakokinetykę retygabiny lub NAMR.

Badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazały jedynie niewielkie hamowanie lub brak hamowania przez retygabinę głównych izoenzymów cytochromu P450 (w tym CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5). Ponadto retygabina i NAMR nie indukują CYP1A2 ani CYP3A4/5 w pierwotnych hepatocytach ludzkich. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby retygabina miała wpływ na farmakokinetykę substratów głównych izoenzymów cytochromu P450 poprzez mechanizmy hamowania lub indukcji.

Eliminacja

Retygabina jest usuwana zarówno w mechanizmie metabolizmu wątrobowego, jak i wydalania przez nerki. Łącznie około 84% dawki jest wydalane z moczem, w tym metabolit N-acetylowany (18%), N-glukuronidy macierzystej substancji czynnej metabolitu N-acetylowanego (24%) oraz macierzysta substancja czynna (36%). Tylko 14% retygabiny jest wydalane z kałem. Okres półtrwania retygabiny wynosi około 6 do 10 godzin. Całkowity klirens retygabiny z osocza po podaniu dożylnym wynosi zazwyczaj od 0,4 do 0,6 l/h/kg mc.

Liniowość

Farmakokinetyka retygabiny jest zasadniczo liniowa w zakresie dawek pojedynczych od 25 do 600 mg u zdrowych ochotników oraz do 1 200 mg na dobę u pacjentów z padaczką, bez niespodziewanej kumulacji po wielokrotnym podaniu.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych wartość AUC retygabiny była większa o około 30% u ochotników z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) oraz o około 100% u ochotników z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dostosowanie dawki produktu Trobalt zalecane jest u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, natomiast nie zaleca się dostosowania dawki produktu Trobalt u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wartość AUC retygabiny była większa o około 100% u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

W drugim badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych przewlekłej hemodializie (n=8), w rezultacie dializy rozpoczętej po około 4 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki retygabiny (100 mg) mediana zmniejszenia wartości

stężenia retygabiny w osoczu od początku do końca trwania dializy wynosiła 52%. Zakres wartości procentowych zmniejszenia stężenia w osoczu w trakcie dializy wyniósł od 34% do 50%, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego redukcja wyniosła 17%.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian AUC retygabiny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 5 lub 6 w skali Child-Pugh). Wartość AUC retygabiny zwiększyła się o około 50% u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 7 do 9 w skali Child-Pugh) oraz o około 100% u ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik >9 w skali Child-Pugh) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie dawki produktu Trobalt (patrz punkt 4.2).

Masa ciała

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej klirens retygabiny zwiększał się wraz ze wzrostem powierzchni ciała. Jednak nie uważa się, aby wzrost ten był istotny klinicznie, a ponieważ dawki retygabiny zwiększa się stopniowo odpowiednio do indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta, nie jest konieczne dostosowanie dawek w zależności od masy ciała.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych, retygabina była eliminowana wolniej przez zdrowych ochotników w podeszłym wieku (66 do 82 lat) niż przez zdrowych młodych dorosłych ochotników, co przekładało się na większe wartości AUC (o około 40 do 50%) i dłuższy końcowy okres półtrwania (30%) (patrz punkt 4.2).

Płeć

Wyniki badania oceniającego dawki pojedyncze wykazały, że u młodych dorosłych ochotników wartość $C_{\max}$ retygabiny była o około 65% większa u kobiet niż u mężczyzn, a u ochotników w podeszłym wieku (od 66 do 82 lat) wartość $C_{\max}$ retygabiny była o około 75% większa u kobiet niż u mężczyzn. Gdy wartość $C_{\max}$ skorygowano z uwzględnieniem masy ciała, wartości u młodych kobiet były o około 30% większe niż u mężczyzn, a u kobiet w podeszłym wieku o około 40% większe niż u mężczyzn. Nie zaobserwowano jednak wyraźnych różnic między płciami w klirensie skorygowanym z uwzględnieniem masy ciała, a ponieważ dawki retygabiny zwiększa się stopniowo odpowiednio do indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta, nie jest konieczne dostosowanie dawek w zależności od płci.

Rasa

Analiza post hoc obejmująca dane z różnych badań z udziałem zdrowych ochotników wykazała zmniejszenie klirensu retygabiny o 20% u zdrowych ochotników rasy czarnej w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami rasy białej. Jednak efektu tego nie uznano za istotny klinicznie, w związku z czym nie zaleca się dostosowywania dawek produktu Trobalt.

Dzieci i młodzież

Nie oceniano farmakokinetyki retygabiny u dzieci poniżej 12 roku życia.

Wyniki otwartego badania dotyczącego farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonego z udziałem pięciu osób w wieku od 12 do 18 lat, u których występowały napady częściowe, wskazują, że farmakokinetyka retygabiny u młodzieży odpowiada farmakokinetyce retygabiny u osób dorosłych. Nie określono jednak skuteczności i bezpieczeństwa stosowania retygabiny u młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym maksymalne dawki były ograniczone przez nadmierne działania farmakologiczne retygabiny (w tym ataksję, hipokinezę oraz drżenia). Po

zastosowaniu dawek na poziomie bez obserwowanego efektu, ekspozycja zwierząt w tych badaniach była na ogół mniejsza niż występująca u ludzi po zastosowaniu zalecanych dawek klinicznych.

W badaniach prowadzonych na psach obserwowano powiększenie pęcherzyka żółciowego, lecz nie występowała cholestaza ani inne oznaki zaburzeń czynności pęcherzyka żółciowego, a objętość wydostającej się żółci nie ulegała zmianie. Powiększenie pęcherzyka żółciowego u psów powodowało ogniskowy ucisk wątroby. W warunkach klinicznych nie zaobserwowano oznak zaburzeń czynności pęcherzyka żółciowego.

Dane z badań nieklinicznych nie wskazują na szczególne zagrożenia dla ludzi na podstawie badań genotoksyczności i rakotwórczości.

Toksyczny wpływ na rozród

Retygabina nie wykazuje wpływu na płodność ani na ogólną zdolność do rozrodu.

U szczurów retygabina i (lub) jej metabolity przenikają przez łożysko, co powoduje, że stężenia w tkankach płodu są podobne, jak u matek.

Nie stwierdzono oznak działania teratogenego po podaniu retygabiny ciężarnym zwierzętom w okresie organogenezy. W badaniu rozwoju okołourodzeniowego i pourodzeniowego u szczurów stosowanie retygabiny było związane ze zwiększeniem umieralności okołoporodowej po podaniu w czasie ciąży. Wystąpiło także opóźnienie w rozwoju reakcji przestarcia na bodziec dźwiękowy. Wyniki te obserwowano po ekspozycji mniejszej niż uzyskiwanej przy zastosowaniu dawek zalecanych klinicznie i towarzyszyła im toksyczność matczyna (w tym ataksja, hipokineza, drżenia i zmniejszenie przyrostu masy ciała). Toksyczność matczyna kolidowała z zastosowaniem większych dawek u matek i przez to uniemożliwiła ustalenie marginesów bezpieczeństwa w odniesieniu do leczenia u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

kroscarmeloza sodowa
Hypromeloza
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka

Tabletki 100 mg:
Alkohol poliwinylowy
Titanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)
Lak aluminiowy indygotyny (E132)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Lecytyna sojowa
Guma ksantanowa.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki 100 mg

Nieprzezroczyste blistry z folii PVC-PVDC-aluminium. Opakowania zawierające 21 lub 84 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 marca 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 stycznia 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trobalt 200 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg retygabiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana .

Żółte, podłużne tabletki powlekane, o wymiarach 7,1 mm na 14 mm, oznaczone symbolem „RTG-200” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Trobalt jest wskazany jako lek wspomagający leczenie lekoopornych napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów w wieku 18 lat lub więcej z padaczką, gdy odpowiednie leczenie skojarzone z zastosowaniem innych produktów leczniczych okazało się niewystarczające lub nie było tolerowane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę produktu Trobalt należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w celu optymalizacji stosunku skuteczności i tolerancji.

Maksymalna całkowita początkowa dawka dobową wynosi 300 mg (100 mg trzy razy na dobę). Następnie całkowitą dawkę dobową zwiększa się maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji u danego pacjenta. Przewiduje się, że skuteczna dawka podtrzymująca będzie wynosiła od 600 mg na dobę do 1200 mg na dobę.

Maksymalna całkowita dawka podtrzymująca wynosi 1200 mg na dobę. Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności dawek wyższych niż 1200 mg na dobę.

Jeśli pacjent pominie jedną dawkę lub więcej, zaleca się przyjąć dawkę pojedynczą tak szybko, jak to będzie możliwe.

Po przyjęciu pominiętej dawki należy zachować odstęp co najmniej 3 godzinny przed przyjęciem kolejnej dawki, a następnie należy powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku.

Podczas odstawiania produktu Trobalt, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej 3 tygodni (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności retygabiny u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej. U pacjentów tych zaleca się zmniejszenie dawek początkowej i podtrzymującej produktu Trobalt. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg na dobę i w okresie stopniowego zwiększania dawki dawkę dobową należy zwiększać maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta. Dawki większe niż 900 mg na dobę nie są zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Retygabina i jej metabolity są eliminowane głównie przez wydzielanie nerkowe.

Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min; patrz punkt 5.2).

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min; patrz punkt 5.2) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej i podtrzymującej produktu Trobalt o 50%. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg i zaleca się, aby w okresie stopniowego zwiększania dawki całkowitą dawkę dobową zwiększać o 50 mg co tydzień do maksymalnej całkowitej dawki dobowej 600 mg na dobę.

Pacjenci ze schyłkowym stadium choroby nerek poddawani hemodializie powinni w dniu dializy jak zwykle przyjąć trzy dawki leku. Dodatkowo zaleca się przyjęcie pojedynczej uzupełniającej dawki niezwłocznie po hemodializie. Jeśli pod koniec dializy u pacjenta wystąpią przełomowe napady drgawkowe, należy rozważyć podawanie dodatkowej uzupełniającej dawki leku na początku kolejnych zabiegów dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Child-Pugh od 5 do 6; patrz punkt 5.2).

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (wynik w skali Child-Pugh ≥ 7 ; patrz punkt 5.2) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej i podtrzymującej produktu Trobalt o 50%. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg i zaleca się, aby w okresie stopniowego zwiększania dawki łączną dawkę dobową zwiększać o 50 mg co tydzień do maksymalnej całkowitej dawki dobowej 600 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności retygabiny u dzieci poniżej 18 roku życia (patrz punkt 5.2). Aktualnie dostępne dane farmakokinetyczne opisano w punkcie 5.2, jednakże przedstawienie zaleceń odnośnie dawkowania nie jest możliwe.

Sposób podawania

Produkt Trobalt jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy przyjmować w trzech dawkach podzielonych każdego dnia. Tabletki należy połykać w całości; nie należy ich rozgryzać, kruszyć ani dzielić.

Produkt Trobalt można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia oka

Zmiany barwnikowe (zmiany zabarwienia) tkanek oka, w tym siatkówki, obserwowano w długoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem retygabiny, czasem, ale nie zawsze, w połączeniu ze zmianami barwnikowymi skóry, ust lub paznokci (patrz akapit poniżej i punkt 4.8). U niektórych pacjentów odnotowano ustąpienie zmian barwnikowych siatkówki po zakończeniu leczenia retygabiną. Odległe rokowanie odnośnie tego objawu jest obecnie nieznane, jednak niektórym zgłoszeniom towarzyszyło pogorszenie widzenia.

Ponadto rozpoznano także odrębną postać nieprawidłowości plamki żółtej z cechami zwyrodnienia żółtkowatego plamki żółtej (patrz punkt 4.8), w większości przypadków wykrywaną za pomocą techniki obrazowania optyczną tomografią koherencyjną (OCT). Szybkość rozwoju zwyrodnienia żółtkowatego plamki żółtej i jego wpływ na funkcje siatkówki i plamki żółtej oraz widzenie jest niejasny. Zgłaszano występowanie zaburzeń widzenia (zawężenie pola widzenia, utratę ostrości widzenia centralnego, oraz zmniejszoną ostrość wzroku).

Wszyscy pacjenci powinni zostać poddani kompleksowym badaniom okulistycznym na początku leczenia, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy. Badania powinny obejmować badanie ostrości wzroku, badanie w lampie szczelinowej, wykonanie zdjęcia dna oka po rozszerzeniu źrenic oraz badanie plamki żółtej za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (OCT). W razie wykrycia zmian barwnikowych w obrębie siatkówki, zwyrodnienia żółtkowatego plamki żółtej lub zaburzeń widzenia, leczenie produktem Trobalt można kontynuować jedynie po ponownej, wnikliwej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Jeśli leczenie jest kontynuowane, pacjenta należy uważnie obserwować.

Zaburzenia skóry

Zmiany barwnikowe (zmiany zabarwienia) skóry, ust lub paznokci obserwowano w długoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem retygabiny, czasem, ale nie zawsze, w połączeniu ze zmianami barwnikowymi tkanek oka (patrz akapit powyżej i punkt 4.8). U pacjentów, u których wystąpiły te zmiany, leczenie produktem Trobalt można kontynuować jedynie po ponownej, wnikliwej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Zatrzymanie moczu

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem retygabiny obserwowano zatrzymanie moczu, bolesne lub trudne oddawanie moczu i trudności z rozpoczęciem oddawania moczu, zazwyczaj w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Trobalt u pacjentów z ryzykiem zatrzymania moczu; zaleca się, aby informować pacjentów o ryzyku wystąpienia takich objawów.

Odstęp QT

Badanie przewodzenia serca u zdrowych osobników wykazało, że retygabina stosowana w dawkach stopniowo zwiększanych do 1200 mg na dobę wywołała efekt wydłużenia odstępu QT. Średnie wydłużenie skorygowanego odstępu QT (ang. *Individual Correted QT Interval*, QTcI) wynoszące do 6,7 ms (górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności 12,6 ms) zaobserwowano w okresie 3 godzin po podaniu leku. Należy zachować ostrożność przepisując produkt Trobalt z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, jak również u pacjentów z potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem komór, hipokaliemią lub hipomagnezemią, a także u pacjentów rozpoczynających leczenie, którzy są w wieku 65 lat i powyżej.

U tych pacjentów zaleca się wykonanie elektrokardiogramu (EKG) przed rozpoczęciem leczenia produktem Trobalt, a u pacjentów z początkowym skorygowanym odstępem QT >440 ms, EKG należy wykonać po uzyskaniu dawki podtrzymującej.

Zaburzenia psychiczne

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem retygabiny obserwowano stan splątania, zaburzenia psychotyczne i omamy (patrz punkt 4.8). Objawy te zazwyczaj występowały w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i często prowadziły do przerwania leczenia u doznających je pacjentów. Zaleca się informowanie pacjentów o ryzyku wystąpienia takich objawów.

Ryzyko samobójstwa

Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych wykazała również niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają zwiększonego ryzyka po zastosowaniu retygabiny.

Dlatego, pacjenci powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych oraz należy rozważyć odpowiednie leczenie. Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni zostać poinformowani o potrzebie zasięgnięcia porady lekarskiej w razie wystąpienia objawów myśli i zachowań samobójczych.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko niepożądanych zdarzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zatrzymania moczu i migotania przedsionków może być zwiększone. Trobalt musi być stosowany z ostrożnością w tej grupie pacjentów i zaleca się stosowanie mniejszych dawek początkowej i podtrzymującej (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Napady padaczkowe związane z odstawieniem

Produkt Trobalt należy odstawiać stopniowo w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia związanych z tym napadów padaczkowych. Zaleca się, aby dawkę produktu Trobalt zmniejszać przez okres co najmniej 3 tygodni, chyba że względy bezpieczeństwa wymagają szybkiego odstawienia (patrz punkt 4.2).

Badania laboratoryjne

Wykazano, że stosowanie retygabiny może zaburzać kliniczne badania laboratoryjne stężenia bilirubiny, zarówno w surowicy, jak i w moczu, co może prowadzić do fałszywie zawyżonych ich wyników.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych.

Inne przeciwpadaczkowe produkty lecznicze

Dane z badań *in vitro* wskazują na niewielki potencjał interakcji z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Z tego względu, potencjał interakcji oceniono na podstawie łącznej analizy badań klinicznych. Wyniki potwierdziły dane uzyskane z badań *in vitro*, chociaż nie stanowią tak silnego dowodu, jak dane z pojedynczego badania klinicznego dotyczącego interakcji.

Jak wynika z tych zebranych danych, retygabina nie wykazywała klinicznie istotnego wpływu na najmniejsze stężenie w osoczu następujących przeciwpadaczkowych produktów leczniczych:

- karbamazepiny, klobazamu, klonazepamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, pregabaliny, topiramatu, walproinianu, zonisamidu.

Ponadto, jak wynika z zebranych danych, nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu następujących przeciwpadaczkowych produktów leczniczych na farmakokinetykę retygabiny:

- lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, topiramatu, walproinianu.

Niniejsza analiza nie wykazała również klinicznie istotnego wpływu induktorów (fenytoiny, karbamazepiny ani fenobarbitalu) na klirens retygabiny.

Jednakże badania w stanie stacjonarnym na ograniczonej liczbie pacjentów w mniejszych badaniach II fazy wykazały że:

- fenytoina może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na retygabinę o 35%
- karbamazepina może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na retygabinę o 33%

Interakcja z digoksyną

Wyniki badania *in vitro* wykazały, że N-acetylowany metabolit retygabiny (NAMR) hamuje zachodzący przy udziale glikoproteiny P transport digoksyny w sposób zależny od stężenia.

Jak wykazało badanie kliniczne przeprowadzone u zdrowych ochotników, dawki terapeutyczne retygabiny (600 – 1200 mg na dobę) powodowały niewielkie (8–18%) zwiększenie wartości AUC digoksyny po podaniu jej w pojedynczej dawce doustnej. Zwiększenie wartości AUC digoksyny nie wydaje się zależne od dawki retygabiny ani klinicznie istotne. Nie stwierdzono znaczącej zmiany C_{max} digoksyny. Nie jest konieczne dostosowanie dawki digoksyny.

Interakcje z lekami znieczulającymi

Produkt Trobalt może wydłużać czas znieczulenia indukowanego przez niektóre leki znieczulające (na przykład tiopental sodu; patrz punkt 5.1).

Interakcja z alkoholem

Spożywanie etanolu (1,0 g/kg mc.) równocześnie z przyjmowaniem retygabiny (200 mg) powodowało nasilenie nieostrego widzenia u zdrowych ochotników. Zaleca się, aby informować pacjentów o potencjalnym wpływie na wzrok przyjmowania produktu Trobalt równocześnie z alkoholem.

Doustne środki antykoncepcyjne

Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu retygabiny w dawkach do 750 mg na dobę na farmakokinetykę estrogenowego (etynyloestradiol) ani progestagenowego (noretyndron) składnika doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponadto nie stwierdzono też klinicznie istotnego wpływu małych dawek dwuskładnikowych środków antykoncepcyjnych na farmakokinetykę retygabiny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólne zagrożenia związane z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

Kobietom w wieku prokreacyjnym należy udzielić specjalistycznej porady. U kobiety, która planuje zajść w ciążę, należy ocenić konieczność stosowania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych. U kobiet leczonych z powodu padaczki należy unikać nagłego odstawienia leków przeciwpadaczkowych, ponieważ może to prowadzić do przełomowych napadów drgawkowych, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka.

Ryzyko wad wrodzonych zwiększa się 2 do 3 razy u potomstwa matek leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w porównaniu z przewidywaną częstością występowania w populacji ogólnej, która wynosi około 3%. Najczęściej zgłaszanymi wadami są: rozszczep wargi, wady układu sercowo-naczyniowego i wady cewy nerwowej. Leczenie wieloma

przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi jest związane z większym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych niż monoterapia, w związku z czym należy, gdy to możliwe, stosować monoterapię.

Ryzyko związane z produktem Trobalt

Brak wystarczających danych na temat stosowania retygabiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające do oceny toksyczności reprodukcyjnej, ponieważ stężenia w osoczu uzyskane w tych badaniach były mniejsze niż osiągnięte u ludzi po zastosowaniu zalecanych dawek (patrz punkt 5.3). W badaniu oceniającym rozwój szczurów, których matki otrzymywały retygabinę podczas ciąży, zaobserwowano opóźnienie rozwoju reakcji przestraszu na bodziec dźwiękowy u potomstwa (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

Nie zaleca się stosowania produktu Trobalt podczas ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy retygabina przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały wydzielanie retygabiny i (lub) jej metabolitów do mleka. Decyzja co do kontynuowania lub przerwania karmienia piersią albo do kontynuowania lub przerwania leczenia produktem Trobalt powinna zostać podjęta z uwzględnieniem korzyści związanych z karmieniem piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia produktem Trobalt dla matki.

Płodność

W badaniach prowadzonych na zwierzętach nie zaobserwowano wpływu leczenia retygabiną na płodność. Jednak stężenia w osoczu uzyskane w tych badaniach były mniejsze niż osiągnięte u ludzi po zastosowaniu zalecanych dawek (patrz punkt 5.3).

Nie ustalono wpływu retygabiny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W kontrolowanych badaniach klinicznych zaobserwowano działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, senność, podwójne widzenie i nieostre widzenie, szczególnie w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Zaleca się poinformowanie pacjentów o ryzyku wystąpienia takich działań niepożądanych na początku leczenia i po każdym zwiększeniu dawki, a także zalecenie im unikania prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, dopóki wpływ produktu Trobalt nie zostanie określony.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa z trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych za pomocą placebo badań, działania niepożądane miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie i najczęściej występowały w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia. Zaobserwowano wyraźną zależność od dawki w przypadku następujących zaburzeń: zawrotów głowy, senności, stanu splątania, afazji, zaburzeń koordynacji, drżeń, zaburzeń równowagi, zaburzeń pamięci, zaburzeń chodu, nieostrego widzenia i zaparć.

Działania niepożądane, które najczęściej powodowały przerwanie leczenia, obejmowały zawroty głowy, senność, uczucie zmęczenia i stan splątania.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję:

Bardzo częste: $\geq 1/10$

Częste: $\geq$ od 1/100 do <1/10
 Niezbyt częste: $\geq$ od 1/1 000 do <1/100
 Rzadkie: $\geq$ od 1/10 000 do <1/1 000
 Bardzo rzadkie: <1/10 000

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Grupa układowo-narządowa	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Przyrost masy ciała Zwiększenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne		Stan splątania Zaburzenia psychiatryczne Omamy Dezorientacja Lęk	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Senność	Amnezja Afazja Zaburzenia koordynacji Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego Parestezje Drżenia Zaburzenia równowagi Zaburzenia pamięci Dysfagia Zaburzenia wymowy Zaburzenia uwagi Zaburzenia chodu Drgawki kloniczne	Hipokineza
Zaburzenia oka	Zmiany zabarwienia tkanek oka, w tym siatkówki, obserwowane po kilkuletnim leczeniu. Niektórym z tych zmian towarzyszyło pogorszenie widzenia.	Podwójne widzenie Nieostre widzenie Nabyte zwyrodnienie żółtkowate plamki żółtej	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Zaparcia Niestrawność Suchość w jamie ustnej	Zaburzenia połykania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie wyników badań czynnościowych	

Grupa układowo-narządowa	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
		wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zasinienie (niebieskoszare zabarwienie) paznokci, ust i (lub) skóry, zazwyczaj po zastosowaniu dużych dawek i po kilkuletnim leczeniu.		Wysypka skórna Nadmierna potliwość
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Dyzuria Trudności z rozpoczęciem oddawania moczu Krwiomocz Nieprawidłowe zabarwienie moczu	Zatrzymanie moczu Kamica nerkowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Oslabienie Złe samopoczucie Obrzęki obwodowe	

Opis wybranych działań niepożądanych

W zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa działania niepożądane związane z zaburzeniami oddawania moczu, w tym zatrzymanie moczu, stwierdzono u 5% pacjentów leczonych retygabiną (patrz punkt 4.4). Większość przypadków wystąpiła w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i nie zaobserwowano wyraźnej zależności od dawki.

W zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów leczonych retygabiną stan splątania odnotowano u 9% pacjentów, omamy u 2% pacjentów, a zaburzenia psychiczne u 1% pacjentów (patrz punkt 4.4). Większość działań niepożądanych wystąpiła w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i wyraźną zależność od dawki zaobserwowano tylko w odniesieniu do stanu splątania.

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych u osób biorących udział w badaniu klinicznym wykazały odsetek zdarzeń niepożądanych polegających na zmianie zabarwienia paznokci, ust, skóry i/lub błony śluzowej u pacjentów po rocznej ekspozycji wynoszący 3,6%. Skumulowana częstość występowania zdarzenia niepożądanego w ciągu jednego roku, dwóch, trzech, czterech i pięciu lat trwania ekspozycji wyniosła odpowiednio: 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% oraz 16,7%.

U około 30-40% osób biorących udział w badaniu klinicznym, którym podawano retygabinę i które poddano badaniu skóry i/lub badaniu okulistycznemu, stwierdzono zmianę zabarwienia paznokci, ust, skóry i/lub błony śluzowej lub zmiany w zabarwieniu struktur oka nie dotyczące siatkówki. U około 15-30% osób biorących udział w badaniu klinicznym, którym podawano retygabinę i które poddano badaniu okulistycznemu, stwierdzono zmiany zabarwienia siatkówki. Ponadto, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w zgłoszeniach spontanicznych, odnotowano przypadki nabytego zwyrodnienia plamki żółtej typu żółtkowatego.

Dane uzyskane u pacjentów w podeszłym wieku wskazują, że mogą u nich częściej wystąpić niektóre zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, w tym senność, amnezja, zaburzenia koordynacji, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, drżenia, zaburzenia równowagi, zaburzenia pamięci i zaburzenia chodu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Doświadczenia z przedawkowaniem retygabiny są ograniczone.

Podczas badań klinicznych donoszono o przedawkowaniu retygabiny ponad 2 500 mg na dobę. Oprócz działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu dawek terapeutycznych, objawy przedawkowania retygabiny obejmowały pobudzenie, agresywne zachowanie i drażliwość. Nie zaobserwowano żadnych następstw.

W badaniu z udziałem ochotników u dwóch osób w okresie 3 godzin po otrzymaniu pojedynczej dawki retygabiny 900 mg zaobserwowano zaburzenia rytmu serca (zatrzymanie akcji serca, asystolię lub częstoskurcz komorowy). Zaburzenia rytmu serca ustąpiły samoistnie, a obaj ochotnicy wyzdrowieli bez następstw.

Postępowanie

W razie przedawkowania zaleca się, aby pacjent otrzymał odpowiednie leczenie wspomagające zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w tym monitorowanie zapisu EKG. Dalsze postępowanie należy prowadzić zgodnie z zaleceniami Krajowego Centrum Informacji Toksykologicznej, o ile możliwe jest uzyskanie takich zaleceń.

Wykazano, że hemodializa zmniejsza stężenia retygabiny i NAMR w osoczu o około 50%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N 03 AX 21

Mechanizm działania

Kanały potasowe są jednymi z kanałów jonowych bramkowanych napięciem występującymi w komórkach nerwowych i są ważnymi czynnikami determinującymi aktywność neuronów. Badania *in vitro* wskazują na to, że retygabina działa głównie poprzez otwarcie kanałów potasowych w neuronach (KCNQ2 [Kv7,2] i KCNQ3 [Kv7,3]). Powoduje to stabilizację potencjału spoczynkowego błony i kontroluje podprogową pobudliwość elektryczną w neuronach, zapobiegając inicjacji serii potencjałów czynnościowych, jakie występują w napadzie padaczkowym. Mutacje w kanałach KCNQ leżą u podstaw wielu dziedzicznych zaburzeń występujących u ludzi, w tym także padaczki (KCNQ2 i 3). Mechanizm działania retygabiny na kanały potasowe został dobrze udokumentowany, jednak inne mechanizmy, w jakich retygabina może wykazywać działanie przeciwpadaczkowe, nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione.

W wielu modelach napadów padaczkowych retygabina podnosiła próg indukowania napadów padaczkowych przez maksymalny wstrząs elektryczny, pentylenotetrazol, pikrotoksynę i N-metylo-D-asparaginian (NMDA). Retygabina wykazuje również właściwości hamujące w wielu modelach rozniecania (kindlingu), na przykład w stanie pełnego kindlingu oraz w niektórych przypadkach w

trakcie rozwoju kindlingu. Ponadto retygabina skutecznie zapobiega napadom o postaci stanu padaczkowego u gryzoni ze zmianami epileptogennymi indukowanymi kobaltem, jak również hamuje toniczne skurcze prostowników u myszy z genetyczną skłonnością do tego zaburzenia. Nie wiadomo jednak, jakie może być znaczenie tych modeli w kontekście padaczki występującej u ludzi.

Działania farmakodynamiczne

U szczurów retygabina wydłuża czas snu indukowanego tiopentalem sodu z około 4 min do 53 min, a czas snu indukowanego propofolem z około 8 min do 12 min. Nie zaobserwowano wpływu na czas snu indukowanego halotanem ani metoheksytalem sodu. Retygabina może wydłużać czas znieczulenia indukowanego przez niektóre leki znieczulające (na przykład tiopental sodu).

Skuteczność kliniczna leczenia wspomagającego retygabiną w napadach o początku ogniskowym

Przeprowadzono trzy wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane za pomocą placebo badania z udziałem łącznie 1239 dorosłych pacjentów w celu oceny skuteczności retygabiny w leczeniu wspomagającym napadów o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia. U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do tych badań występowały napady padaczkowe, które nie były odpowiednio kontrolowane mimo jednoczesnego stosowania 1 do 3 przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, a ponad 75% wszystkich pacjentów przyjmowało równocześnie ≥ 2 przeciwpadaczkowe produkty lecznicze. We wszystkich badaniach średni czas występowania padaczki u pacjentów wynosił 22 lata, a mediana wyjściowej częstości napadów padaczkowych wynosiła od 8 do 12 na 28 dni. Pacjentów randomizowano do grup otrzymujących placebo lub retygabinę w dawkach 600, 900 lub 1200 mg na dobę (patrz tabela 1). W trwającym 8 tygodni okresie wyjściowym u pacjentów musiały wystąpić ≥ 4 napady padaczkowe o początku ogniskowym w ciągu 28 dni. Okres bez napadów nie mógł trwać ≥ 21 dni. Czas trwania fazy leczenia podtrzymującego wynosił 8 lub 12 tygodni.

Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności były następujące:

- zmiana procentowa łącznej częstości napadów częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do rozpoczęcia fazy leczenia podwójnie zaślepionego (łącznie w fazie zwiększania dawek i w fazie leczenia podtrzymującego) we wszystkich trzech badaniach
- częstość odpowiedzi (zdefiniowana jako odsetek pacjentów z ponad 50% redukcją całkowitej częstości napadów częściowych w okresie 28 dni) od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego (tylko w badaniach 301 i 302).

Retygabina była skuteczna w leczeniu wspomagającym u osób dorosłych z napadami o początku ogniskowym w trzech badaniach klinicznych (tabela 1). Retygabina w dawce 600 mg na dobę (jedno badanie), 900 mg na dobę (dwa badania) i 1200 mg na dobę (dwa badania) była statystycznie istotnie skuteczniejsza niż placebo.

Badania nie zostały zaprojektowane w celu oceny określonych połączeń przeciwpadaczkowych produktów leczniczych. W konsekwencji, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania retygabiny jednocześnie z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi rzadziej stosowanymi w leczeniu skojarzonym w badaniach klinicznych, w tym z lewetiracetamem, nie zostały jednoznacznie wykazane.

Tabela 1. Podsumowanie zmian procentowych w całkowitej częstości występowania napadów padaczkowych w okresie 28 dni oraz w częstości odpowiedzi

Badanie (n = populacja w fazie leczenia podwójnie zaślepionego; <i>n = populacja w fazie leczenia podtrzymującego</i>)	Placebo	Retygabina		
		600 mg/dobę	900 mg/dobę	1200 mg/dobę
Badanie 205 (n=396; n=303)				
Zmiana % łącznej częstości napadów częściowych (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Częstość odpowiedzi (wtórny punkt końcowy)	26%	28%	41%	41%*
Badanie 301 (n=305; n=256)				
Zmiana % łącznej częstości napadów częściowych (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Częstość odpowiedzi	23%	~	~	56%*
Badanie 302 (n=538; n=471)				
Zmiana % łącznej częstości napadów częściowych (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Częstość odpowiedzi	19%	39%*	47%*	~

* Statystycznie istotne, $p \leq 0,05$

~ Nie badano dawki

W fazach dodatkowych leczenia otwartego w tych trzech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo skuteczność utrzymywała się w okresie oceny przez co najmniej 12 miesięcy (365 pacjentów).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu Trobalt u dzieci w wieku od 0 do ukończenia 2 lat z zespołem Lennox-Gastauta (w celu uzyskania informacji dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań produktu Trobalt u pacjentów w wieku od 2 lat do ukończenia 18 lat z zespołem Lennox-Gastauta, a także u pacjentów w wieku od 0 do ukończenia 18 lat z napadami o początku ogniskowym (w celu uzyskania informacji dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Zarówno po podaniu doustnym dawki jednorazowej, jak i dawek wielokrotnych retygabina jest szybko wchłaniana, przy czym mediana wartości t_{max} wynosiła zazwyczaj od 0,5 do 2 godzin. Bezwzględna biodostępność retygabiny po podaniu doustnym w stosunku do dawki dożylniej wynosi około 60%.

Podawanie retygabiny podczas posiłku o dużej zawartości tłuszczów nie powodowało zmian w ogólnym stopniu wchłaniania retygabiny, jednak posiłek zmniejszył międzyosobniczą zmienność C_{max} (23%) w porównaniu do podania na czczo (41%) i prowadził do zwiększenia C_{max} (38%). Wpływ pokarmu na C_{max} w zwykłych warunkach klinicznych przypuszczalnie nie jest klinicznie istotny. W związku z tym produkt Trobalt można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

Dystrybucja

Retygabina wiąże się z białkami osocza w około 80% w zakresie stężeń od 0,1 do 2 µg/ml. Objętość dystrybucji retygabiny w stanie stacjonarnym wynosi od 2 do 3 l/kg po podaniu dożylnym.

Metabolizm

Retygabina jest w znacznym stopniu metabolizowana u ludzi. Znaczna część dawki retygabiny jest przekształcana do nieaktywnych N-glukuronidów. Retygabina jest także metabolizowana do N-acetylowanego metabolitu (NAMR), który także ulega później glukuronidacji. W modelach napadów padaczkowych u zwierząt NAMR także wykazuje działanie przeciwpadaczkowe, lecz słabsze niż retygabina.

Nie ma danych wskazujących na metabolizm oksydacyjny retygabiny lub NAMR w wątrobie przez enzymy cytochromu P450. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby równoczesne przyjmowanie inhibitorów lub induktorów enzymów cytochromu P450 miało wpływ na farmakokinetykę retygabiny lub NAMR.

Badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazały jedynie niewielkie hamowanie lub brak hamowania przez retygabine głównych izoenzymów cytochromu P450 (w tym CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5). Ponadto retygabina i NAMR nie indukują CYP1A2 ani CYP3A4/5 w pierwotnych hepatocytach ludzkich. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby retygabina miała wpływ na farmakokinetykę substratów głównych izoenzymów cytochromu P450 poprzez mechanizmy hamowania lub indukcji.

Eliminacja

Retygabina jest usuwana zarówno w mechanizmie metabolizmu wątrobowego, jak i wydalania przez nerki. Łącznie około 84% dawki jest wydalane z moczem, w tym metabolit N-acetylowany (18%), N-glukuronidy macierzystej substancji czynnej metabolitu N-acetylowanego (24%) oraz macierzysta substancja czynna (36%). Tylko 14% retygabiny jest wydalane z kałem. Okres półtrwania retygabiny wynosi około 6 do 10 godzin. Całkowity klirens retygabiny z osocza po podaniu dożylnym wynosi zazwyczaj od 0,4 do 0,6 l/h/kg mc.

Liniowość

Farmakokinetyka retygabiny jest zasadniczo liniowa w zakresie dawek pojedynczych od 25 do 600 mg u zdrowych ochotników oraz do 1 200 mg na dobę u pacjentów z padaczką, bez niespodziewanej kumulacji po wielokrotnym podaniu.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych wartość AUC retygabiny była większa o około 30% u ochotników z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) oraz o około 100% u ochotników z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dostosowanie dawki produktu Trobalt zalecane jest u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, natomiast nie zaleca się dostosowania dawki produktu Trobalt u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wartość AUC retygabiny była większa o około 100% u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

W drugim badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych przewlekłej hemodializie (n=8), w rezultacie dializy rozpoczętej po około 4 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki retygabiny (100 mg) mediana zmniejszenia wartości

stężenia retygabiny w osoczu od początku do końca trwania dializy wynosiła 52%. Zakres wartości procentowych zmniejszenia stężenia w osoczu w trakcie dializy wyniósł od 34% do 50%, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego redukcja wyniosła 17%.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian AUC retygabiny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 5 lub 6 w skali Child-Pugh). Wartość AUC retygabiny zwiększyła się o około 50% u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 7 do 9 w skali Child-Pugh) oraz o około 100% u ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik >9 w skali Child-Pugh) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie dawki produktu Trobalt (patrz punkt 4.2).

Masa ciała

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej klirens retygabiny zwiększał się wraz ze wzrostem powierzchni ciała. Jednak nie uważa się, aby wzrost ten był istotny klinicznie, a ponieważ dawki retygabiny zwiększa się stopniowo odpowiednio do indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta, nie jest konieczne dostosowanie dawek w zależności od masy ciała.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych, retygabina była eliminowana wolniej przez zdrowych ochotników w podeszłym wieku (66 do 82 lat) niż przez zdrowych młodych dorosłych ochotników, co przekładało się na większe wartości AUC (o około 40 do 50%) i dłuższy końcowy okres półtrwania (30%) (patrz punkt 4.2).

Płeć

Wyniki badania oceniającego dawki pojedyncze wykazały, że u młodych dorosłych ochotników wartość $C_{\max}$ retygabiny była o około 65% większa u kobiet niż u mężczyzn, a u ochotników w podeszłym wieku (od 66 do 82 lat) wartość $C_{\max}$ retygabiny była o około 75% większa u kobiet niż u mężczyzn. Gdy wartość $C_{\max}$ skorygowano z uwzględnieniem masy ciała, wartości u młodych kobiet były o około 30% większe niż u mężczyzn, a u kobiet w podeszłym wieku o około 40% większe niż u mężczyzn. Nie zaobserwowano jednak wyraźnych różnic między płciami w klirensie skorygowanym z uwzględnieniem masy ciała, a ponieważ dawki retygabiny zwiększa się stopniowo odpowiednio do indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta, nie jest konieczne dostosowanie dawek w zależności od płci.

Rasa

Analiza post hoc obejmująca dane z różnych badań z udziałem zdrowych ochotników wykazała zmniejszenie klirensu retygabiny o 20% u zdrowych ochotników rasy czarnej w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami rasy białej. Jednak efektu tego nie uznano za istotny klinicznie, w związku z czym nie zaleca się dostosowywania dawek produktu Trobalt.

Dzieci i młodzież

Nie oceniano farmakokinetyki retygabiny u dzieci poniżej 12 roku życia.

Wyniki otwartego badania dotyczącego farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonego z udziałem pięciu osób w wieku od 12 do 18 lat, u których występowały napady częściowe, wskazują, że farmakokinetyka retygabiny u młodzieży odpowiada farmakokinetyce retygabiny u osób dorosłych. Nie określono jednak skuteczności i bezpieczeństwa stosowania retygabiny u młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym maksymalne dawki były ograniczone przez nadmierne działania farmakologiczne retygabiny (w tym ataksję, hipokinezę oraz drżenia). Po

zastosowaniu dawek na poziomie bez obserwowanego efektu, ekspozycja zwierząt w tych badaniach była na ogół mniejsza niż występująca u ludzi po zastosowaniu zalecanych dawek klinicznych.

W badaniach prowadzonych na psach obserwowano powiększenie pęcherzyka żółciowego, lecz nie występowała cholestaza ani inne oznaki zaburzeń czynności pęcherzyka żółciowego, a objętość wydostającej się żółci nie ulegała zmianie. Powiększenie pęcherzyka żółciowego u psów powodowało ogniskowy ucisk wątroby. W warunkach klinicznych nie zaobserwowano oznak zaburzeń czynności pęcherzyka żółciowego.

Dane z badań nieklinicznych nie wskazują na szczególne zagrożenia dla ludzi na podstawie badań genotoksyczności i rakotwórczości.

Toksyczny wpływ na rozród

Retygabina nie wykazuje wpływu na płodność ani na ogólną zdolność do rozrodu.

U szczurów retygabina i (lub) jej metabolity przenikają przez łożysko, co powoduje, że stężenia w tkankach płodu są podobne, jak u matek.

Nie stwierdzono oznak działania teratogennego po podaniu retygabiny ciężarnym zwierzętom w okresie organogenezy. W badaniu rozwoju okołourodzeniowego i pourodzeniowego u szczurów stosowanie retygabiny było związane ze zwiększeniem umieralności okołoporodowej po podaniu w czasie ciąży. Wystąpiło także opóźnienie w rozwoju reakcji przestarcia na bodziec dźwiękowy. Wyniki te obserwowano po ekspozycji mniejszej niż uzyskiwanej przy zastosowaniu dawek zalecanych klinicznie i towarzyszyła im toksyczność matczyna (w tym ataksja, hipokineza, drżenia i zmniejszenie przyrostu masy ciała). Toksyczność matczyna kolidowała z zastosowaniem większych dawek u matek i przez to uniemożliwiła ustalenie marginesów bezpieczeństwa w odniesieniu do leczenia u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka

Tabletki 200 mg:
Alkohol poliwinylowy
Titanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Lecytyna sojowa
Guma ksantanowa.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki 200 mg:

Nieprzezroczyste blistry z folii PVC-PVDC-aluminium. Opakowanie zawierające 84 tabletki powlekane; opakowania zbiorcze zawierające 168 (2 x 84) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 marca 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 stycznia 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trobalt 300 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg retygabiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki 300 mg:

Zielone, podłużne tabletki powlekane o wymiarach 7,1 mm na 16 mm, oznaczone symbolem „RTG-300” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Trobalt jest wskazany jako lek wspomagający leczenie lekoopornych napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów w wieku 18 lat lub więcej z padaczką, gdy odpowiednie leczenie skojarzone z zastosowaniem innych produktów leczniczych okazało się niewystarczające lub nie było tolerowane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę produktu Trobalt należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w celu optymalizacji stosunku skuteczności i tolerancji.

Maksymalna całkowita początkowa dawka dobową wynosi 300 mg (100 mg trzy razy na dobę). Następnie całkowitą dawkę dobową zwiększa się maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji u danego pacjenta. Przewiduje się, że skuteczna dawka podtrzymująca będzie wynosiła od 600 mg na dobę do 1200 mg na dobę.

Maksymalna całkowita dawka podtrzymująca wynosi 1200 mg na dobę. Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności dawek wyższych niż 1200 mg na dobę.

Jeśli pacjent pominie jedną dawkę lub więcej, zaleca się przyjąć dawkę pojedynczą tak szybko, jak to będzie możliwe.

Po przyjęciu pominiętej dawki należy zachować odstęp co najmniej 3 godzinny przed przyjęciem kolejnej dawki, a następnie należy powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku.

Podczas odstawiania produktu Trobalt, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej 3 tygodni (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności retygabiny u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej. U pacjentów tych zaleca się zmniejszenie dawek początkowej i podtrzymującej produktu Trobalt. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg na dobę i w okresie stopniowego zwiększania dawki dawkę dobową należy zwiększać maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta. Dawki większe niż 900 mg na dobę nie są zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Retygabina i jej metabolity są eliminowane głównie przez wydalanie nerkowe.

Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min; patrz punkt 5.2).

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min; patrz punkt 5.2) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej i podtrzymującej produktu Trobalt o 50%. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg i zaleca się, aby w okresie stopniowego zwiększania dawki całkowitą dawkę dobową zwiększać o 50 mg co tydzień do maksymalnej całkowitej dawki dobowej 600 mg na dobę.

Pacjenci ze schyłkowym stadium choroby nerek poddawani hemodializie powinni w dniu dializy jak zwykle przyjąć trzy dawki leku. Dodatkowo zaleca się przyjęcie pojedynczej uzupełniającej dawki niezwłocznie po hemodializie. Jeśli pod koniec dializy u pacjenta wystąpią przełomowe napady drgawkowe, należy rozważyć podawanie dodatkowej uzupełniającej dawki leku na początku kolejnych zabiegów dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Child-Pugh od 5 do 6; patrz punkt 5.2).

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (wynik w skali Child-Pugh ≥ 7 ; patrz punkt 5.2) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej i podtrzymującej produktu Trobalt o 50%. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg i zaleca się, aby w okresie stopniowego zwiększania dawki łączną dawkę dobową zwiększać o 50 mg co tydzień do maksymalnej całkowitej dawki dobowej 600 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności retygabiny u dzieci poniżej 18 roku życia (patrz punkt 5.2). Aktualnie dostępne dane farmakokinetyczne opisano w punkcie 5.2, jednakże przedstawienie zaleceń odnośnie dawkowania nie jest możliwe.

Sposób podawania

Produkt Trobalt jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy przyjmować w trzech dawkach podzielonych każdego dnia. Tabletki należy połykać w całości; nie należy ich rozgryzać, kruszyć ani dzielić.

Produkt Trobalt można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia oka

Zmiany barwnikowe (zmiany zabarwienia) tkanek oka, w tym siatkówki, obserwowano w długoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem retygabiny, czasem, ale nie zawsze, w połączeniu ze zmianami barwnikowymi skóry, ust lub paznokci (patrz akapit poniżej i punkt 4.8). U niektórych pacjentów odnotowano ustąpienie zmian barwnikowych siatkówki po zakończeniu leczenia retygabiną. Odległe rokowanie odnośnie tego objawu jest obecnie nieznane, jednak niektórym zgłoszeniom towarzyszyło pogorszenie widzenia.

Ponadto rozpoznano także odrębną postać nieprawidłowości plamki żółtej z cechami zwyrodnienia żółtkowatego plamki żółtej (patrz punkt 4.8), w większości przypadków wykrywaną za pomocą techniki obrazowania optyczną tomografią koherencyjną (OCT). Szybkość rozwoju zwyrodnienia żółtkowatego plamki żółtej i jego wpływ na funkcje siatkówki i plamki żółtej oraz widzenie jest niejasny. Zgłaszano występowanie zaburzeń widzenia (zawężenie pola widzenia, utratę ostrości widzenia centralnego, oraz zmniejszoną ostrość wzroku).

Wszyscy pacjenci powinni zostać poddani kompleksowym badaniom okulistycznym na początku leczenia, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy. Badania powinny obejmować badanie ostrości wzroku, badanie w lampie szczelinowej, wykonanie zdjęcia dna oka po rozszerzeniu źrenic oraz badanie plamki żółtej za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (OCT). W razie wykrycia zmian barwnikowych w obrębie siatkówki, zwyrodnienia żółtkowatego plamki żółtej lub zaburzeń widzenia, leczenie produktem Trobalt można kontynuować jedynie po ponownej, wnikliwej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Jeśli leczenie jest kontynuowane, pacjenta należy uważnie obserwować.

Zaburzenia skóry

Zmiany barwnikowe (zmiany zabarwienia) skóry, ust lub paznokci obserwowano w długoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem retygabiny, czasem, ale nie zawsze, w połączeniu ze zmianami barwnikowymi tkanek oka (patrz akapit powyżej i punkt 4.8). U pacjentów, u których wystąpiły te zmiany, leczenie produktem Trobalt można kontynuować jedynie po ponownej, wnikliwej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Zatrzymanie moczu

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem retygabiny obserwowano zatrzymanie moczu, bolesne lub trudne oddawanie moczu i trudności z rozpoczęciem oddawania moczu, zazwyczaj w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Trobalt u pacjentów z ryzykiem zatrzymania moczu; zaleca się, aby informować pacjentów o ryzyku wystąpienia takich objawów.

Odstęp QT

Badanie przewodzenia serca u zdrowych osobników wykazało, że retygabina stosowana w dawkach stopniowo zwiększanych do 1200 mg na dobę wywołała efekt wydłużenia odstępu QT. Średnie wydłużenie skorygowanego odstępu QT (ang. *Individual Correlated QT Interval*, QTcI) wynoszące do 6,7 ms (górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności 12,6 ms) zaobserwowano w okresie 3 godzin po podaniu leku. Należy zachować ostrożność przepisując produkt Trobalt z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, jak również u pacjentów z potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem komór, hipokaliemią lub hipomagnezemią, a także u pacjentów rozpoczynających leczenie, którzy są w wieku 65 lat i powyżej.

U tych pacjentów zaleca się wykonanie elektrokardiogramu (EKG) przed rozpoczęciem leczenia produktem Trobalt, a u pacjentów z początkowym skorygowanym odstępem QT >440 ms, EKG należy wykonać po uzyskaniu dawki podtrzymującej.

Zaburzenia psychiczne

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem retygabiny obserwowano stan splątania, zaburzenia psychotyczne i omamy (patrz punkt 4.8). Objawy te zazwyczaj występowały w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i często prowadziły do przerwania leczenia u doznających je pacjentów. Zaleca się informowanie pacjentów o ryzyku wystąpienia takich objawów.

Ryzyko samobójstwa

Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych wykazała również niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają zwiększonego ryzyka po zastosowaniu retygabiny.

Dlatego, pacjenci powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych oraz należy rozważyć odpowiednie leczenie. Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni zostać poinformowani o potrzebie zasięgnięcia porady lekarskiej w razie wystąpienia objawów myśli i zachowań samobójczych.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko niepożądanych zdarzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zatrzymania moczu i migotania przedsionków może być zwiększone. Trobalt musi być stosowany z ostrożnością w tej grupie pacjentów i zaleca się stosowanie mniejszych dawek początkowej i podtrzymującej (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Napady padaczkowe związane z odstawieniem

Produkt Trobalt należy odstawiać stopniowo w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia związanych z tym napadów padaczkowych. Zaleca się, aby dawkę produktu Trobalt zmniejszać przez okres co najmniej 3 tygodni, chyba że względy bezpieczeństwa wymagają szybkiego odstawienia (patrz punkt 4.2).

Badania laboratoryjne

Wykazano, że stosowanie retygabiny może zaburzać kliniczne badania laboratoryjne stężenia bilirubiny, zarówno w surowicy, jak i w moczu, co może prowadzić do fałszywie zawyżonych ich wyników.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych.

Inne przeciwpadaczkowe produkty lecznicze

Dane z badań *in vitro* wskazują na niewielki potencjał interakcji z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Z tego względu potencjał interakcji oceniono na podstawie łącznej analizy badań klinicznych. Wyniki potwierdziły dane uzyskane z badań *in vitro*, chociaż nie stanowią tak silnego dowodu, jak dane z pojedynczego badania klinicznego dotyczącego interakcji.

Jak wynika z tych zebranych danych, retygabina nie wykazywała klinicznie istotnego wpływu na najmniejsze stężenie w osoczu następujących przeciwpadaczkowych produktów leczniczych:

- karbamazepiny, klobazamu, klonazepamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, pregabaliny, topiramatu, walproinianu, zonisamidu.

Ponadto, jak wynika z zebranych danych, nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu następujących przeciwpadaczkowych produktów leczniczych na farmakokinetykę retygabiny:

- lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, topiramatu, walproinianu.

Niniejsza analiza nie wykazała również klinicznie istotnego wpływu induktorów (fenytoiny, karbamazepiny ani fenobarbitalu) na klirens retygabiny.

Jednakże badania w stanie stacjonarnym na ograniczonej liczbie pacjentów w mniejszych badaniach II fazy wykazały że:

- fenytoina może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na retygabinę o 35%
- karbamazepina może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na retygabinę o 33%

Interakcja z digoksyną

Wyniki badania *in vitro* wykazały, że N-acetylowany metabolit retygabiny (NAMR) hamuje zachodzący przy udziale glikoproteiny P transport digoksyny w sposób zależny od stężenia.

Jak wykazało badanie kliniczne przeprowadzone u zdrowych ochotników, dawki terapeutyczne retygabiny (600 – 1200 mg na dobę) powodowały niewielkie (8–18%) zwiększenie wartości AUC digoksyny po podaniu jej w pojedynczej dawce doustnej. Zwiększenie wartości AUC digoksyny nie wydaje się zależne od dawki retygabiny ani klinicznie istotne. Nie stwierdzono znaczącej zmiany C_{max} digoksyny. Nie jest konieczne dostosowanie dawki digoksyny.

Interakcje z lekami znieczulającymi

Produkt Trobalt może wydłużać czas znieczulenia indukowanego przez niektóre leki znieczulające (na przykład tiopental sodu; patrz punkt 5.1).

Interakcja z alkoholem

Spożywanie etanolu (1,0 g/kg mc.) równocześnie z przyjmowaniem retygabiny (200 mg) powodowało nasilenie nieostrego widzenia u zdrowych ochotników. Zaleca się, aby informować pacjentów o potencjalnym wpływie na wzrok przyjmowania produktu Trobalt równocześnie z alkoholem.

Doustne środki antykoncepcyjne

Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu retygabiny w dawkach do 750 mg na dobę na farmakokinetykę estrogenowego (etynyloestradiol) ani progestagenowego (noretyndron) składnika doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponadto nie stwierdzono też klinicznie istotnego wpływu małych dawek dwuskładnikowych środków antykoncepcyjnych na farmakokinetykę retygabiny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólne zagrożenia związane z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

Kobietom w wieku prokreacyjnym należy udzielić specjalistycznej porady. U kobiety, która planuje zajść w ciążę, należy ocenić konieczność stosowania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych. U kobiet leczonych z powodu padaczki należy unikać nagłego odstawienia leków przeciwpadaczkowych, ponieważ może to prowadzić do przełomowych napadów drgawkowych, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka.

Ryzyko wad wrodzonych zwiększa się 2 do 3 razy u potomstwa matek leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w porównaniu z przewidywaną częstością występowania w populacji ogólnej, która wynosi około 3%. Najczęściej zgłaszanymi wadami są: rozszczep wargi, wady układu sercowo-naczyniowego i wady cewy nerwowej. Leczenie wieloma

przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi jest związane z większym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych niż monoterapia, w związku z czym należy, gdy to możliwe, stosować monoterapię.

Ryzyko związane z produktem Trobalt

Brak wystarczających danych na temat stosowania retygabiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające do oceny toksyczności reprodukcyjnej, ponieważ stężenia w osoczu uzyskane w tych badaniach były mniejsze niż osiągnięte u ludzi po zastosowaniu zalecanych dawek (patrz punkt 5.3). W badaniu oceniającym rozwój szczurów, których matki otrzymywały retygabinę podczas ciąży, zaobserwowano opóźnienie rozwoju reakcji przestraszu na bodziec dźwiękowy u potomstwa (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

Nie zaleca się stosowania produktu Trobalt podczas ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy retygabina przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały wydzielanie retygabiny i (lub) jej metabolitów do mleka. Decyzja co do kontynuowania lub przerwania karmienia piersią albo do kontynuowania lub przerwania leczenia produktem Trobalt powinna zostać podjęta z uwzględnieniem korzyści związanych z karmieniem piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia produktem Trobalt dla matki.

Płodność

W badaniach prowadzonych na zwierzętach nie zaobserwowano wpływu leczenia retygabiną na płodność. Jednak stężenia w osoczu uzyskane w tych badaniach były mniejsze niż osiągnięte u ludzi po zastosowaniu zalecanych dawek (patrz punkt 5.3).

Nie ustalono wpływu retygabiny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W kontrolowanych badaniach klinicznych zaobserwowano działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, senność, podwójne widzenie i nieostre widzenie, szczególnie w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Zaleca się poinformowanie pacjentów o ryzyku wystąpienia takich działań niepożądanych na początku leczenia i po każdym zwiększeniu dawki, a także zalecenie im unikania prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, dopóki wpływ produktu Trobalt nie zostanie określony.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa z trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych za pomocą placebo badań, działania niepożądane miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie i najczęściej występowały w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia. Zaobserwowano wyraźną zależność od dawki w przypadku następujących zaburzeń: zawrotów głowy, senności, stanu splątania, afazji, zaburzeń koordynacji, drzeń, zaburzeń równowagi, zaburzeń pamięci, zaburzeń chodu, nieostrego widzenia i zaparc.

Działania niepożądane, które najczęściej powodowały przerwanie leczenia, obejmowały zawroty głowy, senność, uczucie zmęczenia i stan splątania.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję:

Bardzo częste: $\geq 1/10$

Częste: $\geq$ od 1/100 do <1/10
 Niezbyt częste: $\geq$ od 1/1 000 do <1/100
 Rzadkie: $\geq$ od 1/10 000 do <1/1 000
 Bardzo rzadkie: <1/10 000

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Grupa układowo-narządowa	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Przyrost masy ciała Zwiększenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne		Stan splątania Zaburzenia psychiatryczne Omamy Dezorientacja Lęk	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Senność	Amnezja Afazja Zaburzenia koordynacji Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego Parestezje Drżenia Zaburzenia równowagi Zaburzenia pamięci Dysfagia Zaburzenia wymowy Zaburzenia uwagi Zaburzenia chodu Drgawki kloniczne	Hipokineza
Zaburzenia oka	Zmiany zabarwienia tkanek oka, w tym siatkówki, obserwowane po kilkuletnim leczeniu. Niektórym z tych zmian towarzyszyło pogorszenie widzenia.	Podwójne widzenie Nieostre widzenie Nabyte zwyrodnienie żółtkowate plamki żółtej	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Zaparcia Niestrawność Suchość w jamie ustnej	Zaburzenia połykania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie wyników badań czynnościowych	

Grupa układowo-narządowa	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
		wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zasinienie (niebieskoszare zabarwienie) paznokci, ust i (lub) skóry, zazwyczaj po zastosowaniu dużych dawek i po kilkuletnim leczeniu.		Wysypka skórna Nadmierna potliwość
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Dyzuria Trudności z rozpoczęciem oddawania moczu Krwiomocz Nieprawidłowe zabarwienie moczu	Zatrzymanie moczu Kamica nerkowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Oslabienie Złe samopoczucie Obrzęki obwodowe	

Opis wybranych działań niepożądanych

W zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa działania niepożądane związane z zaburzeniami oddawania moczu, w tym zatrzymanie moczu, stwierdzono u 5% pacjentów leczonych retygabiną (patrz punkt 4.4). Większość przypadków wystąpiła w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i nie zaobserwowano wyraźnej zależności od dawki.

W zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów leczonych retygabiną stan splątania odnotowano u 9% pacjentów, omamy u 2% pacjentów, a zaburzenia psychotyczne u 1% pacjentów (patrz punkt 4.4). Większość działań niepożądanych wystąpiła w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i wyraźną zależność od dawki zaobserwowano tylko w odniesieniu do stanu splątania.

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych u osób biorących udział w badaniu klinicznym wykazały odsetek zdarzeń niepożądanych polegających na zmianie zabarwienia paznokci, ust, skóry i/lub błony śluzowej u pacjentów po rocznej ekspozycji wynoszący 3,6%. Skumulowana częstość występowania zdarzenia niepożądanego w ciągu jednego roku, dwóch, trzech, czterech i pięciu lat trwania ekspozycji wyniosła odpowiednio: 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% oraz 16,7%.

U około 30-40% osób biorących udział w badaniu klinicznym, którym podawano retygabinę i które poddano badaniu skóry i/lub badaniu okulistycznemu, stwierdzono zmianę zabarwienia paznokci, ust, skóry i/lub błony śluzowej lub zmiany w zabarwieniu struktur oka nie dotyczące siatkówki. U około 15-30% osób biorących udział w badaniu klinicznym, którym podawano retygabinę i które poddano badaniu okulistycznemu, stwierdzono zmiany zabarwienia siatkówki. Ponadto, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w zgłoszeniach spontanicznych, odnotowano przypadki nabytego zwyrodnienia plamki żółtej typu żółtkowatego.

Dane uzyskane u pacjentów w podeszłym wieku wskazują, że mogą u nich częściej wystąpić niektóre zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, w tym senność, amnezja, zaburzenia koordynacji, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, drżenia, zaburzenia równowagi, zaburzenia pamięci i zaburzenia chodu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Doświadczenia z przedawkowaniem retygabiny są ograniczone.

Podczas badań klinicznych donoszono o przedawkowaniu retygabiny ponad 2 500 mg na dobę. Oprócz działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu dawek terapeutycznych, objawy przedawkowania retygabiny obejmowały pobudzenie, agresywne zachowanie i drażliwość. Nie zaobserwowano żadnych następstw.

W badaniu z udziałem ochotników u dwóch osób w okresie 3 godzin po otrzymaniu pojedynczej dawki retygabiny 900 mg zaobserwowano zaburzenia rytmu serca (zatrzymanie akcji serca, asystolię lub częstoskurcz komorowy). Zaburzenia rytmu serca ustąpiły samoistnie, a obaj ochotnicy wyzdrowieli bez następstw.

Postępowanie

W razie przedawkowania zaleca się, aby pacjent otrzymał odpowiednie leczenie wspomagające zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w tym monitorowanie zapisu EKG. Dalsze postępowanie należy prowadzić zgodnie z zaleceniami Krajowego Centrum Informacji Toksykologicznej, o ile możliwe jest uzyskanie takich zaleceń.

Wykazano, że hemodializa zmniejsza stężenia retygabiny i NAMR w osoczu o około 50%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N 03 AX 21

Mechanizm działania

Kanały potasowe są jednymi z kanałów jonowych bramkowanych napięciem występującymi w komórkach nerwowych i są ważnymi czynnikami determinującymi aktywność neuronów. Badania *in vitro* wskazują na to, że retygabina działa głównie poprzez otwarcie kanałów potasowych w neuronach (KCNQ2 [Kv7,2] i KCNQ3 [Kv7,3]). Powoduje to stabilizację potencjału spoczynkowego błony i kontroluje podprogową pobudliwość elektryczną w neuronach, zapobiegając inicjacji serii potencjałów czynnościowych, jakie występują w napadzie padaczkowym. Mutacje w kanałach KCNQ leżą u podstaw wielu dziedzicznych zaburzeń występujących u ludzi, w tym także padaczki (KCNQ2 i 3). Mechanizm działania retygabiny na kanały potasowe został dobrze udokumentowany, jednak inne mechanizmy, w jakich retygabina może wykazywać działanie przeciwpadaczkowe, nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione.

W wielu modelach napadów padaczkowych retygabina podnosiła próg indukowania napadów padaczkowych przez maksymalny wstrząs elektryczny, pentylenotetrazol, pikrotoksynę i N-metylo-D-asparaginian (NMDA). Retagabina wykazuje również właściwości hamujące w wielu modelach

rozniecania (kindlingu), na przykład w stanie pełnego kindlingu oraz w niektórych przypadkach w trakcie rozwoju kindlingu. Ponadto retygabina skutecznie zapobiega napadom o postaci stanu padaczkowego u gryzoni ze zmianami epileptogennymi indukowanymi kobaltem, jak również hamuje toniczne skurcze prostowników u myszy z genetyczną skłonnością do tego zaburzenia. Nie wiadomo jednak, jakie może być znaczenie tych modeli w kontekście padaczki występującej u ludzi.

Działania farmakodynamiczne

U szczurów retygabina wydłuża czas snu indukowanego tiopentalem sodu z około 4 min do 53 min, a czas snu indukowanego propofolem z około 8 min do 12 min. Nie zaobserwowano wpływu na czas snu indukowanego halotanem ani metohexylolem sodu. Retygabina może wydłużać czas znieczulenia indukowanego przez niektóre leki znieczulające (na przykład tiopental sodu).

Skuteczność kliniczna leczenia wspomagającego retygabiną w napadach o początku ogniskowym

Przeprowadzono trzy wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane za pomocą placebo badania z udziałem łącznie 1239 dorosłych pacjentów w celu oceny skuteczności retygabiny w leczeniu wspomagającym napadów o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia. U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do tych badań występowały napady padaczkowe, które nie były odpowiednio kontrolowane mimo jednoczesnego stosowania 1 do 3 przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, a ponad 75% wszystkich pacjentów przyjmowało równocześnie ≥ 2 przeciwpadaczkowe produkty lecznicze. We wszystkich badaniach średni czas występowania padaczki u pacjentów wynosił 22 lata, a mediana wyjściowej częstości napadów padaczkowych wynosiła od 8 do 12 na 28 dni. Pacjentów randomizowano do grup otrzymujących placebo lub retygabinę w dawkach 600, 900 lub 1200 mg na dobę (patrz tabela 1). W trwającym 8 tygodni okresie wyjściowym u pacjentów musiały wystąpić ≥ 4 napady padaczkowe o początku ogniskowym w ciągu 28 dni. Okres bez napadów nie mógł trwać ≥ 21 dni. Czas trwania fazy leczenia podtrzymującego wynosił 8 lub 12 tygodni.

Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności były następujące:

- zmiana procentowa łącznej częstości napadów częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do rozpoczęcia fazy leczenia podwójnie zaślepienie (łącznie w fazie zwiększania dawek i w fazie leczenia podtrzymującego) we wszystkich trzech badaniach
- częstość odpowiedzi (zdefiniowana jako odsetek pacjentów z ponad 50% redukcją całkowitej częstości napadów częściowych w okresie 28 dni) od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego (tylko w badaniach 301 i 302).

Retygabina była skuteczna w leczeniu wspomagającym u osób dorosłych z napadami o początku ogniskowym w trzech badaniach klinicznych (tabela 1). Retygabina w dawce 600 mg na dobę (jedno badanie), 900 mg na dobę (dwa badania) i 1 200 mg na dobę (dwa badania) była statystycznie istotnie skuteczniejsza niż placebo.

Badania nie zostały zaprojektowane w celu oceny określonych połączeń przeciwpadaczkowych produktów leczniczych. W konsekwencji, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania retygabiny jednocześnie z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi rzadziej stosowanymi w leczeniu skojarzonym w badaniach klinicznych, w tym z lewetiracetamem, nie zostały jednoznacznie wykazane.

Tabela 1. Podsumowanie zmian procentowych w całkowitej częstości występowania napadów padaczkowych w okresie 28 dni oraz w częstości odpowiedzi

Badanie (n = populacja w fazie leczenia podwójnie zaślepionego; n = populacja w fazie leczenia podtrzymującego)	Placebo	Retygabina		
		600 mg/dobę	900 mg/dobę	1200 mg/dobę
Badanie 205 (n=396; n=303)				
Zmiana % łącznej częstości napadów częściowych (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Częstość odpowiedzi (wtórny punkt końcowy)	26%	28%	41%	41%*
Badanie 301 (n=305; n=256)				
Zmiana % łącznej częstości napadów częściowych (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Częstość odpowiedzi	23%	~	~	56%*
Badanie 302 (n=538; n=471)				
Zmiana % łącznej częstości napadów częściowych (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Częstość odpowiedzi	19%	39%*	47%*	~

* Statystycznie istotne, $p \leq 0,05$

~ Nie badano dawki

W fazach dodatkowych leczenia otwartego w tych trzech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo skuteczność utrzymywała się w okresie oceny przez co najmniej 12 miesięcy (365 pacjentów).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu Trobalt u dzieci w wieku od 0 do ukończenia 2 lat z zespołem Lennox-Gastauta (w celu uzyskania informacji dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań produktu Trobalt u pacjentów w wieku od 2 lat do ukończenia 18 lat z zespołem Lennox-Gastauta, a także u pacjentów w wieku od 0 do ukończenia 18 lat z napadami o początku ogniskowym (w celu uzyskania informacji dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Zarówno po podaniu doustnym dawki jednorazowej, jak i dawek wielokrotnych retygabina jest szybko wchłaniana, przy czym mediana wartości t_{max} wynosiła zazwyczaj od 0,5 do 2 godzin. Bezwzględna biodostępność retygabiny po podaniu doustnym w stosunku do dawki dożylniej wynosi około 60%.

Podawanie retygabiny podczas posiłku o dużej zawartości tłuszczów nie powodowało zmian w ogólnym stopniu wchłaniania retygabiny, jednak posiłek zmniejszył międzypersonalną zmienność C_{max} (23%) w porównaniu do podania na czczo (41%) i prowadził do zwiększenia C_{max} (38%). Wpływ pokarmu na C_{max} w zwykłych warunkach klinicznych przypuszczalnie nie jest klinicznie istotne. W związku z tym produkt Trobalt można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

Dystrybucja

Retygabina wiąże się z białkami osocza w około 80% w zakresie stężeń od 0,1 do 2 $\mu\text{g/ml}$. Objętość dystrybucji retygabiny w stanie stacjonarnym wynosi od 2 do 3 l/kg po podaniu dożylnym.

Metabolizm

Retygabina jest w znacznym stopniu metabolizowana u ludzi. Znaczna część dawki retygabiny jest przekształcana do nieaktywnych N-glukuronidów. Retygabina jest także metabolizowana do N-acetylowanego metabolitu (NAMR), który także ulega później glukuronidacji. W modelach napadów padaczkowych u zwierząt NAMR także wykazuje działanie przeciwpadaczkowe, lecz słabsze niż retygabina.

Nie ma danych wskazujących na metabolizm oksydacyjny retygabiny lub NAMR w wątrobie przez enzymy cytochromu P450. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby równoczesne przyjmowanie inhibitorów lub induktorów enzymów cytochromu P450 miało wpływ na farmakokinetykę retygabiny lub NAMR.

Badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazały jedynie niewielkie hamowanie lub brak hamowania przez retygabine głównych izoenzymów cytochromu P450, w tym CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5). Ponadto retygabina i NAMR nie indukują CYP1A2 ani CYP3A4/5 w pierwotnych hepatocytach ludzkich. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby retygabina miała wpływ na farmakokinetykę substratów głównych izoenzymów cytochromu P450 poprzez mechanizmy hamowania lub indukcji.

Eliminacja

Retygabina jest usuwana zarówno w mechanizmie metabolizmu wątrobowego, jak i wydalania przez nerki. Łącznie około 84% dawki jest wydalane z moczem, w tym metabolit N-acetylowany (18%), N-glukuronidy macierzystej substancji czynnej metabolitu N-acetylowanego (24%) oraz macierzysta substancja czynna (36%). Tylko 14% retygabiny jest wydalane z kałem. Okres półtrwania retygabiny wynosi około 6 do 10 godzin. Całkowity klirens retygabiny z osocza po podaniu dożylnym wynosi zazwyczaj od 0,4 do 0,6 l/h/kg mc.

Liniowość

Farmakokinetyka retygabiny jest zasadniczo liniowa w zakresie dawek pojedynczych od 25 do 600 mg u zdrowych ochotników oraz do 1 200 mg na dobę u pacjentów z padaczką, bez niespodziewanej kumulacji po wielokrotnym podaniu.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych wartość AUC retygabiny była większa o około 30% u ochotników z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) oraz o około 100% u ochotników z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dostosowanie dawki produktu Trobalt zalecane jest u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, natomiast nie zaleca się dostosowania dawki produktu Trobalt u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wartość AUC retygabiny była większa o około 100% u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

W drugim badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych przewlekłej hemodializie (n=8), w rezultacie dializy rozpoczętej po około 4 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki retygabiny (100 mg) mediana zmniejszenia wartości stężenia retygabiny w osoczu od początku do końca trwania dializy wynosiła 52%. Zakres wartości procentowych zmniejszenia stężenia w osoczu w trakcie dializy wyniósł od 34% do 50%, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego redukcja wyniosła 17%.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian AUC retygabiny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 5 lub 6 w skali Child-Pugh). Wartość AUC retygabiny zwiększyła się o około 50% u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 7 do 9 w skali Child-Pugh) oraz o około 100% u ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik >9 w skali Child-Pugh) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie dawki produktu Trobalt (patrz punkt 4.2).

Masa ciała

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej klirens retygabiny zwiększał się wraz ze wzrostem powierzchni ciała. Jednak nie uważa się, aby wzrost ten był istotny klinicznie, a ponieważ dawki retygabiny zwiększa się stopniowo odpowiednio do indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta, nie jest konieczne dostosowanie dawek w zależności od masy ciała.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych, retygabina była eliminowana wolniej przez zdrowych ochotników w podeszłym wieku (66 do 82 lat) niż przez zdrowych młodych dorosłych ochotników, co przekładało się na większe wartości AUC (o około 40 do 50%) i dłuższy końcowy okres półtrwania (30%) (patrz punkt 4.2).

Płeć

Wyniki badania oceniającego dawki pojedyncze wykazały, że u młodych dorosłych ochotników wartość $C_{\max}$ retygabiny była o około 65% większa u kobiet niż u mężczyzn, a u ochotników w podeszłym wieku (od 66 do 82 lat) wartość $C_{\max}$ retygabiny była o około 75% większa u kobiet niż u mężczyzn. Gdy wartość $C_{\max}$ skorygowano z uwzględnieniem masy ciała, wartości u młodych kobiet były o około 30% większe niż u mężczyzn, a u kobiet w podeszłym wieku o około 40% większe niż u mężczyzn. Nie zaobserwowano jednak wyraźnych różnic między płciami w klirensie skorygowanym z uwzględnieniem masy ciała, a ponieważ dawki retygabiny zwiększa się stopniowo odpowiednio do indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta, nie jest konieczne dostosowanie dawek w zależności od płci.

Rasa

Analiza post hoc obejmująca dane z różnych badań z udziałem zdrowych ochotników wykazała zmniejszenie klirensu retygabiny o 20% u zdrowych ochotników rasy czarnej w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami rasy białej. Jednak efektu tego nie uznano za istotny klinicznie, w związku z czym nie zaleca się dostosowywania dawek produktu Trobalt.

Dzieci i młodzież

Nie oceniano farmakokinetyki retygabiny u dzieci poniżej 12 roku życia.

Wyniki otwartego badania dotyczącego farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonego z udziałem pięciu osób w wieku od 12 do 18 lat, u których występowały napady częściowe, wskazują, że farmakokinetyka retygabiny u młodzieży odpowiada farmakokinetyce retygabiny u osób dorosłych. Nie określono jednak skuteczności i bezpieczeństwa stosowania retygabiny u młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym maksymalne dawki były ograniczone przez nadmierne działania farmakologiczne retygabiny (w tym ataksję, hipokinezę oraz drżenia). Po zastosowaniu dawek na poziomie bez obserwowanego efektu, ekspozycja zwierząt w tych badaniach była na ogół mniejsza niż występująca u ludzi po zastosowaniu zalecanych dawek klinicznych.

W badaniach prowadzonych na psach obserwowano powiększenie pęcherzyka żółciowego, lecz nie występowała cholestaza ani inne oznaki zaburzeń czynności pęcherzyka żółciowego, a objętość wydostającej się żółci nie ulegała zmianie. Powiększenie pęcherzyka żółciowego u psów powodowało ogniskowy ucisk wątroby. W warunkach klinicznych nie zaobserwowano oznak zaburzeń czynności pęcherzyka żółciowego.

Dane z badań nieklinicznych nie wskazują na szczególne zagrożenia dla ludzi na podstawie badań genotoksyczności i rakotwórczości.

Toksyczny wpływ na rozród

Retygabina nie wykazuje wpływu na płodność ani na ogólną zdolność do rozrodu.

U szczurów retygabina i (lub) jej metabolity przenikają przez łożysko, co powoduje, że stężenia w tkankach płodu są podobne, jak u matek.

Nie stwierdzono oznak działania teratogennego po podaniu retygabiny ciężarnym zwierzętom w okresie organogenezy. W badaniu rozwoju okołourodzeniowego i pourodzeniowego u szczurów stosowanie retygabiny było związane ze zwiększeniem umieralności okołoporodowej po podaniu w czasie ciąży. Wystąpiło także opóźnienie w rozwoju reakcji przestachu na bodziec dźwiękowy. Wyniki te obserwowano po ekspozycji mniejszej niż uzyskiwanej przy zastosowaniu dawek zalecanych klinicznie i towarzyszyła im toksyczność matczyzna (w tym ataksja, hipokinezja, drżenia i zmniejszenie przyrostu masy ciała). Toksyczność matczyzna kolidowała z zastosowaniem większych dawek u matek i przez to uniemożliwiła ustalenie marginesów bezpieczeństwa w odniesieniu do leczenia u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka

Tabletki 300 mg:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)
Lak aluminowy indygotyny (E132)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Decytyna sojowa
Guma ksantanowa.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki 300 mg:

Nieprzezroczyste blistry z folii PVC-PVDC-aluminium. Opakowanie zawierające 84 tabletki powlekane; opakowania zbiorcze zawierające 168 (2 x 84) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 marca 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 stycznia 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trobalt 400 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg retygabiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki 400 mg:

Fioletowe, podłużne tabletki powlekane o wymiarach 8,1 mm na 18 mm, oznaczone symbolem „RTG-400” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Trobalt jest wskazany jako lek wspomagający leczenie lekoopornych napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów w wieku 18 lat lub więcej z padaczką, gdy odpowiednie leczenie skojarzone z zastosowaniem innych produktów leczniczych okazało się niewystarczające lub nie było tolerowane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę produktu Trobalt należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w celu optymalizacji stosunku skuteczności i tolerancji.

Maksymalna całkowita początkowa dawka dobową wynosi 300 mg (100 mg trzy razy na dobę). Następnie całkowitą dawkę dobową zwiększa się maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji u danego pacjenta. Przewiduje się, że skuteczna dawka podtrzymująca będzie wynosiła od 600 mg na dobę do 1200 mg na dobę.

Maksymalna całkowita dawka podtrzymująca wynosi 1200 mg na dobę. Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności dawek wyższych niż 1200 mg na dobę.

Jeśli pacjent pominie jedną dawkę lub więcej, zaleca się przyjąć dawkę pojedynczą tak szybko, jak to będzie możliwe.

Po przyjęciu pominiętej dawki należy zachować odstęp co najmniej 3 godzinny przed przyjęciem kolejnej dawki, a następnie należy powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku.

Podczas odstawiania produktu Trobalt, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej 3 tygodni (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności retygabiny u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej. U pacjentów tych zaleca się zmniejszenie dawek początkowej i podtrzymującej produktu Trobalt. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg na dobę i w okresie stopniowego zwiększania dawki dawkę dobową należy zwiększać maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta. Dawki większe niż 900 mg na dobę nie są zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Retygabina i jej metabolity są eliminowane głównie przez wydzielanie nerkowe.

Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min; patrz punkt 5.2).

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min; patrz punkt 5.2) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej i podtrzymującej produktu Trobalt o 50%. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg i zaleca się, aby w okresie stopniowego zwiększania dawki całkowitą dawkę dobową zwiększać o 50 mg co tydzień do maksymalnej całkowitej dawki dobowej 600 mg na dobę.

Pacjenci ze schyłkowym stadium choroby nerek poddawani hemodializie powinni w dniu dializy jak zwykle przyjąć trzy dawki leku. Dodatkowo zaleca się przyjęcie pojedynczej uzupełniającej dawki niezwłocznie po hemodializie. Jeśli pod koniec dializy u pacjenta wystąpią przełomowe napady drgawkowe, należy rozważyć podawanie dodatkowej uzupełniającej dawki leku na początku kolejnych zabiegów dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Child-Pugh od 5 do 6; patrz punkt 5.2).

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (wynik w skali Child-Pugh ≥ 7 ; patrz punkt 5.2) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej i podtrzymującej produktu Trobalt o 50%. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg i zaleca się, aby w okresie stopniowego zwiększania dawki łączną dawkę dobową zwiększać o 50 mg co tydzień do maksymalnej całkowitej dawki dobowej 600 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności retygabiny u dzieci poniżej 18 roku życia (patrz punkt 5.2). Aktualnie dostępne dane farmakokinetyczne opisano w punkcie 5.2, jednakże przedstawienie zaleceń odnośnie dawkowania nie jest możliwe.

Sposób podawania

Produkt Trobalt jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy przyjmować w trzech dawkach podzielonych każdego dnia. Tabletki należy połykać w całości; nie należy ich rozgryzać, kruszyć ani dzielić.

Produkt Trobalt można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia oka

Zmiany barwnikowe (zmiany zabarwienia) tkanek oka, w tym siatkówki, obserwowano w długoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem retynabiny, czasem, ale nie zawsze, w połączeniu ze zmianami barwnikowymi skóry, ust lub paznokci (patrz akapit poniżej i punkt 4.8). U niektórych pacjentów odnotowano ustąpienie zmian barwnikowych siatkówki po zakończeniu leczenia retynabiną. Odległe rokowanie odnośnie tego objawu jest obecnie nieznane, jednak niektórym zgłoszeniom towarzyszyło pogorszenie widzenia.

Ponadto rozpoznano także odrębną postać nieprawidłowości plamki żółtej z cechami zwyrodnienia żółtkowatego plamki żółtej (patrz punkt 4.8), w większości przypadków wykrywaną za pomocą techniki obrazowania optyczną tomografią koherencyjną (OCT). Szybkość rozwoju zwyrodnienia żółtkowatego plamki żółtej i jego wpływ na funkcje siatkówki i plamki żółtej oraz widzenie jest niejasny. Zgłaszano występowanie zaburzeń widzenia (zawężenie pola widzenia, utratę ostrości widzenia centralnego, oraz zmniejszoną ostrość wzroku).

Wszyscy pacjenci powinni zostać poddani kompleksowym badaniom okulistycznym na początku leczenia, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy. Badania powinny obejmować badanie ostrości wzroku, badanie w lampie szczelinowej, wykonanie zdjęcia dna oka po rozszerzeniu źrenic oraz badanie plamki żółtej za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (OCT). W razie wykrycia zmian barwnikowych w obrębie siatkówki, zwyrodnienia żółtkowatego plamki żółtej lub zaburzeń widzenia, leczenie produktem Trobalt można kontynuować jedynie po ponownej, wnikliwej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Jeśli leczenie jest kontynuowane, pacjenta należy uważnie obserwować.

Zaburzenia skóry

Zmiany barwnikowe (zmiany zabarwienia) skóry, ust lub paznokci obserwowano w długoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem retynabiny, czasem, ale nie zawsze, w połączeniu ze zmianami barwnikowymi tkanek oka (patrz akapit powyżej i punkt 4.8). U pacjentów, u których wystąpiły te zmiany, leczenie produktem Trobalt można kontynuować jedynie po ponownej, wnikliwej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Zatrzymanie moczu

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem retynabiny obserwowano zatrzymanie moczu, bolesne lub trudne oddawanie moczu i trudności z rozpoczęciem oddawania moczu, zazwyczaj w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Trobalt u pacjentów z ryzykiem zatrzymania moczu; zaleca się, aby informować pacjentów o ryzyku wystąpienia takich objawów.

Odstęp QT

Badanie przewodzenia serca u zdrowych osobników wykazało, że retynabina stosowana w dawkach stopniowo zwiększanych do 1200 mg na dobę wywołała efekt wydłużenia odstępu QT. Średnie wydłużenie skorygowanego odstępu QT (ang. *Individual Correted QT Interval*, QTcI) wynoszące do 6,7 ms (górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności 12,6 ms) zaobserwowano w okresie 3 godzin po podaniu leku. Należy zachować ostrożność przepisując produkt Trobalt z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, jak również u pacjentów z potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem komór, hipokaliemią lub hipomagnezemią, a także u pacjentów rozpoczynających leczenie, którzy są w wieku 65 lat i powyżej.

U tych pacjentów zaleca się wykonanie elektrokardiogramu (EKG) przed rozpoczęciem leczenia produktem Trobalt, a u pacjentów z początkowym skorygowanym odstępem QT >440 ms, EKG należy wykonać po uzyskaniu dawki podtrzymującej.

Zaburzenia psychiczne

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem retygabiny obserwowano stan splątania, zaburzenia psychotyczne i omamy (patrz punkt 4.8). Objawy te zazwyczaj występowały w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i często prowadziły do przerwania leczenia u doznających je pacjentów. Zaleca się informowanie pacjentów o ryzyku wystąpienia takich objawów.

Ryzyko samobójstwa

Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych wykazała również niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają zwiększonego ryzyka po zastosowaniu retygabiny.

Dlatego, pacjenci powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych oraz należy rozważyć odpowiednie leczenie. Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni zostać poinformowani o potrzebie zasięgnięcia porady lekarskiej w razie wystąpienia objawów myśli i zachowań samobójczych.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko niepożądanych zdarzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zatrzymania moczu i migotania przedsionków może być zwiększone. Trobalt musi być stosowany z ostrożnością w tej grupie pacjentów i zaleca się stosowanie mniejszych dawek początkowej i podtrzymującej (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Napady padaczkowe związane z odstawieniem

Produkt Trobalt należy odstawiać stopniowo w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia związanych z tym napadów padaczkowych. Zaleca się, aby dawkę produktu Trobalt zmniejszać przez okres co najmniej 3 tygodni, chyba że względy bezpieczeństwa wymagają szybkiego odstawienia (patrz punkt 4.2).

Badania laboratoryjne

Wykazano, że stosowanie retygabiny może zaburzać kliniczne badania laboratoryjne stężenia bilirubiny, zarówno w surowicy, jak i w moczu, co może prowadzić do fałszywie zawyżonych ich wyników.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych.

Inne przeciwpadaczkowe produkty lecznicze

Dane z badań *in vitro* wskazują na niewielki potencjał interakcji z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Z tego względu, potencjał interakcji oceniono na podstawie łącznej analizy badań klinicznych. Wyniki potwierdziły dane uzyskane z badań *in vitro*, chociaż nie stanowią tak silnego dowodu, jak dane z pojedynczego badania klinicznego dotyczącego interakcji.

Jak wynika z tych zebranych danych, retygabina nie wykazywała klinicznie istotnego wpływu na najmniejsze stężenie w osoczu następujących przeciwpadaczkowych produktów leczniczych:

- karbamazepiny, klobazamu, klonazepamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, pregabaliny, topiramatu, walproinianu, zonisamidu.

Ponadto, jak wynika z zebranych danych, nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu następujących przeciwpadaczkowych produktów leczniczych na farmakokinetykę retygabiny:

- lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, topiramatu, walproinianu.

Niniejsza analiza nie wykazała również klinicznie istotnego wpływu induktorów (fenytoiny, karbamazepiny ani fenobarbitalu) na klirens retygabiny.

Jednakże badania w stanie stacjonarnym na ograniczonej liczbie pacjentów w mniejszych badaniach II fazy wykazały że:

- fenytoina może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na retygabinę o 35%
- karbamazepina może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na retygabinę o 33%

Interakcja z digoksyną

Wyniki badania *in vitro* wykazały, że N-acetylowany metabolit retygabiny (NAMR) hamuje zachodzący przy udziale glikoproteiny P transport digoksyny w sposób zależny od stężenia.

Jak wykazało badanie kliniczne przeprowadzone u zdrowych ochotników, dawki terapeutyczne retygabiny (600 – 1200 mg na dobę) powodowały niewielkie (8–18%) zwiększenie wartości AUC digoksyny po podaniu jej w pojedynczej dawce doustnej. Zwiększenie wartości AUC digoksyny nie wydaje się zależne od dawki retygabiny ani klinicznie istotne. Nie stwierdzono znaczącej zmiany C_{max} digoksyny. Nie jest konieczne dostosowanie dawki digoksyny.

Interakcje z lekami znieczulającymi

Produkt Trobalt może wydłużać czas znieczulenia indukowanego przez niektóre leki znieczulające (na przykład tiopental sodu; patrz punkt 5.1).

Interakcja z alkoholem

Spożywanie etanolu (1,0 g/kg mc.) równocześnie z przyjmowaniem retygabiny (200 mg) powodowało nasilenie nieostrego widzenia u zdrowych ochotników. Zaleca się, aby informować pacjentów o potencjalnym wpływie na wzrok przyjmowania produktu Trobalt równocześnie z alkoholem.

Doustne środki antykoncepcyjne

Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu retygabiny w dawkach do 750 mg na dobę na farmakokinetykę estrogenowego (etynyloestradiol) ani progestagenowego (noretyndron) składnika doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponadto nie stwierdzono też klinicznie istotnego wpływu małych dawek dwuskładnikowych środków antykoncepcyjnych na farmakokinetykę retygabiny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólne zagrożenia związane z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

Kobietom w wieku prokreacyjnym należy udzielić specjalistycznej porady. U kobiety, która planuje zajść w ciążę, należy ocenić konieczność stosowania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych. U kobiet leczonych z powodu padaczki należy unikać nagłego odstawienia leków przeciwpadaczkowych, ponieważ może to prowadzić do przełomowych napadów drgawkowych, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka.

Ryzyko wad wrodzonych zwiększa się 2 do 3 razy u potomstwa matek leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w porównaniu z przewidywaną częstością występowania w populacji ogólnej, która wynosi około 3%. Najczęściej zgłaszanymi wadami są: rozszczep wargi, wady układu sercowo-naczyniowego i wady cewy nerwowej. Leczenie wieloma

przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi jest związane z większym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych niż monoterapia, w związku z czym należy, gdy to możliwe, stosować monoterapię.

Ryzyko związane z produktem Trobalt

Brak wystarczających danych na temat stosowania retygabiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające do oceny toksyczności reprodukcyjnej, ponieważ stężenia w osoczu uzyskane w tych badaniach były mniejsze niż osiągnięte u ludzi po zastosowaniu zalecanych dawek (patrz punkt 5.3). W badaniu oceniającym rozwój szczurów, których matki otrzymywały retygabinę podczas ciąży, zaobserwowano opóźnienie rozwoju reakcji przestraszu na bodziec dźwiękowy u potomstwa (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

Nie zaleca się stosowania produktu Trobalt podczas ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy retygabina przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały wydzielanie retygabiny i (lub) jej metabolitów do mleka. Decyzja co do kontynuowania lub przerwania karmienia piersią albo do kontynuowania lub przerwania leczenia produktem Trobalt powinna zostać podjęta z uwzględnieniem korzyści związanych z karmieniem piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia produktem Trobalt dla matki.

Płodność

W badaniach prowadzonych na zwierzętach nie zaobserwowano wpływu leczenia retygabiną na płodność. Jednak stężenia w osoczu uzyskane w tych badaniach były mniejsze niż osiągnięte u ludzi po zastosowaniu zalecanych dawek (patrz punkt 5.3).

Nie ustalono wpływu retygabiny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W kontrolowanych badaniach klinicznych zaobserwowano działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, senność, podwójne widzenie i nieostre widzenie, szczególnie w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Zaleca się poinformowanie pacjentów o ryzyku wystąpienia takich działań niepożądanych na początku leczenia i po każdym zwiększeniu dawki, a także zalecenie im unikania prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, dopóki wpływ produktu Trobalt nie zostanie określony.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa z trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych za pomocą placebo badań, działania niepożądane miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie i najczęściej występowały w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia. Zaobserwowano wyraźną zależność od dawki w przypadku następujących zaburzeń: zawrotów głowy, senności, stanu splątania, afazji, zaburzeń koordynacji, drżeń, zaburzeń równowagi, zaburzeń pamięci, zaburzeń chodu, nieostrego widzenia i zaparć.

Działania niepożądane, które najczęściej powodowały przerwanie leczenia, obejmowały zawroty głowy, senność, uczucie zmęczenia i stan splątania.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję:

Bardzo częste: $\geq 1/10$

Częste: $\geq$ od 1/100 do <1/10
 Niezbyt częste: $\geq$ od 1/1 000 do <1/100
 Rzadkie: $\geq$ od 1/10 000 do <1/1 000
 Bardzo rzadkie: <1/10 000

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Grupa układowo-narządowa	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Przyrost masy ciała Zwiększenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne		Stan splątania Zaburzenia psychiatryczne Omamy Dezorientacja Lęk	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Senność	Amnezja Afazja Zaburzenia koordynacji Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego Parestezje Drżenia Zaburzenia równowagi Zaburzenia pamięci Dysfagia Zaburzenia wymowy Zaburzenia uwagi Zaburzenia chodu Drgawki kloniczne	Hipokineza
Zaburzenia oka	Zmiany zabarwienia tkanek oka, w tym siatkówki, obserwowane po kilkuletnim leczeniu. Niektórym z tych zmian towarzyszyło pogorszenie widzenia.	Podwójne widzenie Nieostre widzenie Nabyte zwyrodnienie żółtkowate plamki żółtej	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Zaparcia Niestrawność Suchość w jamie ustnej	Zaburzenia połykania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie wyników badań czynnościowych	

Grupa układowo-narządowa	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
		wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zasinienie (niebieskoszare zabarwienie) paznokci, ust i (lub) skóry, zazwyczaj po zastosowaniu dużych dawek i po kilkuletnim leczeniu.		Wysypka skórna Nadmierna potliwość
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Dyzuria Trudności z rozpoczęciem oddawania moczu Krwiomocz Nieprawidłowe zabarwienie moczu	Zatrzymanie moczu Kamica nerkowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Oslabienie Złe samopoczucie Obrzęki obwodowe	

Opis wybranych działań niepożądanych

W zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa działania niepożądane związane z zaburzeniami oddawania moczu, w tym zatrzymanie moczu, stwierdzono u 5% pacjentów leczonych retygabiną (patrz punkt 4.4). Większość przypadków wystąpiła w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i nie zaobserwowano wyraźnej zależności od dawki.

W zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów leczonych retygabiną stan splątania odnotowano u 9% pacjentów, omamy u 2% pacjentów, a zaburzenia psychotyczne u 1% pacjentów (patrz punkt 4.4). Większość działań niepożądanych wystąpiła w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i wyraźną zależność od dawki zaobserwowano tylko w odniesieniu do stanu splątania.

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych u osób biorących udział w badaniu klinicznym wykazały odsetek zdarzeń niepożądanych polegających na zmianie zabarwienia paznokci, ust, skóry i/lub błony śluzowej u pacjentów po rocznej ekspozycji wynoszący 3,6%. Skumulowana częstość występowania zdarzenia niepożądanego w ciągu jednego roku, dwóch, trzech, czterech i pięciu lat trwania ekspozycji wyniosła odpowiednio: 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% oraz 16,7%.

U około 30-40% osób biorących udział w badaniu klinicznym, którym podawano retygabinę i które poddano badaniu skóry i/lub badaniu okulistycznemu, stwierdzono zmianę zabarwienia paznokci, ust, skóry i/lub błony śluzowej lub zmiany w zabarwieniu struktur oka nie dotyczące siatkówki. U około 15-30% osób biorących udział w badaniu klinicznym, którym podawano retygabinę i które poddano badaniu okulistycznemu, stwierdzono zmiany zabarwienia siatkówki. Ponadto, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w zgłoszeniach spontanicznych, odnotowano przypadki nabytego zwyrodnienia plamki żółtej typu żółtkowatego.

Dane uzyskane u pacjentów w podeszłym wieku wskazują, że mogą u nich częściej wystąpić niektóre zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, w tym senność, amnezja, zaburzenia koordynacji,

zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, drżenia, zaburzenia równowagi, zaburzenia pamięci i zaburzenia chodu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Doświadczenia z przedawkowaniem retygabiny są ograniczone.

Podczas badań klinicznych donoszono o przedawkowaniu retygabiny ponad 2 500 mg na dobę. Oprócz działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu dawek terapeutycznych, objawy przedawkowania retygabiny obejmowały pobudzenie, agresywne zachowanie i drażliwość. Nie zaobserwowano żadnych następstw.

W badaniu z udziałem ochotników u dwóch osób w okresie 3 godzin po otrzymaniu pojedynczej dawki retygabiny 900 mg zaobserwowano zaburzenia rytmu serca (zatrzymanie akcji serca, asystolię lub częstoskurcz komorowy). Zaburzenia rytmu serca ustąpiły samoistnie, a obaj ochotnicy wyzdrowieli bez następstw.

Postępowanie

W razie przedawkowania zaleca się, aby pacjent otrzymał odpowiednie leczenie wspomagające zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w tym monitorowanie zapisu EKG. Dalsze postępowanie należy prowadzić zgodnie z zaleceniami Krajowego Centrum Informacji Toksykologicznej, o ile możliwe jest uzyskanie takich zaleceń.

Wykazano, że hemodializa zmniejsza stężenia retygabiny i NAMR w osoczu o około 50%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03 AX 21

Mechanizm działania

Kanały potasowe są jednymi z kanałów jonowych bramkowanych napięciem występującymi w komórkach nerwowych i są ważnymi czynnikami determinującymi aktywność neuronów. Badania *in vitro* wskazują na to, że retygabina działa głównie poprzez otwarcie kanałów potasowych w neuronach (KCNQ2 [Kv7,2] i KCNQ3 [Kv7,3]). Powoduje to stabilizację potencjału spoczynkowego błony i kontroluje podprogową pobudliwość elektryczną w neuronach, zapobiegając inicjacji serii potencjałów czynnościowych, jakie występują w napadzie padaczkowym. Mutacje w kanałach KCNQ leżą u podstaw wielu dziedzicznych zaburzeń występujących u ludzi, w tym także padaczki (KCNQ2 i 3). Mechanizm działania retygabiny na kanały potasowe został dobrze udokumentowany, jednak inne mechanizmy, w jakich retygabina może wykazywać działanie przeciwpadaczkowe, nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione.

W wielu modelach napadów padaczkowych retygabina podnosiła próg indukowania napadów padaczkowych przez maksymalny wstrząs elektryczny, pentylenotetrazol, pikrotoksynę i N-metylo-D-asparaginian (NMDA). Retygabina wykazuje również właściwości hamujące w wielu modelach rozniecania (kindlingu), na przykład w stanie pełnego kindlingu oraz w niektórych przypadkach w trakcie rozwoju kindlingu. Ponadto retygabina skutecznie zapobiega napadom o postaci stanu padaczkowego u gryzoni ze zmianami epileptogennymi indukowanymi kobaltem, jak również hamuje toniczne skurcze prostowników u myszy z genetyczną skłonnością do tego zaburzenia. Nie wiadomo jednak, jakie może być znaczenie tych modeli w kontekście padaczki występującej u ludzi.

Działania farmakodynamiczne

U szczurów retygabina wydłuża czas snu indukowanego tiopentalem sodu z około 4 min do 53 min, a czas snu indukowanego propofolem z około 8 min do 12 min. Nie zaobserwowano wpływu na czas snu indukowanego halotanem ani metoheksytem sodu. Retygabina może wydłużać czas znieczulenia indukowanego przez niektóre leki znieczulające (na przykład tiopental sodu).

Skuteczność kliniczna leczenia wspomagającego retygabina w napadach o początku ogniskowym

Przeprowadzono trzy wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane za pomocą placebo badania z udziałem łącznie 1239 dorosłych pacjentów w celu oceny skuteczności retygabiny w leczeniu wspomagającym napadów o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia. U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do tych badań występowały napady padaczkowe, które nie były odpowiednio kontrolowane mimo jednoczesnego stosowania 1 do 3 przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, a ponad 75% wszystkich pacjentów przyjmowało równocześnie ≥ 2 przeciwpadaczkowe produkty lecznicze. We wszystkich badaniach średni czas występowania padaczki u pacjentów wynosił 22 lata, a mediana wyjściowej częstości napadów padaczkowych wynosiła od 8 do 12 na 28 dni. Pacjentów randomizowano do grup otrzymujących placebo lub retygabine w dawkach 600, 900 lub 1200 mg na dobę (patrz tabela 1). W trwającym 8 tygodni okresie wyjściowym u pacjentów musiały wystąpić ≥ 4 napady padaczkowe o początku ogniskowym w ciągu 28 dni. Okres bez napadów nie mógł trwać ≥ 21 dni. Czas trwania fazy leczenia podtrzymującego wynosił 8 lub 12 tygodni.

Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności były następujące:

- zmiana procentowa łącznej częstości napadów częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do rozpoczęcia fazy leczenia podwójnie zaślepionego (łącznie w fazie zwiększania dawek i w fazie leczenia podtrzymującego) we wszystkich trzech badaniach
- częstość odpowiedzi (zdefiniowana jako odsetek pacjentów z ponad 50% redukcją całkowitej częstości napadów częściowych w okresie 28 dni) od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego (tylko w badaniach 301 i 302).

Retygabina była skuteczna w leczeniu wspomagającym u osób dorosłych z napadami o początku ogniskowym w trzech badaniach klinicznych (tabela 1). Retygabina w dawce 600 mg na dobę (jedno badanie), 900 mg na dobę (dwa badania) i 1 200 mg na dobę (dwa badania) była statystycznie istotnie skuteczniejsza niż placebo.

Badania nie zostały zaprojektowane w celu oceny określonych połączeń przeciwpadaczkowych produktów leczniczych. W konsekwencji, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania retygabiny jednocześnie z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi rzadziej stosowanymi w leczeniu skojarzonym w badaniach klinicznych, w tym z lewetiracetamem, nie zostały jednoznacznie wykazane.

Tabela 1. Podsumowanie zmian procentowych w całkowitej częstości występowania napadów padaczkowych w okresie 28 dni oraz w częstości odpowiedzi

Badanie (n = populacja w fazie leczenia podwójnie zaślepionego; <i>n = populacja w fazie leczenia podtrzymującego</i>)	Placebo	Retygabina		
		600 mg/dobę	900 mg/dobę	1200 mg/dobę
Badanie 205 (n=396; n=303)				
Zmiana % łącznej częstości napadów częściowych (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Częstość odpowiedzi (wtórny punkt końcowy)	26%	28%	41%	41%*
Badanie 301 (n=305; n=256)				
Zmiana % łącznej częstości napadów częściowych (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Częstość odpowiedzi	23%	~	~	56%*
Badanie 302 (n=538; n=471)				
Zmiana % łącznej częstości napadów częściowych (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Częstość odpowiedzi	19%	39%*	47%*	~

* Statystycznie istotne, $p \leq 0,05$

~ Nie badano dawki

W fazach dodatkowych leczenia otwartego w tych trzech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo skuteczność utrzymywała się w okresie oceny przez co najmniej 12 miesięcy (365 pacjentów).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu Trobalt u dzieci w wieku od 0 do ukończenia 2 lat z zespołem Lennox-Gastauta (w celu uzyskania informacji dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań produktu Trobalt u pacjentów w wieku od 2 lat do ukończenia 18 lat z zespołem Lennox-Gastauta, a także u pacjentów w wieku od 0 do ukończenia 18 lat z napadami o początku ogniskowym (w celu uzyskania informacji dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Zarówno po podaniu doustnym dawki jednorazowej, jak i dawek wielokrotnych retygabina jest szybko wchłaniana, przy czym mediana wartości t_{max} wynosiła zazwyczaj od 0,5 do 2 godzin. Bezwzględna biodostępność retygabiny po podaniu doustnym w stosunku do dawki dożylniej wynosi około 60%.

Podawanie retygabiny podczas posiłku o dużej zawartości tłuszczów nie powodowało zmian w ogólnym stopniu wchłaniania retygabiny, jednak posiłek zmniejszył międzyosobniczą zmienność C_{max} (23%) w porównaniu do podania na czczo (41%) i prowadził do zwiększenia C_{max} (38%). Wpływ pokarmu na C_{max} w zwykłych warunkach klinicznych przypuszczalnie nie jest klinicznie istotny. W związku z tym produkt Trobalt można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

Dystrybucja

Retygabina wiąże się z białkami osocza w około 80% w zakresie stężeń od 0,1 do 2 µg/ml. Objętość dystrybucji retygabiny w stanie stacjonarnym wynosi od 2 do 3 l/kg po podaniu dożylnym.

Metabolizm

Retygabina jest w znacznym stopniu metabolizowana u ludzi. Znaczna część dawki retygabiny jest przekształcana do nieaktywnych N-glukuronidów. Retygabina jest także metabolizowana do N-acetylowanego metabolitu (NAMR), który także ulega później glukuronidacji. W modelach napadów padaczkowych u zwierząt NAMR także wykazuje działanie przeciwpadaczkowe, lecz słabsze niż retygabina.

Nie ma danych wskazujących na metabolizm oksydacyjny retygabiny lub NAMR w wątrobie przez enzymy cytochromu P450. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby równoczesne przyjmowanie inhibitorów lub induktorów enzymów cytochromu P450 miało wpływ na farmakokinetykę retygabiny lub NAMR.

Badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazały jedynie niewielkie hamowanie lub brak hamowania przez retygabinę głównych izoenzymów cytochromu P450 (w tym CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5). Ponadto retygabina i NAMR nie indukują CYP1A2 ani CYP3A4/5 w pierwotnych hepatocytach ludzkich. Dlatego, jest mało prawdopodobne, aby retygabina miała wpływ na farmakokinetykę substratów głównych izoenzymów cytochromu P450 poprzez mechanizmy hamowania lub indukcji.

Eliminacja

Retygabina jest usuwana zarówno w mechanizmie metabolizmu wątrobowego, jak i wydalania przez nerki. Łącznie około 84% dawki jest wydalane z moczem, w tym metabolit N-acetylowany (18%), N-glukuronidy macierzystej substancji czynnej metabolitu N-acetylowanego (24%) oraz macierzysta substancja czynna (36%). Tylko 14% retygabiny jest wydalane z kałem. Okres półtrwania retygabiny wynosi około 6 do 10 godzin. Całkowity klirens retygabiny z osocza po podaniu dożylnym wynosi zazwyczaj od 0,4 do 0,6 l/h/kg mc.

Liniowość

Farmakokinetyka retygabiny jest zasadniczo liniowa w zakresie dawek pojedynczych od 25 do 600 mg u zdrowych ochotników oraz do 1 200 mg na dobę u pacjentów z padaczką, bez niespodziewanej kumulacji po wielokrotnym podaniu.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych wartość AUC retygabiny była większa o około 30% u ochotników z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) oraz o około 100% u ochotników z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dostosowanie dawki produktu Trobalt zalecane jest u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, natomiast nie zaleca się dostosowania dawki produktu Trobalt u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wartość AUC retygabiny była większa o około 100% u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

W drugim badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych przewlekłej hemodializie (n=8), w rezultacie dializy rozpoczętej po około 4 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki retygabiny (100 mg) mediana zmniejszenia wartości

stężenia retygabiny w osoczu od początku do końca trwania dializy wynosiła 52%. Zakres wartości procentowych zmniejszenia stężenia w osoczu w trakcie dializy wyniósł od 34% do 50%, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego redukcja wyniosła 17%.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian AUC retygabiny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 5 lub 6 w skali Child-Pugh). Wartość AUC retygabiny zwiększyła się o około 50% u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 7 do 9 w skali Child-Pugh) oraz o około 100% u ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik >9 w skali Child-Pugh) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie dawki produktu Trobalt (patrz punkt 4.2).

Masa ciała

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej klirens retygabiny zwiększał się wraz ze wzrostem powierzchni ciała. Jednak nie uważa się, aby wzrost ten był istotny klinicznie, a ponieważ dawki retygabiny zwiększa się stopniowo odpowiednio do indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta, nie jest konieczne dostosowanie dawek w zależności od masy ciała.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

W badaniu z zastosowaniem dawek pojedynczych, retygabina była eliminowana wolniej przez zdrowych ochotników w podeszłym wieku (66 do 82 lat) niż przez zdrowych młodych dorosłych ochotników, co przekładało się na większe wartości AUC (o około 40 do 50%) i dłuższy końcowy okres półtrwania (30%) (patrz punkt 4.2).

Płeć

Wyniki badania oceniającego dawki pojedyncze wykazały, że u młodych dorosłych ochotników wartość $C_{\max}$ retygabiny była o około 65% większa u kobiet niż u mężczyzn, a u ochotników w podeszłym wieku (od 66 do 82 lat) wartość $C_{\max}$ retygabiny była o około 75% większa u kobiet niż u mężczyzn. Gdy wartość $C_{\max}$ skorygowano z uwzględnieniem masy ciała, wartości u młodych kobiet były o około 30% większe niż u mężczyzn, a u kobiet w podeszłym wieku o około 40% większe niż u mężczyzn. Nie zaobserwowano jednak wyraźnych różnic między płciami w klirensie skorygowanym z uwzględnieniem masy ciała, a ponieważ dawki retygabiny zwiększa się stopniowo odpowiednio do indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta, nie jest konieczne dostosowanie dawek w zależności od płci.

Rasa

Analiza post hoc obejmująca dane z różnych badań z udziałem zdrowych ochotników wykazała zmniejszenie klirensu retygabiny o 20% u zdrowych ochotników rasy czarnej w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami rasy białej. Jednak efektu tego nie uznano za istotny klinicznie, w związku z czym nie zaleca się dostosowywania dawek produktu Trobalt.

Dzieci i młodzież

Nie oceniano farmakokinetyki retygabiny u dzieci poniżej 12 roku życia.

Wyniki otwartego badania dotyczącego farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonego z udziałem pięciu osób w wieku od 12 do 18 lat, u których występowały napady częściowe, wskazują, że farmakokinetyka retygabiny u młodzieży odpowiada farmakokinetyce retygabiny u osób dorosłych. Nie określono jednak skuteczności i bezpieczeństwa stosowania retygabiny u młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym maksymalne dawki były ograniczone przez nadmierne działania farmakologiczne retygabiny (w tym ataksję, hipokinezę oraz drżenia). Po

zastosowaniu dawek na poziomie bez obserwowanego efektu, ekspozycja zwierząt w tych badaniach była na ogół mniejsza niż występująca u ludzi po zastosowaniu zalecanych dawek klinicznych.

W badaniach prowadzonych na psach obserwowano powiększenie pęcherzyka żółciowego, lecz nie występowała cholestaza ani inne oznaki zaburzeń czynności pęcherzyka żółciowego, a objętość wydostającej się żółci nie ulegała zmianie. Powiększenie pęcherzyka żółciowego u psów powodowało ogniskowy ucisk wątroby. W warunkach klinicznych nie zaobserwowano oznak zaburzeń czynności pęcherzyka żółciowego.

Dane z badań nieklinicznych nie wskazują na szczególne zagrożenia dla ludzi na podstawie badań genotoksyczności i rakotwórczości.

Toksyczny wpływ na rozród

Retygabina nie wykazuje wpływu na płodność ani na ogólną zdolność do rozrodu.

U szczurów retygabina i (lub) jej metabolity przenikają przez łożysko, co powoduje, że stężenia w tkankach płodu są podobne, jak u matek.

Nie stwierdzono oznak działania teratogenego po podaniu retygabiny ciężarnym zwierzętom w okresie organogenezy. W badaniu rozwoju okołourodzeniowego i pourodzeniowego u szczurów stosowanie retygabiny było związane ze zwiększeniem umieralności okołoporodowej po podaniu w czasie ciąży. Wystąpiło także opóźnienie w rozwoju reakcji przestarcia na bodziec dźwiękowy. Wyniki te obserwowano po ekspozycji mniejszej niż uzyskiwanej przy zastosowaniu dawek zalecanych klinicznie i towarzyszyła im toksyczność matczyna (w tym ataksja, hipokineza, drżenia i zmniejszenie przyrostu masy ciała). Toksyczność matczyna kolidowała z zastosowaniem większych dawek u matek i przez to uniemożliwiła ustalenie marginesów bezpieczeństwa w odniesieniu do leczenia u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka

Tabletka 400 mg:
Alkohol poliwinylowy
Titanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)
Lak aluminiowy indygotyny (E132)
Koszenila (E120)
Lecytyna sojowa
Guma ksantanowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki 400 mg:

Nieprzezroczyste blistry z folii PVC-PVDC-aluminium. Opakowanie zawierające 84 tabletki powlekane; opakowania zbiorcze zawierające 168 (2 x 84) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 marca 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 stycznia 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAPOBATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu a także po wystąpieniu zmian dotyczących zasadniczych fragmentów programu edukacyjnego podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu uzgodni szczegóły programu edukacyjnego z lokalnymi władzami rejestracyjnymi.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, w momencie wprowadzenia produktu do obrotu oraz po wprowadzeniu do obrotu, zapewni neurologom, okulistom i innym fachowym pracownikom służby zdrowia (zgodnie z narodowymi wymaganiami) dostęp do zestawu informacyjnego dla personelu medycznego zawierającego:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Materiały edukacyjne dla personelu medycznego. Tam gdzie to jest zasadne, do materiałów edukacyjnych należy załączyć pismo wyjaśniające główne wprowadzone w

nich zmiany. Materiały edukacyjne dla personelu medycznego powinny zawierać następujące podstawowe informacje:

- O konieczności poinformowania pacjentów o tym, że produkt leczniczy TROBALT może powodować lub nasilać objawy zatrzymania moczu lub trudności z rozpoczęciem oddawania moczu
- O konieczności poinformowania pacjentów o działaniach niepożądanych związanych z wydłużeniem odstępu QT
- O konieczności zachowania ostrożności, gdy produkt leczniczy TROBALT stosowany jest u pacjentów z chorobą serca lub jednocześnie przyjmujących leki, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT
- O konieczności poinformowania pacjentów, o tym, że produkt TROBALT może wywoływać stany splątania, omamy i zaburzenia psychiczne oraz o konieczności przyjmowania leku zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia tych objawów;
- O konieczności poinformowania pacjentów, o tym, że produkt TROBALT może powodować zmianę zabarwienia tkanek oka, w tym siatkówki, a także skóry, ust i (lub) paznokci, jak również odrębną postać nieprawidłowości plamki żółtej z cechami zwyrodnienia żółtkowatego plamki żółtej;
- O konieczności przeprowadzenia ogólnego badania okulistycznego, w tym badania ostrości wzroku, badania w lampie szczelinowej, wykonanie zdjęć dna oka po rozszerzeniu źrenic oraz badania plamki żółtej za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (OCT), na początku leczenia, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy w trakcie leczenia. W razie wykrycia zmian barwnikowych siatkówki, zwyrodnienia żółtkowatego plamki żółtej lub zaburzeń widzenia leczenie produktem Trobalt można kontynuować jedynie po ponownej, wnikliwej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Jeśli leczenie jest kontynuowane, pacjenta należy uważnie obserwować.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trobalt 50 mg tabletki powlekane
retygabina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 50 mg retygabiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

21 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/681/001

EU/1/11/681/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

trobalt 50 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trobalt 50 mg tabletki powlekane
retygabina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Glaxo Group Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trobalt 100 mg tabletki powlekane
retygabina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 100 mg retygabiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

21 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

trobalt 100 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trobalt 100 mg tabletki powlekane
retygabina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Glaxo Group Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trobalt 200 mg tabletki powlekane
retygabina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 200 mg retygabiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/681/007

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

trobalt 200 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trobalt 200 mg tabletki powlekane
retygabina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Glaxo Group Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trobalt 300 mg tabletki powlekane
retygabina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 300 mg retygabiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/681/009

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

trobalt 300 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trobalt 300 mg tabletki powlekane
retygabina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Glaxo Group Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trobalt 400 mg tabletki powlekane
retygabina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 400 mg retygabiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/681/011

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

trobalt 400 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trobalt 400 mg tabletki powlekane
retygabina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Glaxo Group Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ETYKIETA ZEWNĘTRZNA (Z BLUE BOX – TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trobalt 200 mg tabletki powlekane
retygabina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 200 mg retygabiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 168 (2 opakowania po 84) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI****9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/681/008

13. NUMER SERII**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ETYKIETA ZEWNĘTRZNA (, Z BLUE BOX – TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trobalt 300 mg tabletki powlekane
retygabina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 300 mg retygabiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 168 (2 opakowania po 84) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI****9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/681/010

13. NUMER SERII**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ETYKIETA ZEWNĘTRZNA (Z BLUE BOX – TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trobalt 400 mg tabletki powlekane
retygabina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 400 mg retygabiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 168 (2 opakowania po 84) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI****9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/681/012

13. NUMER SERII**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE (BEZ BLUE BOX – TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trobalt 200 mg tabletki powlekane
retygabina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 200 mg retygabiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

84 tabletki powlekane
Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/681/008

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

trobalt 200 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE (BEZ BLUE BOX – TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trobalt 300 mg tabletki powlekane
retygabina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 300 mg retygabiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

84 tabletki powlekane
Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/681/010

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

trobalt 300 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE (BEZ BLUE BOX – TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trobalt 400 mg tabletki powlekane
retygabina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 400 mg retygabiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

84 tabletki powlekane
Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/681/012

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

trobalt 400 mg

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Trobalt 50 mg tabletki powlekane

Trobalt 100 mg tabletki powlekane

Trobalt 200 mg tabletki powlekane

Trobalt 300 mg tabletki powlekane

Trobalt 400 mg tabletki powlekane

Retygabina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Trobalt i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trobalt
3. Jak stosować lek Trobalt
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Trobalt
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Trobalt i w jakim celu się go stosuje

Trobalt zawiera retygabinę jako substancję czynną. Trobalt należy do grupy leków zwanych lekami *przeciwpadaczkowymi*. Działa, zapobiegając nadmiernej aktywności mózgu powodującej napady padaczkowe.

Trobalt jest stosowany w leczeniu napadów obejmujących jedną część mózgu (napadów częściowych), które mogą, ale nie muszą, objąć większe obszary w obu półkulach mózgowych (napad padaczkowy wtórnie uogólniony). Stosowany jest jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u osób dorosłych, u których nadal dochodzi do napadów padaczkowych i u których leczenie skojarzone z zastosowaniem innych leków przeciwpadaczkowych nie było skuteczne.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trobalt

Kiedy nie stosować leku Trobalt

- jeśli pacjent ma uczulenie na retygabinę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Trobalt (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Trobalt należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent ma **65 lat lub powyżej**
 - jeśli pacjent ma **chore nerki lub wątrobę**
- ➔ Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta. Lekarz może zdecydować o zastosowaniu mniejszej dawki.

Należy zwrócić uwagę na poważne objawy

Trobalť może powodować ciężkie działania niepořadane, w tym niemořność oddawania moczu (*zatrzymanie moczu*) i zaburzenia psychiczne. Należy zwrócić uwagę na niektóre objawy w czasie stosowania leku Trobalť, aby zmniejszyć ryzyko jakichkolwiek komplikacji. Patrz „Należy zwrócić uwagę na poważne objawy” w punkcie 4.

Zmiana zabarwienia skóry, paznokci i oczu oraz zaburzenia oka spowodowane przez zmiany w centralnej części siatkówki (zwyrodnienie plamki żółtej)

U pacjentów przyjmujących Trobalť przez wiele lat obserwowano zmianę zabarwienia części oka, w tym siatkówki (znajdującej się wewnątrz gałki ocznej, na jej tylnej powierzchni) (patrz punkt 4).

U osób przyjmujących Trobalť zgłaszano zaburzenia oka spowodowane przez zmiany w centralnej części siatkówki (*zwyrodnienie plamki żółtej*) (patrz punkt 4).

Lekarz powinien zalecić badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia. Badanie okulistyczne należy powtarzać przynajmniej co sześć miesięcy w trakcie stosowania leku Trobalť. W razie stwierdzenia jakichkolwiek nieprawidłowości, leczenie zostanie przerwane, chyba że inne odpowiednie leczenie nie jest dostępne. Lekarz będzie uważniej obserwował pacjenta, jeśli leczenie lekiem Trobalť będzie kontynuowane.

Jeśli podczas leczenia lekiem Trobalť u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek zmiany widzenia, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

U pacjentów przyjmujących Trobalť przez wiele lat obserwowano również zasinienie skóry, ust lub paznokci (patrz punkt 4). Występuje to czasem razem ze zmianami zabarwienia części oka. Jeśli pacjent zauważy takie zmiany podczas stosowania leku, powinien powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz omówi z pacjentem, czy można kontynuować leczenie lekiem Trobalť.

Choroby serca

Trobalť może wpływać na akcję serca. Może to wystąpić częściej:

- jeśli pacjent przyjmuje inne leki
 - jeśli pacjent ma chorobę serca
 - jeśli pacjent ma małe stężenia potasu (*hipokaliemia*) lub magnezu (*hipomagnezemia*) we krwi
 - jeśli pacjent jest w wieku 65 lat lub powyżej
- ➔ Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli którakolwiek z powyřszych sytuacji dotyczy pacjenta lub jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek niespotykane wcześniej zmiany akcji serca (takie jak zbyt szybkie lub zbyt wolne bicie serca). Może zaistnieć konieczność wykonania dodatkowych badań (w tym elektrokardiogramu (EKG), który jest badaniem polegającym na zapisie czynności elektrycznej serca) w czasie stosowania leku Trobalť.

Myśli o samouszkodzeniu lub samobójstwie

U niewielkiej liczby pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, takimi jak lek Trobalť, wystąpiły myśli o samouszkodzeniu lub samobójstwie. Jeżeli pacjent kiedykolwiek o tym pomyśli,

➔ należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Jeśli konieczne jest wykonanie badań krwi lub moczu

Trobalť może mieć wpływ na wyniki niektórych badań. Jeśli konieczne jest wykonanie badań krwi lub moczu:

➔ należy powiedzieć osobie zlecającej badanie o stosowaniu leku Trobalť.

Dzieci i młodzież

Trobalť nie jest zalecany u dzieci i młodzieřy w wieku poniřej 18 lat. Skuteczność i bezpieczeřstwo u pacjentów w tej grupie wiekowej nie sę znane.

Lek Trobalt a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Trobalt może mieć wpływ na działanie niektórych leków znieczulających (na przykład sól sodowa tiopentalu). Jeśli u pacjenta planowany jest zabieg w znieczuleniu ogólnym:

➔ należy odpowiednio wcześniej powiedzieć lekarzowi o stosowaniu leku Trobalt.

Stosowanie leku Trobalt z alkoholem

Picie alkoholu podczas stosowania leku Trobalt może powodować zaburzenia widzenia. Należy zachować szczególną ostrożność do czasu określenia wpływu jednoczesnego stosowania leku Trobalt i picia alkoholu na organizm pacjenta.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Trobalt u kobiet w ciąży. Z tego względu nie zaleca się stosowania leku Trobalt w tym okresie. Pacjentka musi zastosować skuteczną metodę antykoncepcji, aby zapobiec zajściu w ciążę w trakcie leczenia lekiem Trobalt.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie należy przerywać leczenia bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Lekarz oceni korzyść z przyjmowania przez pacjentkę w ciąży leku Trobalt w stosunku do ryzyka dla nienarodzonego dziecka.

Nie wiadomo, czy substancja czynna leku Trobalt przenika do mleka matki.

➔ Należy porozmawiać z lekarzem o karmieniu piersią w trakcie stosowania leku Trobalt.

Lekarz prowadzący oceni, czy korzyść z przyjmowania przez pacjentkę leku Trobalt przeważa nad ryzykiem dla karmionego piersią dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Trobalt może powodować zawroty głowy lub senność i wywoływać podwójne lub niewyraźne widzenie.

➔ Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu określenia wpływu leku Trobalt na organizm pacjenta.

Pacjent musi porozmawiać z lekarzem o wpływie padaczki na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Trobalt

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jaką dawkę należy przyjmować

Maksymalna dawka początkowa leku Trobalt to 100 mg przyjmowana trzy razy na dobę (w sumie 300 mg na dobę). Lekarz może stopniowo, w ciągu kilku tygodni, dostosowywać dawkę w celu uzyskania lepszej kontroli napadów padaczkowych i zminimalizowania działań niepożądanych. Maksymalna dawka to 400 mg, przyjmowana 3 razy na dobę (w sumie 1200 mg na dobę). Pacjenci w wieku 65 lat i powyżej zwykle otrzymają mniejszą dawkę początkową i lekarz może ograniczyć maksymalną dawkę do 900 mg na dobę.

Jeśli pacjent ma chorobę nerek lub wątroby, lekarz może przepisać mniejszą dawkę leku Trobalt.

Nie należy przyjmować większej dawki leku Trobalt, niż zalecana. Ustalenie właściwej dla pacjenta dawki leku Trobalt może potrwać kilka tygodni.

Jak przyjmować

Trobalt jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletkę należy połknąć w całości. Tabletki nie należy żuć, rozkruszać ani dzielić. Lek Trobalt można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Trobalt

Zastosowanie zbyt dużej liczby tabletek leku Trobalt może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych lub któregośkolwiek z następujących objawów:

- pobudzenia, agresji, poirytowania
 - wpływu na akcję serca.
- ➔ Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku Trobalt. Jeśli to możliwe, należy pokazać opakowanie.

Pominięcie zastosowania leku Trobalt

Jeżeli pacjent zapomni o przyjęciu którejkolwiek z dawek, powinien przyjąć dawkę jednorazową, gdy tylko sobie o tym przypomni. Następnie należy odczekać przynajmniej 3 godziny do przyjęcia kolejnej dawki.

Nie należy przyjmować jednorazowo więcej niż jednej dawki w celu uzupełnienia pominiętych dawek. Jeżeli pacjent ma wątpliwości co do dalszego postępowania, powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Nie należy przerywać stosowania leku Trobalt, jeżeli nie zaleci tego lekarz

Lek Trobalt należy przyjmować tak długo, jak poleci lekarz. Nie należy przerywać stosowania, dopóki nie zaleci tego lekarz.

Przerwanie stosowania leku Trobalt

W razie nagłego zaprzestania stosowania leku Trobalt, może nastąpić nawrót napadów padaczkowych lub mogą się one nasilić. W celu przerwania stosowania leku Trobalt, ważne aby dawkę zmniejszać stopniowo przez przynajmniej 3 tygodnie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, Trobalt może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy zwrócić uwagę na poważne objawy

Zmiana zabarwienia części oka, w tym siatkówki (znajdującej się wewnątrz gałki ocznej, na jej tylnej powierzchni): może być to bardzo częste u pacjentów przyjmujących lek Trobalt przez wiele lat.

Zaburzenia oka spowodowane przez zmiany w centralnej części siatkówki (zwyrodnienie plamki i tarczy): mogą być częste u pacjentów przyjmujących lek Trobalt. Pacjent może zauważyć, że niewyraźnie widzi centralnie i ma problemy z czytaniem lub rozpoznawaniem twarzy. Z początku zachodzące zmiany mogą nie wpływać na widzenie, ale z czasem wzrok może się pogorszyć.

Niekiedy zmiany barwnikowe oka i zmiany w centralnej części siatkówki mogą ustępować po zakończeniu przyjmowania leku Trobalt.

Lekarz powinien zalecić badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia. Badanie okulistyczne powinno być powtarzane przynajmniej co sześć miesięcy w trakcie stosowania leku Trobalt. Jeśli ujawni jakiegokolwiek nieprawidłowości, leczenie zostanie przerwane, chyba że inne leczenie nie jest

dostępne. Lekarz będzie uważniej obserwował pacjenta, jeśli leczenie lekiem Trobalt będzie kontynuowane.

Zasinienie skóry, ust lub paznokci: jest bardzo częste u pacjentów przyjmujących lek Trobalt przez wiele lat. Może czasem występować razem ze zmianami zabarwienia części oka. Lekarz omówi z pacjentem, czy leczenie lekiem Trobalt można kontynuować.

Problemy z oddawaniem moczu

Występują często u pacjentów stosujących lek Trobalt i mogą prowadzić do całkowitej niemożności oddawania moczu. Występują najczęściej w ciągu kilku pierwszych miesięcy leczenia lekiem Trobalt. Do objawów należą:

- ból w trakcie oddawania moczu (*dyzuria*)
 - trudności z rozpoczęciem oddawania moczu (*opóźnione oddawanie moczu*)
 - niemożność oddawania moczu (*zatrzymanie moczu*).
- ➔ W razie wystąpienia któregoś z tych objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Zaburzenia psychiczne

Występują często u pacjentów stosujących lek Trobalt, najczęściej w ciągu kilku pierwszych miesięcy leczenia. Do objawów należą:

- dezorientacja
 - zaburzenia psychotyczne (ciężkie zaburzenia psychiczne)
 - omamy (widzenie lub słyszenie rzeczy, które nie są rzeczywiste).
- ➔ W razie wystąpienia któregoś z tych objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz może zdecydować, że Trobalt nie jest właściwym lekiem dla pacjenta.

Bardzo częste działania niepożądane

Mogą wystąpić u co najmniej 1 na 10 pacjentów:

- zawroty głowy
- senność
- brak energii.

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów:

- krew w moczu; nieprawidłowe zabarwienie moczu
- uczucie dezorientacji; lęk
- zaburzenia pamięci (*amnezja*)
- trudności z czytaniem, pisanie lub formułowaniem myśli lub problemy ze zrozumieniem słów
- problemy z koncentracją
- brak koordynacji; uczucie wirowania (*zawroty głowy pochodzenia błędnikowego*); zaburzenia równowagi; problemy z chodzeniem
- drżenia; nagłe szarpnięcia (kurcze) mięśni (*drgawki kloniczne*)
- mrowienia lub drętwienia rąk lub stóp
- podwójne lub niewyraźne widzenie
- zaparcie; nudności; niestrawność; suchość w jamie ustnej
- zwiększenie masy ciała; zwiększenie łaknienia
- obrzęki dolnych części nóg i stóp
- osłabienie i ogólnie złe samopoczucie
- zmiany czynnościowe wątroby, wykazane w wynikach badania krwi.

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów:

- powolna lub ograniczona ruchomość mięśni
- trudności z połykaniem
- wysypka skórna

- nadmierne pocenie
- kamica nerkowa.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, częściej niż u młodych dorosłych, mogą wystąpić następujące objawy:

- senność
- zaburzenia pamięci
- zaburzenia równowagi, brak koordynacji, uczucie wirowania (*zawroty głowy pochodzenia błędnikowego*), problemy z chodzeniem
- drżenia

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Trobalt

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Trobalt

Substancją czynną leku jest retygabina. Każda tabletki zawiera, odpowiednio, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg lub 400 mg retygabiny.

Ponadto lek zawiera: kroskarmelozę sodową, hypromelozę, magnezu stearynian, celulozę mikrokrystaliczną, alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), lecytynę sojową i gumę ksantanową.

Tabletki 50 mg i 400 mg zawierają również lak aluminiowy indygotyny (E132) i koszenilę (E120).

Tabletki 100 mg i 300 mg zawierają również lak aluminiowy indygotyny (E132) i żelaza tlenek żółty (E172).

Tabletki 200 mg zawierają również żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Trobalt i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane leku Trobalt 50 mg są fioletowe, okrągłe i oznakowane „RTG 50” na jednej stronie. Każde opakowanie zawiera 21 lub 84 tabletki powlekane w blistrach.

Tabletki powlekane leku Trobalt 100 mg są zielone, okrągłe i oznakowane „RTG 100” na jednej stronie. Każde opakowanie zawiera 21 lub 84 tabletki powlekane w blistrach.

Tabletki powlekane leku Trobalt 200 mg są żółte, podłużne i oznakowane „RTG-200” na jednej stronie. Każde opakowanie zawiera 84 lub 2 x 84 tabletek powlekanych w blistrach.

Tabletki powlekane leku Trobalt 300 mg są zielone, podłużne i oznakowane „RTG-300” na jednej stronie. Każde opakowanie zawiera 84 lub 2 x 84 tabletek powlekanych w blistrach.

Tabletki powlekane leku Trobalt 400 mg są fioletowe, podłużne i oznakowane „RTG-400” na jednej stronie. Każde opakowanie zawiera 84 lub 2 x 84 tabletek powlekanych w blistrach.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 6938160
nlinfo@gsk.com

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

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
dian@gsk.com

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

PODSTAWY WYMOGU DODATKOWEGO PRZEDŁUŻENIA WAŻNOŚCI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Na podstawie danych uzyskanych od czasu ostatniego przedłużenia ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, CHMP uznaje że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Trobalt pozostaje pozytywny, jednak profil bezpieczeństwa powinien być ściśle monitorowany z następujących powodów:

Obserwowano zaburzenia oczu, włączając zmiany barwnikowe siatkówki, związane ze stosowaniem produktu Trobalt. Nie ma pewności co do wpływu tego zagrożenia na pacjentów, ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń funkcjonowania związanych z retinopatią, włączając ciężkie zaburzenia widzenia.

Dlatego, na podstawie profilu bezpieczeństwa produktu Trobalt, CHMP postanawia, że podmiot odpowiedzialny po 5 latach powinien złożyć jeden dodatkowy wniosek o przedłużenie ważności pozwolenia.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu