

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trobalt 50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține retigabină 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimate filmate rotunde, de culoare mov, cu dimensiunea de 5,6 mm, marcate cu „RTG 50” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Trobalt este indicat ca terapie asociată în tratamentul crizelor convulsive rezistente la tratament cu debut parțial cu sau fără generalizare secundară la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste cu epilepsie, în cazul cărora alte combinații medicamentoase recomandate s-au dovedit inadecvate sau nu au fost tolerate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de Trobalt trebuie stabilită treptat în funcție de răspunsul individual al pacientului, în vederea optimizării echilibrului dintre eficacitate și tolerabilitate.

Doza inițială maximă totală zilnică este de 300 mg (100 mg de trei ori pe zi). Ulterior, doza zilnică totală se crește săptămânal cu maximum 150 mg, în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului. Este de așteptat ca doza de întreținere eficace să se situeze între 600 mg/zi și 1.200 mg/zi.

Doza maximă totală de întreținere este de 1.200 mg/zi. Siguranța și eficacitatea dozelor care depășesc 1.200 mg/zi nu au fost stabilite.

Dacă pacienții omit una sau mai multe doze, se recomandă să ia o doză unică imediat ce își amintesc acest lucru.

După administrarea unei doze omise, următoarea doză trebuie administrată la distanță de cel puțin 3 ore și ulterior se va relua schema obișnuită de administrare.

La întreruperea tratamentului cu Trobalt, doza trebuie redusă progresiv pe parcursul unei perioade de cel puțin 3 săptămâni (vezi pct. 4.4).

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Există date limitate privind siguranța și eficacitatea retigabinei la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Se recomandă scăderea dozei inițiale și de întreținere de Trobalt la pacienții vârstnici. Doza inițială zilnică totală este de 150 mg/zi și în perioada de stabilire treptată a dozei doza zilnică totală trebuie crescută săptămânal cu maximum 50 mg, în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului. Nu se recomandă administrarea de doze mai mari de 900 mg/zi (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Retigabina și metaboliții acesteia sunt eliminați în principal prin excreție renală.

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei între 50 și 80 ml/min; vezi pct. 5.2).

Se recomandă o reducere cu 50% a dozei inițiale și a celei de întreținere de Trobalt la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min; vezi pct. 5.2). Doza inițială zilnică totală este de 150 mg și se recomandă ca, în perioada de stabilire treptată a dozei, doza zilnică totală să fie crescută săptămânal cu 50 mg, până la obținerea unei doze maxime totale de 600 mg/zi.

La pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de hemodializă, cele trei doze zilnice vor fi administrate ca de obicei în ziua de dializă. În plus, este recomandată administrarea unei singure doze suplimentare imediat după ședința de hemodializă. Dacă la sfârșitul ședinței de dializă apar convulsii atunci se va lua în considerare administrarea unei doze adiționale suplimentare la începutul ședințelor de dializă ulterioare.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară reducerea dozei în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5 - 6; vezi pct. 5.2).

Se recomandă o reducere cu 50% a dozei inițiale și a celei de întreținere de Trobalt la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scor Child-Pugh ≥ 7 ; vezi pct. 5.2). Doza inițială zilnică totală este de 150 mg și se recomandă ca, în perioada de stabilire treptată a dozei, doza zilnică totală să fie crescută săptămânal cu 50 mg, până la obținerea unei doze maxime totale de 600 mg/zi.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea retigabinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite (vezi pct. 5.2). În cadrul secțiunii 5.2 sunt descrise datele de farmacocinetică disponibile în acest moment, însă nu se poate face o recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Trobalt se administrează oral. Comprimatele se administrează divizat în trei prize în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sfărâmate sau rupte.

Trobalt poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Afecțiuni oculare

Modificări de pigmentație (decolorare) a țesuturilor oculare, inclusiv a retinei, au fost raportate în studii clinice de lungă durată cu retigabină, câteodată, dar nu întotdeauna, în combinație cu modificări de pigmentație a pielii, buzelor sau unghiilor (vezi paragraful de mai jos și punctul 4.8). Pentru anumiți pacienți a fost raportată o reversibilitate a pigmentării retiniene după întreruperea tratamentului cu retigabină. Prognosticul pe termen lung al acestor constatări este pentru moment necunoscut, dar unele rapoarte au fost asociate cu diminuarea acuității vizuale.

În plus, a fost identificată o formă distinctă de anomalie maculară cu caracteristici de maculopatie viteliformă (vezi pct.4.8), diagnosticată în majoritatea cazurilor prin intermediul tomografiei de coerență optică (OCT). Rata de evoluție a maculopatiei viteliforme și impactul său asupra funcției retiniene și maculare este neclar. Anomalii vizuale (scăderea câmpului vizual, pierderea sensibilității centrale și scăderea acuității vizuale) au fost raportate.

Toți pacienții trebuie să efectueze o examinare oftalmologică completă la momentul începerii tratamentului și la cel puțin fiecare 6 luni, care trebuie să includă testarea acuității vizuale, examinarea sub lampă cu fantă, examenul fundului de ochi și tomografia maculară (OCT). Dacă sunt detectate schimbări ale pigmentării retinei, maculopatie viteliformă sau modificări de vedere, tratamentul cu Trobalt trebuie continuat doar după reevaluarea atentă a raportului beneficiu/risc. Dacă tratamentul este continuat, pacientul trebuie monitorizat mai îndeaproape.

Afecțiuni ale pielii

Modificări de pigmentație (decolorare) a pielii, buzelor sau unghiilor au fost raportate în studii clinice de lungă durată cu retigabină, câteodată, dar nu întotdeauna, în combinație cu modificări de pigmentație a țesuturilor oculare (vezi paragraful de mai jos și punctul 4.8). În cazul pacienților care manifestă aceste modificări, tratamentul cu Trobalt trebuie continuat doar după reevaluarea atentă a raportului beneficiu/risc.

Retenție urinară

Retenția urinară, disuria și dificultățile în inițierea jetului urinar au fost raportate în studii clinice controlate cu retigabină, în general în primele 8 săptămâni de tratament (vezi pct. 4.8). Trobalt trebuie folosit cu precauție la pacienți cu risc de retenție urinară și se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la riscul de apariție a acestor reacții posibile.

Intervalul QT

Un studiu privind viteza de conducere intracardiacă efectuat la subiecți sănătoși a demonstrat că retigabina crește cu o treptă până la doze de 1.200 mg/zi a determinat o prelungire a intervalului QT. La trei ore de la administrare a fost observată o creștere medie a intervalului QT corectat individual (QTcI) de până la 6,7 ms (limită superioară de 95% ÎÎ unilateral 12,6 ms). Se recomandă precauție atunci când se prescrie Trobalt concomitent cu medicamente despre care se știe că pot prelungi intervalul QT și la pacienți cu istoric cunoscut de prelungire a intervalului QT, insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie ventriculară, hipokaliemie sau hipomagneziemie și atunci când se inițiază tratamentul la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste.

La acești pacienți se recomandă efectuarea unei electrocardiografe (ECG) înainte de inițierea tratamentului cu Trobalt și la cei cu valori inițiale ale intervalului QT corectat >440ms, se va efectua ECG în momentul atingerii dozei de întreținere.

Tulburări psihice

În studiile clinice controlate cu retigabină au fost raportate stare confuzională, tulburări psihotice și halucinații (vezi pct. 4.8). Aceste reacții au apărut în general în primele 8 săptămâni de tratament și au determinat frecvent întreruperea terapiei la pacienții respectivi. Se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la riscul de apariție a acestor reacții posibile.

Riscul suicidar

Ideația și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienți tratați cu medicamente anti-epileptice pentru o serie de indicații. O meta-analiză a studiilor randomizate, placebo-controlate cu medicamente anti-epileptice a demonstrat de asemenea un risc ușor crescut de apariție a ideației și comportamentului suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut, iar datele existente nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru retigabină.

De aceea, pacienții trebuie monitorizați pentru semnele ideației și comportamentelor suicidare și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienții (și aparținătorii acestora) trebuie avertizați să solicite sfatul medicului în cazul apariției semnelor ideației și comportamentelor suicidare.

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Pacienții vârstnici pot avea risc crescut de evenimente la nivelul sistemului nervos central, de retenție urinară și fibrilație atrială. Trobalt trebuie folosit cu precauție la acest grup de vârstă și se recomandă o doză inițială și de întreținere redusă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Crize convulsive de rebound

Terapia cu Trobalt trebuie întreruptă progresiv pentru a reduce riscul de apariție a crizelor convulsive de rebound. Se recomandă ca doza de Trobalt să fie redusă pe durata a cel puțin 3 săptămâni, cu excepția cazului în care aspectele legate de siguranță impun oprirea bruscă a terapiei (vezi punctul 4.2).

Analize de laborator

S-a demonstrat că retigabina interferează cu rezultatele analizelor clinice de laborator ale bilirubinei serice și urinare, ceea ce poate duce la obținerea unor valori fals crescute.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Alte medicamente anti-epileptice

Datele *in vitro* au indicat un potențial redus de interacțiune cu alte medicamente anti-epileptice (vezi pct. 5.2). De aceea, potențialul de interacțiune cu alte medicamente a fost evaluat pe baza unei analize cumulate a studiilor clinice și deși nu este considerată la fel de robustă ca și studiile clinice individuale privind interacțiunile, rezultatele susțin datele obținute *in vitro*.

Pe baza acestor date cumulate, retigabina nu a determinat efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra concentrațiilor plasmatice minime ale următoarelor medicamente anti-epileptice:

- carbamazepină, clobazam, clonazepam, gabapentină, lamotrigină, levetiracetam, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină, pregabalina, topiramat, valproat, zonisamidă.

În plus, pe baza datelor cumulate, nu au existat efecte semnificative din punct de vedere clinic ale următoarelor medicamente anti-epileptice asupra farmacocineticii retigabinei:

- lamotrigină, levetiracetam, oxcarbazepină, topiramat, valproat.

Această analiză a demonstrat de asemenea absența efectelor semnificative din punct de vedere clinic ale inductorilor (fenitoină, carbamazepină și fenobarbital) asupra clearance-ului retigabinei.

Cu toate acestea, datele referitoare la starea de echilibru obținute de la un număr mic de pacienți din studii de fază II restrânse au indicat faptul că:

- fenitoina poate reduce expunerea sistemică la retigabină cu 35%
- carbamazepina poate reduce expunerea sistemică la retigabină cu 33%.

Interacțiunea cu digoxină

Date dintr-un studiu *in vitro* au demonstrat că metabolitul N-acetil al retigabinei (MNAR) a inhibat transportul mediat de glicoproteina P al digoxinei într-un mod dependent de concentrație.

Pe baza unui studiu efectuat la voluntari sănătoși, dozele terapeutice de retigabină (600-1200 mg/zi) au condus la o creștere mică (8-18%) a ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice) a digoxinei în urma administrării unei doze unice orale de digoxină. Creșterea nu a părut a fi corelată cu doza de retigabină și nu este considerată relevantă clinic. Nu a fost înregistrată nicio schimbare semnificativă în C_{max} a digoxinei. Nu este necesară o ajustare a dozelor de digoxină.

Interacțiunea cu anestezice

Trobalt poate crește durata anesteziei induse de unele anestezice (de exemplu tiopental sodic; vezi pct. 5.1).

Interacțiunea cu alcool etilic

Administrarea concomitentă de etanol (1,0 g/kg) cu retigabină (200 mg) a determinat un grad mai mare de înțețoșare a vederii la voluntari sănătoși. Se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la efectele posibile asupra vederii pe care le poate avea administrarea Trobalt concomitent cu consumul de alcool etilic.

Contraceptive orale

În cazul administrării de doze de retigabină de până la 750 mg/zi nu s-a înregistrat niciun efect semnificativ clinic al retigabinei asupra farmacocineticii estrogenului (etinil estradiol) sau progesteronului (noretindron), componente ale medicamentelor contraceptive orale. În plus, nu s-a înregistrat niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii retigabinei în cazul administrării acestora concomitent cu medicamentele contraceptive orale cu combinații în concentrații scăzute ale substanțelor active.

4.6 Fertilitatea sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul corelat cu administrarea medicamentelor anti-epileptice în general

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să fie sfătuite de un specialist. Necesitatea tratamentului cu medicamente antiepileptice trebuie analizată atunci când o femeie intenționează să rămână gravidă. La femeile tratate pentru epilepsie, întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente antiepileptice trebuie evitată deoarece acest lucru poate duce la reapariția crizelor convulsive care ar putea avea consecințe grave pentru femeie și pentru făt.

Riscul de malformații congenitale este crescut de 2-3 ori la copil în cazul în care mama urmează terapie cu medicamente antiepileptice comparativ cu incidența estimată în populația generală, de aproximativ 3%. Malformațiile raportate cel mai frecvent sunt labioschizis, malformații cardiovasculare și defecte de tub neural. Terapia cu mai multe medicamente antiepileptice este asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale decât monoterapia și de aceea, de câte ori este posibil, trebuie utilizată monoterapia.

Riscul corelat cu administrarea Trobalt

Datele provenite din utilizarea retigabinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere deoarece concentrațiile plasmatice atinse în aceste studii au fost mai mici decât cele obținute la om cu dozele recomandate (vezi pct. 5.3). Într-un studiu asupra dezvoltării la puii femelelor de șobolan tratate cu retigabină în timpul gestației, a existat o întârziere a dezvoltării reacției de răspuns la zgomot neașteptat (vezi pct. 5.3). Semnificația clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Trobalt nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă retigabina se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția retigabinei și/sau a metaboliților acesteia în lapte. Trebuie luată decizia fie de a continua întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a continua tratamentul cu Trobalt având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Trobalt pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte induse de tratamentul cu retigabina asupra fertilității. Însă concentrațiile plasmatice obținute în aceste studii au fost mai mici decât cele obținute la om cu dozele recomandate (vezi pct. 5.3).

Efectul retigabinei asupra fertilității la om nu a fost stabilit.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Reacții adverse cum ar fi amețelile, somnolența, diplopia și vederea încețoșată au fost raportate în studiile clinice controlate, mai ales în perioada de stabilire treptată a dozei (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la riscul apariției acestor reacții adverse în momentul inițierii tratamentului și după fiecare etapă de creștere a dozei și să fie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje până nu își dau seama de modul în care îi afectează terapia cu Trobalt.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În datele referitoare la siguranță cumulate din trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, reacțiile adverse au fost în general ușoare până la moderate ca intensitate, și au fost cel mai frecvent raportate în primele 8 săptămâni de tratament. S-a constatat că există o relație dependentă de doză pentru amețeli, somnolență, stare confuzională, afazie, anomalii de coordonare, tremor, tulburări de echilibru, afectarea memoriei, tulburări de mers, vedere încețoșată și constipație.

Reacțiile adverse cel mai frecvent incriminate de întreruperea tratamentului au fost amețelile, somnolența, fatigabilitatea și starea confuzională.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarea convenție a fost folosită pentru clasificarea reacțiilor adverse:

Foarte frecvente:	$\geq 1/10$
Frecvente:	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente:	$\geq 1/1.000$ și $< 1/100$

Rare: $\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$
 Foarte rare: $< 1/10.000$.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		Creștere în greutate Creșterea apetitului	
Tulburări psihice		Stare confuzională Tulburări psihotice Halucinații Dezorientare Anxietate	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli Somnolență	Amnezie Afazie Anomalii de coordonare Vertij Parestezii Tremor Tulburări de echilibru Afecțiunea memoriei Disfazie Disartrie Tulburări de atenție Tulburări de mers Mioclonii	Hipokinezie
Tulburări oculare	Modificări de pigmentație (decolorare) a țesuturilor oculare, inclusiv a retinei, au fost observate după câțiva ani de tratament. Unele dintre aceste rapoarte au fost asociate cu diminuarea acuității vizuale.	Diplopie Vedere încețoșată Maculopatie viteliformă dobândită	
Tulburări gastro-intestinale		Greață Constipație Dispepsie Xerostomie	Disfagie
Tulburări hepatobiliare		Creșterea valorilor testelor funcției hepatice	
Afecțiuni cutanate și	A fost observată		Erupție cutanată

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
ale țesutului subcutanat	decolorarea albastră-gri a unghiilor, buzelor și/sau pielii, în general la doze mai mari și după câțiva ani de tratament.		Hiperhidroză
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie Dificultate de inițiere a jetului urinar Hematurie Cromaturie	Retenție urinară Nefrolitiază
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Astenie Stare generală de rău Edem periferic	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse corelate cu disfuncția micțională, inclusiv retenție urinară, au fost raportate la 5% dintre pacienții tratați cu retigabină din setul de date cumulate privind siguranța (vezi pct. 4.4). Majoritatea evenimentelor au apărut în primele 8 săptămâni de tratament și nu a existat o relație doză-dependentă evidentă.

La pacienții tratați cu retigabină din setul de date cumulate au fost raportate stare confuzională la 9% dintre pacienți, halucinații la 2% dintre pacienți și tulburări psihotice la 1% dintre pacienți (vezi pct. 4.4). Majoritatea reacțiilor adverse au apărut în primele 8 săptămâni de tratament și doar pentru starea confuzională a existat o relație dependentă de doză.

Reacțiile adverse raportate de pacienți în cadrul studiilor clinice au indicat o rată a decolorării unghiilor, buzelor, pielii și/sau mucoaselor de 3,6% per pacient per an de expunere. Incidențele cumulative ale unui reacții adverse la 1 an, 2 ani, 3 ani, 4 ani și 5 ani de expunere sunt de aproximativ 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% și respectiv 16,7%.

Aproximativ 30-40% dintre pacienții din cadrul studiilor clinice aflați sub tratament cu retigabină, cărora li s-a efectuat o examinare a pielii și sau/ofthalmologice, au prezentat decolorări ale unghiilor, buzelor, pielii și/sau mucoaselor sau pigmentare oculară non-retiniană și aproximativ 15-30% dintre pacienții din cadrul studiilor clinice aflați sub tratament cu retigabină, cărora li s-a efectuat o examinare oftalmologică, au prezentat pigmentare oculară retiniană. În plus, au fost identificate cazuri de maculopatie viteliformă dobândită, în cadrul studiilor clinice și sub formă de raportări spontane.

Datele obținute de la pacienții vârstnici arată faptul că aceștia sunt mai predispuși la anumite reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, inclusiv somnolență, amnezie, coordonare anormală,

vertij, tremor, tulburări de echilibru, afectarea memoriei și tulburări de mers.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Nu există experiență suficientă în ceea ce privește supradozajul cu retigabină.

În studiile clinice a fost raportat supradozajul cu doze de retigabină care au depășit 2.500 mg/zi. În plus față de reacțiile adverse observate la doze terapeutice, simptomele supradozajului cu retigabină au inclus agitație, comportament agresiv și iritabilitate. Nu s-au raportat sechele.

Într-un studiu efectuat la voluntari, aritmia cardiacă (stopul cardiac/asistola sau tahicardia ventriculară) a apărut la doi subiecți în primele 3 ore după administrarea unei doze unice de 900 mg retigabină. Aritmiile au dispărut spontan și ambii voluntari s-au recuperat fără sechele.

Tratament

În cazul unui supradozaj, se recomandă ca pacientul să primească terapie suportivă adecvată conform necesităților clinice, inclusiv monitorizarea prin electrocardiograme (ECG). Managementul ulterior trebuie efectuat conform recomandărilor centrului național de toxicologie, acolo unde acesta există.

S-a demonstrat că hemodializa scade cu aproximativ 50% concentrațiile plasmatice ale retigabinei și ale metabolitului N-acetilat (NAMR).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, cod ATC: N03AX21.

Mecanism de acțiune

Canalele de potasiu fac parte dintre canalele ionice voltaj-dependente din celulele neuronale și sunt factori determinanți importanți ai activității neuronale. Studiile *in vitro* indică faptul că retigabina acționează în principal prin deschiderea canalelor neuronale de potasiu (KCNQ2 [Kv7.2] și KCNQ3 [Kv7.3]). Acest lucru stabilizează potențialul membranar de repaus și controlează excitabilitatea electrică de sub-prag din neuroni, prevenind astfel inițierea apariției potențialelor de acțiune epileptiforme. Mutările canalelor KCNQ stau la baza mai multor afecțiuni genetice la om, printre care și epilepsia (KCNQ2 și 3). Mecanismul de acțiune a retigabinei asupra canalelor de potasiu este bine documentat, cu toate acestea, celelalte mecanisme prin care retigabina poate exercita un efect antiepileptic nu au fost încă elucidate complet.

La o varietate de modele de epilepsie, retigabina a crescut pragul de inducție a convulsiilor produse de electroșoc maximal, pentilenetetrazol, picrotoxină și N-metil-D-aspartat (NMDA). De asemenea, retigabina a manifestat proprietăți inhibitorii pe multiple modele de excitabilitate, spre exemplu în starea de stimulare completă și în unele cazuri în cursul instalării excitabilității neuronale. În plus, retigabina a fost eficientă în prevenția crizelor de tip status epilepticus la rozătoare cu leziuni epileptogene induse de cobalt și în inhibiția crizelor tonice ale mușchilor extensori la șoarecii susceptibili genetic. Cu toate acestea, relevanța acestor modele pentru epilepsia la om nu este cunoscută.

Efecte farmacodinamice

La șobolani, retigabina a crescut durata somnului indus de tiopental sodic de la aproximativ 4 min la 53 min, iar durata somnului indus de propofol de la aproximativ 8 min la 12 min. Nu s-a constatat niciun efect asupra duratei somnului indus de halotan sau metohexital sodic. Retigabina poate crește durata anesteziei induse de unele anestezice (de exemplu tiopental sodic).

Eficacitatea clinică a terapiei asociate cu retigabină în crizele convulsive cu debut parțial

Trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate care au înrolat în total 1239 pacienți adulți au fost efectuate pentru a evalua eficacitatea retigabinei ca terapie asociată în crizele convulsive cu debut parțial, cu sau fără generalizare secundară. Toți pacienții înrolați trebuiau să fi avut convulsii insuficient controlate cu 1 - 3 medicamente antiepileptice administrate concomitent și peste 75% din numărul total de pacienți luau ≥ 2 medicamente antiepileptice concomitent. În toate studiile, pacienții au avut o durată medie a epilepsiei de 22 de ani și o frecvență mediană a convulsiilor la momentul includerii între 8 și 12 la 28 zile. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra placebo sau retigabină în doză de 600, 900 sau 1.200 mg/zi (vezi Tabelul 1). Pe durata unei perioade inițiale de 8 săptămâni, pacienții trebuiau să aibă ≥ 4 crize convulsive cu debut parțial la 28 zile. Pacienții nu trebuiau să aibă un interval ≥ 21 zile fără crize convulsive. Durata fazei de întreținere a fost de 8 sau 12 săptămâni.

Criteriile principale finale de evaluare a eficacității au fost:

- modificarea procentuală a frecvenței totale la 28 de zile a crizelor convulsive cu debut parțial, între momentul includerii și faza dublu-orb (faza de creștere treptată a dozei și perioada de întreținere cumulate) în toate cele trei studii
- rata de pacienți cu răspuns la tratament (definită ca procentul de pacienți cu reducere de $\geq 50\%$ a frecvenței totale la 28 zile a crizelor convulsive cu debut parțial) de la momentul inițial până în faza de întreținere (doar în studiile 301 și 302).

Retigabina a fost eficientă ca terapie asociată la adulți cu crize convulsive cu debut parțial în trei studii clinice (Tabelul 1). Retigabina a fost semnificativ statistic superioară placebo în doză de 600 mg/zi (un studiu), 900 mg/zi (două studii) și 1.200 mg/zi (două studii).

Studiile clinice nu au fost concepute în vederea evaluării unor asocieri specifice de medicamente antiepileptice. Drept urmare, siguranța și eficacitatea retigabinei nu a fost demonstrată în mod clar în cazul asocierii acesteia cu alte medicamente antiepileptice care au fost mai puțin frecvent folosite în studiile clinice ca tratament de fond, inclusiv levetiracetam.

Tabel 1. Rezumatul modificărilor procentuale ale frecvenței totale la 28 zile a crizelor convulsive cu debut parțial și ratele de pacienți cu răspuns la tratament

Studiul (n=număr pacienți în faza de tratament dublu-orb; n=număr pacienți în faza de întreținere)	Placebo	Retigabină		
		600 mg/zi	900 mg/ zi	1.200 mg/ zi
Studiul 205 (n=396; n=303)				
Modificarea (%) frecvenței totale a crizelor convulsive cu debut parțial (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Rata de pacienți cu răspuns la tratament (criteriu secundar)	26%	28%	41%	41%*
Studiul 301 (n=305; n=256)				
Modificarea (%) frecvenței totale a crizelor convulsive cu debut parțial (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Rata de pacienți cu răspuns la tratament	23%	~	~	56%*
Studiul 302 (n=538; n=471)				
Modificarea (%) frecvenței totale a crizelor convulsive cu debut parțial (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Rata de pacienți cu răspuns la tratament	19%	39%*	47%*	~

- * Semnificativ statistic, $p \leq 0,05$
- ~ Doza nu a fost studiată

În fazele de extensie cu design deschis ale celor trei studii placebo-controlate, eficacitatea a persistat pe durata unei perioade de evaluare de minimum 12 luni (365 pacienți).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Trobalt la subgrupul de copii cu vârsta între 0 și sub 2 ani cu sindrom Lennox Gastaut (vezi punctul 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Trobalt la subgrupul de copii și adolescenți cu vârsta între 2 și sub 18 ani cu sindrom Lennox Gastaut, și la subgrupul de copii și adolescenți cu vârsta între 0 și sub 18 ani cu crize convulsive cu debut parțial (vezi punctul 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Atât după administrarea unei doze orale unice, cât și după doze multiple, retigabina este absorbită rapid, cu valori mediane ale t_{max} situate în general între 0,5 și 2 ore. Biodisponibilitatea absolută a retigabinei administrate oral, față de o doză intravenoasă, este de aproximativ 60%.

Administrarea retigabinei cu alimente bogate în grăsimi nu a modificat gradul total de absorbție a retigabinei, dar alimentele au redus variabilitatea inter-individuală a C_{max} (23%) comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar (41%) și au dus la o creștere a C_{max} (38%). În condiții clinice obișnuite, nu este de așteptat ca efectul alimentelor asupra C_{max} să aibă relevanță clinică. Așadar, Trobalt poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Retigabina se leagă în proporție de aproximativ 80% de proteinele plasmatice la concentrații între 0,1 și 2 $\mu\text{g/ml}$. Volumul de distribuție a retigabinei la starea de echilibru dinamic este de 2-3 l/kg după administrarea pe cale intravenoasă.

Metabolizare

Retigabina este metabolizată extensiv la om. O fracțiune substanțială din doza de retigabină este convertită în compuși N-glucuronoconjugați inactivi. De asemenea, retigabina este metabolizată într-un metabolit N-acetilat (MNAR), care ulterior este de asemenea glucuronoconjugat. MNAR are activitate antiepileptică, dar este mai puțin potent decât retigabina în modelele animale de epilepsie.

Nu există dovezi care să indice metabolizarea oxidativă la nivel hepatic a retigabinei sau MNAR de către enzimele citocromului P450. Prin urmare, este puțin probabil ca administrarea concomitentă de inhibitori sau inductori ai enzimelor citocromului P450 să influențeze farmacocinetica retigabinei sau a NAMR.

Studiile *in vitro* care au folosit microzomi hepatici umani au arătat un potențial minim sau absent al retigabinei de a inhiba izoenzimele majore ale citocromului P450 (inclusiv CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4/5). În plus, retigabina și MNAR nu au avut efect inductor asupra CYP1A2 sau CYP3A4/5 din hepatocitele umane primare. Drept urmare, este puțin probabil ca retigabina să afecteze farmacocinetica substratelor izoenzimelor principale ale citocromului P450 prin mecanisme inhibitorii sau inductorii.

Eliminare

Retigabina este eliminată atât prin metabolizare hepatică cât și prin excreție renală. În total, aproximativ 84% din doză se regăsește în urină, inclusiv metabolitul N-acetilat (18%), metaboliții N-glucuroconjugăți ai substanței active inițiale și ai metabolitului N-acetilat (24%) sau substanța activă inițială (36%). Doar 14% din retigabină se excretă în materiile fecale. Retigabina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 6-10 ore. Clearance-ul total al retigabinei din plasmă după administrarea pe cale intravenoasă este în general 0,4-0,6 l/h și kg.

Linearitate

Farmacocinetica retigabinei este în esență lineară după administrarea de doze unice cuprinse între 25 și 600 mg la voluntari sănătoși și până la 1.200 mg pe zi la pacienții cu epilepsie, fără acumulare neprevăzută după administrare repetată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Într-un studiu cu doză unică, ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice) a retigabinei a fost mai mare cu aproximativ 30% la voluntarii cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei între 50 și 80 ml/min) și cu aproximativ 100% la voluntarii cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min), comparativ cu voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă se recomandă ajustarea dozei de Trobalt, dar la pacienții cu insuficiență renală ușoară nu se recomandă nicio ajustare a dozei de Trobalt (vezi pct. 4.2).

Într-un studiu cu doză unică efectuat la voluntari sănătoși și la pacienți cu boală renală în stadiu terminal, ASC a retigabinei a fost mai mare cu aproximativ 100% la pacienții cu boală renală în stadiu terminal față de voluntarii sănătoși.

În cel de-al doilea studiu cu doză unică efectuat la pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuau în mod obișnuit ședințe de hemodializă (n= 8), inițierea dializei la aproximativ 4 ore după administrarea unei doze unice de retigabină (100 mg) a condus la o scădere medie de 52% a concentrațiilor plasmatice ale retigabinei de la începutul și până la sfârșitul ședinței de dializă. Scăderea procentuală a concentrațiilor plasmatice pe parcursul ședinței de dializă s-a încadrat între 34% și 60%, cu excepția unui pacient care a prezentat o scădere de 17%.

Insuficiența hepatică

Într-un studiu cu doză unică, nu au existat efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra ASC a retigabinei la voluntarii cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6). ASC a retigabinei a fost mai mare cu aproximativ 50% la voluntarii cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) și cu aproximativ 100% la voluntarii cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh >9) comparativ cu voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă se recomandă ajustarea dozei de Trobalt (vezi pct. 4.2).

Greutatea corporală

Într-o analiză farmacocinetică populațională, clearance-ul retigabinei a crescut o dată cu creșterea ariei suprafeței corporale. Totuși, această creștere nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic și întrucât doza de retigabină este stabilită treptat în funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale ale pacientului, nu sunt necesare ajustări ale dozei pe baza greutății corporale.

Vârstnici (în vârstă de 65 de ani și peste)

Într-un studiu cu doză unică, retigabina a fost eliminată mai lent la voluntarii vârstnici sănătoși (cu vârste între 66 și 82 de ani) față de voluntarii adulți tineri sănătoși, ceea ce a dus la o ASC mai mare (cu aproximativ 40-50%) și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung (cu 30%) (vezi pct. 4.2).

Sex

Rezultatele unui studiu cu doză unică au arătat că la voluntarii adulți tineri, C_{max} a retigabinei a fost cu aproximativ 65% mai mare la femei decât la bărbați, iar la voluntarii vârstnici (cu vârste între 66 și 82 de ani), C_{max} a retigabinei a fost cu aproximativ 75% mai mare la femei decât la bărbați. După normalizarea C_{max} în funcție de greutatea corporală, valorile au fost cu aproximativ 30% mai mari la femei decât la bărbați în cazul tinerilor, și cu 40% mai mari la femei decât la bărbați în cazul vârstnicilor. Totuși, nu au existat diferențe evidente legate de sex ale clearance-ului normalizat în funcție de greutatea corporală și întrucât doza de retigabină este stabilită treptat în funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale ale pacientului, nu sunt necesare ajustări ale dozei pe baza sexului.

Rasa

O analiză post-hoc a mai multor studii realizate la voluntari sănătoși a demonstrat o reducere cu 20% a clearance-ului retigabinei la voluntarii sănătoși de rasă neagră față de voluntarii sănătoși caucazieni. Totuși, acest efect nu este considerat semnificativ din punct de vedere clinic, prin urmare nu se recomandă nicio ajustare a dozei de Trobalt.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica retigabinei la copii cu vârsta mai mică de 12 ani nu a fost investigată.

Un studiu de farmacocinetică, siguranță și tolerabilitate, deschis, multidoză, la cinci pacienți cu vârste cuprinse între 12 ani și mai puțin de 18 ani cu crize convulsive cu debut parțial a determinat concordanța farmacocineticii retigabinei la adolescenți cu farmacocinetica retigabinei la adulți. Cu toate acestea, eficacitatea și siguranța retigabinei nu au fost determinate la adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate cu doze repetate, dozele maxime au fost limitate de către efectele farmacologice exagerate ale retigabinei (incluzând ataxie, hipokinezie și tremor). La valorile de expunere fără efecte observate, valoarea de expunere a animalelor din aceste studii a fost în general inferioară față de expunerea la om, la dozele clinice recomandate.

În studiile efectuate la câini s-a observat distensia vezicii biliare, dar nu au existat semne de colestază sau alte semne de disfuncție a vezicii biliare, iar volumul bilei secretate a fost nemodificat. Distensia vezicii biliare la câini a dus la compresia ficatului. Din punct de vedere clinic nu s-au observat semne de disfuncție a vezicii biliare.

Datele non-clinice infirmă prezența vreunui risc special pentru om, pe baza studiilor potențialului de genotoxicitate sau carcinogenitate.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere

Retigabina nu a avut niciun efect asupra fertilității sau capacității generale de reproducere.

La șobolani, retigabina și/sau metabolii acesteia au traversat bariera feto-placentară ducând la atingerea unor concentrații tisulare similare la femele și feteți.

Nu au existat dovezi de teratogenitate după administrarea de retigabină la femele gestante în perioada organogenezei. Într-un studiu privind dezvoltarea peri- și post-natală la șobolani, retigabina a fost asociată cu mortalitate perinatală crescută după administrarea în timpul gestației. În plus s-a observat retard al dezvoltării reacției de răspuns la zgomot neașteptat. Aceste observații au fost evidente la valori ale expunerii mai mici decât cele obținute cu doze clinice recomandate și au fost însoțite de efecte toxice la mamă (inclusiv ataxie, hipokinezie, tremor și creștere redusă în greutate). Efectele toxice la mamă au interferat cu administrarea unor doze mai mari la femele și astfel cu identificarea marjelor de siguranță corelate cu tratamentul la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Croscarmeloză sodică
Hipromeloză
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină.

Film

Comprimat de 50 mg:
Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553b)
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)
Carmin (E120).
Lecitină (SOIA)
Gumă xantan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimat 50 mg:
Blister opac din PVC/PVDC-aluminiu. Ambalaje care conțin 21 sau 84 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 Martie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 ianuarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trobalt 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține retigabină 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimate filmate rotunde, de culoare verde, cu dimensiunea de 7,1 mm, marcate cu „RTG 100” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Trobalt este indicat ca terapie asociată în tratamentul crizelor convulsive rezistente la tratament cu debut parțial cu sau fără generalizare secundară la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste cu epilepsie, în cazul cărora alte combinații medicamentoase recomandate s-au dovedit inadecvate sau nu au fost tolerate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de Trobalt trebuie stabilită treptat în funcție de răspunsul individual al pacientului, în vederea optimizării echilibrului dintre eficacitate și tolerabilitate.

Doza inițială maximă totală zilnică este de 300 mg (100 mg de trei ori pe zi). Ulterior, doza zilnică totală se crește săptămânal cu maximum 150 mg, în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului. Este de așteptat ca doza de întreținere eficientă să se situeze între 600 mg/zi și 1.200 mg/zi.

Doza maximă totală de întreținere este de 1.200 mg/zi. Siguranța și eficacitatea dozelor care depășesc 1.200 mg/zi nu au fost stabilite.

Dacă pacienții omit una sau mai multe doze, se recomandă să ia o doză unică imediat ce își amintesc acest lucru.

După administrarea unei doze omise, următoarea doză trebuie administrată la distanță de cel puțin 3 ore și ulterior se va relua schema obișnuită de administrare.

La întreruperea tratamentului cu Trobalt, doza trebuie redusă progresiv pe parcursul unei perioade de cel puțin 3 săptămâni (vezi pct. 4.4).

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Există date limitate privind siguranța și eficacitatea retigabinei la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Se recomandă scăderea dozei inițiale și de întreținere de Trobalt la pacienții vârstnici. Doza inițială zilnică totală este de 150 mg/zi și în perioada de stabilire treptată a dozei doza zilnică totală trebuie crescută săptămânal cu maximum 150 mg, în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului. Nu se recomandă administrarea de doze mai mari de 900 mg/zi (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Retigabina și metaboliții acesteia sunt eliminați în principal prin excreție renală.

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei între 50 și 80 ml/min; vezi pct. 5.2).

Se recomandă o reducere cu 50% a dozei inițiale și a celei de întreținere de Trobalt la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min; vezi pct. 5.2). Doza inițială zilnică totală este de 150 mg și se recomandă ca, în perioada de stabilire a dozei, doza zilnică totală să fie crescută săptămânal cu 50 mg, până la obținerea unei doze maxime totale de 600 mg/zi.

La pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de hemodializă, cele trei doze zilnice vor fi administrate ca de obicei în ziua de dializă. În plus, este recomandată administrarea unei singure doze suplimentare imediat după ședința de hemodializă. Dacă la sfârșitul ședinței de dializă apar convulsii atunci se va lua în considerare administrarea unei doze adiționale suplimentare la începutul ședințelor de dializă ulterioare.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară reducerea dozei în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5 - 6; vezi pct. 5.2).

Se recomandă o reducere cu 50% a dozei inițiale și a celei de întreținere de Trobalt la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scor Child-Pugh ≥ 7 ; vezi pct. 5.2). Doza inițială zilnică totală este de 150 mg și se recomandă ca, în perioada de stabilire a dozei, doza zilnică totală să fie crescută săptămânal cu 50 mg, până la obținerea unei doze maxime totale de 600 mg/zi.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea retigabinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite (vezi pct. 5.2). În cadrul secțiunii 5.2 sunt descrise datele de farmacocinetică disponibile în acest moment, însă nu se poate face o recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Trobalt se administrează oral. Comprimatele se administrează divizat în trei prize în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sfărâmate sau rupte.

Trobalt poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Afecțiuni oculare

Modificări de pigmentație (decolorare) a țesuturilor oculare, inclusiv a retinei, au fost raportate în studii clinice de lungă durată cu retigabină, câteodată, dar nu întotdeauna, în combinație cu modificări de pigmentație a pielii, buzelor sau unghiilor (vezi paragraful de mai jos și punctul 4.8). Pentru anumiți pacienți a fost raportată o reversibilitate a pigmentării retiniene după întreruperea tratamentului cu retigabină. Prognosticul pe termen lung a acestor constatări este pentru moment necunoscut, dar unele rapoarte au fost asociate cu diminuarea acuității vizuale.

În plus, a fost identificată o formă distinctă de anomalie maculară cu caracteristici de maculopatie viteliformă (vezi pct.4.8), diagnosticată în majoritatea cazurilor prin intermediul tomografiei de coerență optică (OCT). Rata de evoluție a maculopatiei viteliforme și impactul său asupra funcției retiniene și maculare este neclar. Anomalii vizuale (scăderea câmpului vizual, pierderea sensibilității centrale și scăderea acuității vizuale) au fost raportate.

Toți pacienții trebuie să efectueze o examinare oftalmologică completă la momentul inițierii tratamentului și la cel puțin fiecare 6 luni, care trebuie să includă testarea acuității vizuale, examinarea sub lampă cu fantă, examenul fundului de ochi și tomografia maculară (OCT). Dacă sunt detectate schimbări ale pigmentării retinei, maculopatie viteliformă sau modificări de vedere, tratamentul cu Trobalt trebuie continuat doar după reevaluarea atentă a raportului beneficiu/risc. Dacă tratamentul este continuat, pacientul trebuie monitorizat mai îndeaproape.

Afecțiuni ale pielii

Modificări de pigmentație (decolorare) a pielii, buzelor sau unghiilor au fost raportate în studii clinice de lungă durată cu retigabină, câteodată, dar nu întotdeauna, în combinație cu modificări de pigmentație a țesuturilor oculare (vezi paragraful de mai sus și punctul 4.8). În cazul pacienților care manifestă aceste modificări, tratamentul cu Trobalt trebuie continuat doar după re-evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc.

Retenție urinară

Retenția urinară, disuria și dificultățile în inițierea jetului urinar au fost raportate în studii clinice controlate cu retigabină, în general în primele 8 săptămâni de tratament (vezi pct. 4.8). Trobalt trebuie folosit cu precauție la pacienți cu risc de retenție urinară și se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la riscul de apariție a acestor reacții posibile.

Intervalul QT

Un studiu privind viteza de conducere intracardiacă efectuat la subiecți sănătoși a demonstrat că retigabina crescută treptat până la doze de 1.200 mg/zi a determinat o prelungire a intervalului QT. La trei ore de la administrare a fost observată o creștere medie a intervalului QT corectat individual (QTcI) de până la 6,7 ms (limită superioară de 95% ÎÎ unilateral 12,6 ms). Se recomandă precauție atunci când se prescrie Trobalt concomitent cu medicamente despre care se știe că pot prelungi intervalul QT și la pacienți cu istoric cunoscut de prelungire a intervalului QT, insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie ventriculară, hipokaliemie sau hipomagneziemie și atunci când se inițiază tratamentul la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste.

La acești pacienți se recomandă efectuarea unei electrocardiografe (ECG) înainte de inițierea tratamentului cu Trobalt și la cei cu valori inițiale ale intervalului QT corectat >440ms, se va efectua ECG în momentul atingerii dozei de întreținere.

Tulburări psihice

În studiile clinice controlate cu retigabină au fost raportate stare confuzională, tulburări psihotice și halucinații (vezi pct. 4.8). Aceste reacții au apărut în general în primele 8 săptămâni de tratament și au determinat frecvent întreruperea terapiei la pacienții respectivi. Se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la riscul de apariție a acestor reacții posibile.

Riscul suicidar

Ideația și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienți tratați cu medicamente anti-epileptice pentru o serie de indicații. O meta-analiză a studiilor randomizate, placebo-controlate cu medicamente anti-epileptice a demonstrat de asemenea un risc ușor crescut de apariție a ideației și comportamentului suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut, iar datele existente nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru retigabină.

De aceea, pacienții trebuie monitorizați pentru semnele ideației și comportamentelor suicidare și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienții (și aparținătorii acestora) trebuie avertizați să solicite sfatul medicului în cazul apariției semnelor ideației și comportamentelor suicidare.

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Pacienții vârstnici pot avea risc crescut de evenimente la nivelul sistemului nervos central, de retenție urinară și fibrilație atrială. Trobalt trebuie folosit cu precauție la acest grup de vârstă și se recomandă o doză inițială și de întreținere redusă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Crize convulsive de rebound

Terapia cu Trobalt trebuie întreruptă progresiv pentru a reduce riscul de apariție a crizelor convulsive de rebound. Se recomandă ca doza de Trobalt să fie redusă pe durata a cel puțin 3 săptămâni, cu excepția cazului în care aspectele legate de siguranță impun oprirea bruscă a terapiei (vezi punctul 4.2).

Analize de laborator

S-a demonstrat că retigabina interferează cu rezultatele analizelor clinice de laborator ale bilirubinei serice și urinare, ceea ce poate duce la obținerea unor valori fals crescute.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Alte medicamente anti-epileptice

Datele *in vitro* au indicat un potențial redus de interacțiune cu alte medicamente anti-epileptice (vezi pct. 5.2). De aceea, potențialul de interacțiune cu alte medicamente a fost evaluat pe baza unei analize cumulate a studiilor clinice și deși nu este considerată la fel de robustă ca și studiile clinice individuale privind interacțiunile, rezultatele susțin datele obținute *in vitro*.

Pe baza acestor date cumulate, retigabina nu a determinat efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra concentrațiilor plasmatice minime ale următoarelor medicamente anti-epileptice:

- carbamazepină, clobazam, clonazepam, gabapentină, lamotrigină, levetiracetam, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină, pregabalină, topiramat, valproat, zonisamidă.

În plus, pe baza datelor cumulate, nu au existat efecte semnificative din punct de vedere clinic ale următoarelor medicamente anti-epileptice asupra farmacocineticii retigabinei:

- lamotrigină, levetiracetam, oxcarbazepină, topiramat, valproat.

Această analiză a demonstrat de asemenea absența efectelor semnificative din punct de vedere clinic ale inductorilor (fenitoină, carbamazepină și fenobarbital) asupra clearance-ului retigabinei.

Cu toate acestea, datele referitoare la starea de echilibru obținute de la un număr mic de pacienți din studii de fază II restrânse au indicat faptul că:

- fenitoina poate reduce expunerea sistemică la retigabină cu 35%

- carbamazepina poate reduce expunerea sistemică la retigabină cu 33%.

Interacțiunea cu digoxină

Date dintr-un studiu *in vitro* au demonstrat că metabolitul N-acetil al retigabinei (MNAR) a inhibat transportul mediat de glicoproteina P al digoxinei într-un mod dependent de concentrație.

Pe baza unui studiu efectuat la voluntari sănătoși, dozele terapeutice de retigabină (600-1200 mg/zi) au condus la o creștere mică (8-18%) a ASC (aria de sub curba concentrației plasmatic) a digoxinei în urma administrării unei doze unice orale de digoxină. Creșterea nu a părut a fi corelată cu doza de retigabină și nu este considerată relevantă clinic. Nu a fost înregistrată nicio schimbare semnificativă în C_{max} a digoxinei. Nu este necesară o ajustare a dozelor de digoxină.

Interacțiunea cu anestezice

Trobalt poate crește durata anesteziei induse de unele anestezice (de exemplu tiopental sodic; vezi pct. 5.1).

Interacțiunea cu alcool etilic

Administrarea concomitentă de etanol (1,0 g/kg) cu retigabină (200 mg) a determinat un grad mai mare de înțețosare a vederii la voluntari sănătoși. Se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la efectele posibile asupra vederii pe care le poate avea administrarea Trobalt concomitent cu consumul de alcool etilic.

Contraceptive orale

În cazul administrării de doze de retigabină de până la 750 mg/zi nu s-a înregistrat niciun efect semnificativ clinic al retigabinei asupra farmacocineticii estrogenului (etinil estradiol) sau progesteronului (noretindron), componente ale medicamentelor contraceptive orale. În plus, nu s-a înregistrat niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii retigabinei în cazul administrării acestora concomitent cu medicamentele contraceptive orale cu combinații în concentrații scăzute ale substanțelor active.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul corelat cu administrarea medicamentelor anti-epileptice în general

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să fie sfătuite de un specialist. Necesitatea tratamentului cu medicamente anti-epileptice trebuie analizată atunci când o femeie intenționează să rămână gravidă. La femeile tratate pentru epilepsie, întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente antiepileptice trebuie evitată deoarece acest lucru poate duce la reapariția crizelor convulsive care ar putea avea consecințe grave pentru femeie și pentru făt.

Riscul de malformații congenitale este crescut de 2-3 ori la copil în cazul în care mama urmează terapie cu medicamente antiepileptice comparativ cu incidența estimată în populația generală, de aproximativ 3%. Malformațiile raportate cel mai frecvent sunt labioschizis, malformații cardiovasculare și defecte de tub neural. Terapia cu mai multe medicamente antiepileptice este asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale decât monoterapia și de aceea, de câte ori este posibil, trebuie utilizată monoterapia.

Riscul corelat cu administrarea Trobalt

Datele provenite din utilizarea retigabinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere deoarece concentrațiile plasmatice atinse în aceste studii au fost mai mici decât cele obținute la om cu dozele recomandate (vezi pct. 5.3). Într-un studiu asupra dezvoltării la puii femelelor de șobolan tratate cu retigabină în timpul gestației, a existat o întârziere a dezvoltării reacției de răspuns la zgomot neașteptat (vezi pct. 5.3). Semnificația clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Trobalt nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă retigabina se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția retigabinei și/sau a metabolizilor acesteia în lapte. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a continua tratamentul cu Trobalt având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Trobalt pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte induse de tratamentul cu retigabină asupra fertilității. Însă concentrațiile plasmatice obținute în aceste studii au fost mai mici decât cele obținute la om cu dozele recomandate (vezi pct. 5.3).

Efectul retigabinei asupra fertilității la om nu a fost stabilit.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Reacții adverse cum ar fi amețelile, somnolența, diplopia și vederea încețoșată au fost raportate în studiile clinice controlate, mai ales în perioada de stabilire treptată a dozei (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la riscul apariției acestor reacții adverse în momentul inițierii tratamentului și după fiecare etapă de creștere a dozei și să fie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje până nu își dau seama de modul în care îi afectează terapia cu Trobalt.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În datele referitoare la siguranță cumulate din trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, reacțiile adverse au fost în general ușoare până la moderate ca intensitate, și au fost cel mai frecvent raportate în primele 8 săptămâni de tratament. S-a constatat că există o relație dependentă de doză pentru amețeli, somnolență, stare confuzională, afazie, anomalii de coordonare, tremor, tulburări de echilibru, afectarea memoriei, tulburări de mers, vedere încețoșată și constipație.

Reacțiile adverse cel mai frecvent incriminate de întreruperea tratamentului au fost amețelile, somnolența, fatigabilitatea și starea confuzională.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarea convenție a fost folosită pentru clasificarea reacțiilor adverse:

Foarte frecvente:	$\geq 1/10$
Frecvente:	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente:	$\geq 1/1.000$ și $< 1/100$

Rare: $\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$
 Foarte rare: $< 1/10.000$.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		Creștere în greutate Creșterea apetitului	
Tulburări psihice		Stare confuzională Tulburări psihotice Halucinații Dezorientare Anxietate	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli Somnolență	Amnezie Afazie Anomalii de coordonare Vertij Parestezii Tremor Tulburări de echilibru Afecțiunea memoriei Disfazie Disartrie Tulburări de atenție Tulburări de mers Mioclonii	Hipokinezie
Tulburări oculare	Modificări de pigmentație (decolorare) a țesuturilor oculare, inclusiv a retinei, au fost observate după câțiva ani de tratament. Unele dintre aceste rapoarte au fost asociate cu diminuarea acuității vizuale.	Diplopie Vedere încețoșată Maculopatie viteliformă dobândită	
Tulburări gastro-intestinale		Greață Constipație Dispepsie Xerostomie	Disfagie
Tulburări hepatobiliare		Creșterea valorilor testelor funcției hepatice	
Afecțiuni cutanate și	A fost observată		Erupție cutanată

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
ale țesutului subcutanat	decolorarea albastră-gri a unghiilor, buzelor și/sau pielii, în general la doze mai mari și după câțiva ani de tratament.		Hiperhidroză
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie Dificultate de inițiere a jetului urinar Hematurie Cromaturie	Retenție urinară Nefrolitiază
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Astenie Stare generală de rău Edem periferic	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse corelate cu disfuncția micțională, inclusiv retenție urinară, au fost raportate la 5% dintre pacienții tratați cu retigabină din setul de date cumulate privind siguranța (vezi pct. 4.4). Majoritatea evenimentelor au apărut în primele 8 săptămâni de tratament și nu a existat o relație doză-dependentă evidentă.

La pacienții tratați cu retigabină din setul de date cumulate au fost raportate stare confuzională la 9% dintre pacienți, halucinații la 2% dintre pacienți și tulburări psihotice la 1% dintre pacienți (vezi pct. 4.4). Majoritatea reacțiilor adverse au apărut în primele 8 săptămâni de tratament și doar pentru starea confuzională a existat o relație dependentă de doză.

Reacțiile adverse raportate de pacienți în cadrul studiilor clinice au indicat o rată a decolorării unghiilor, buzelor, pielii și/sau mucoaselor de 3,6% per pacient per an de expunere. Incidențele cumulative ale unui reacții adverse la 1 an, 2 ani, 3 ani, 4 ani și 5 ani de expunere sunt de aproximativ 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% și respectiv 16,7%.

Aproximativ 30-40% dintre pacienții din cadrul studiilor clinice aflați sub tratament cu retigabină, cărora li s-a efectuat o examinare a pielii și sau/ofthalmologică, au prezentat decolorări ale unghiilor, buzelor, pielii și/sau mucoaselor sau pigmentare oculară non-retiniană și aproximativ 15-30% dintre pacienții din cadrul studiilor clinice aflați sub tratament cu retigabină, cărora li s-a efectuat o examinare oftalmologică, au prezentat pigmentare oculară retiniană. În plus, au fost identificate cazuri de maculopatie viteliformă dobândită, în cadrul studiilor clinice și sub formă de raportări spontane.

Datele obținute de la pacienții vârstnici arată faptul că aceștia sunt mai predispuși la anumite reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, inclusiv somnolență, amnezie, coordonare anormală,

vertij, tremor, tulburări de echilibru, afectarea memoriei și tulburări de mers.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Nu există experiență suficientă în ceea ce privește supradozajul cu retigabină.

În studiile clinice a fost raportat supradozajul cu doze de retigabină care au depășit 2.500 mg/zi. În plus față de reacțiile adverse observate la doze terapeutice, simptomele supradozajului cu retigabină au inclus agitație, comportament agresiv și iritabilitate. Nu s-au raportat sechele.

Într-un studiu efectuat la voluntari, aritmia cardiacă (stopul cardiac/asistola sau tahicardia ventriculară) a apărut la doi subiecți în primele 3 ore după administrarea unei doze unice de 900 mg retigabină. Aritmiile au dispărut spontan și ambii voluntari s-au recuperat fără sechele.

Tratament

În cazul unui supradozaj, se recomandă ca pacientul să primească terapie suportivă adecvată conform necesităților clinice, inclusiv monitorizarea prin electrocardiograme (ECG). Managementul ulterior trebuie efectuat conform recomandărilor centrului național de toxicologie, acolo unde acesta există.

S-a demonstrat că hemodializa scade cu aproximativ 50% concentrațiile plasmatice ale retigabinei și ale metabolitului N-acetilat (NAMR).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, cod ATC: N03 AX21.

Mecanism de acțiune

Canalele de potasiu fac parte dintre canalele ionice voltaj-dependente din celulele neuronale și sunt factori determinanți importanți ai activității neuronale. Studiile *in vitro* indică faptul că retigabina acționează în principal prin deschiderea canalelor neuronale de potasiu (KCNQ2 [Kv7.2] și KCNQ3 [Kv7.3]). Acest lucru stabilizează potențialul membranal de repaus și controlează excitabilitatea electrică de sub-prag din neuroni, prevenind astfel inițierea apariției potențialelor de acțiune epileptiforme. Mutările canalelor KCNQ stau la baza mai multor afecțiuni genetice la om, printre care și epilepsia (KCNQ2 și 3). Mecanismul de acțiune a retigabinei asupra canalelor de potasiu este bine documentat, cu toate acestea, celelalte mecanisme prin care retigabina poate exercita un efect antiepileptic nu au fost încă elucidate complet.

La o varietate de modele de epilepsie, retigabina a crescut pragul de inducție a convulsiilor produse de electroșoc maximal, pentilenetetrazol, picrotoxină și N-metil-D-aspartat (NMDA). De asemenea, retigabina a manifestat proprietăți inhibitorii pe multiple modele de excitabilitate, spre exemplu în starea de stimulare completă și în unele cazuri în cursul instalării excitabilității neuronale. În plus, retigabina a fost eficientă în prevenția crizelor de tip status epilepticus la rozătoare cu leziuni epileptogene induse de cobalt și în inhibiția crizelor tonice ale mușchilor extensori la șoarecii susceptibili genetic. Cu toate acestea, relevanța acestor modele pentru epilepsia la om nu este cunoscută.

Efecte farmacodinamice

La șobolani, retigabina a crescut durata somnului indus de tiopental sodic de la aproximativ 4 min la 53 min, iar durata somnului indus de propofol de la aproximativ 8 min la 12 min. Nu s-a constatat niciun efect asupra duratei somnului indus de halotan sau metohexital sodic. Retigabina poate crește durata anesteziei induse de unele anestezice (de exemplu tiopental sodic).

Eficacitatea clinică a terapiei asociate cu retigabină în crizele convulsive cu debut parțial

Trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate care au înrolat în total 1239 pacienți adulți au fost efectuate pentru a evalua eficacitatea retigabinei ca terapie asociată în crizele convulsive cu debut parțial, cu sau fără generalizare secundară. Toți pacienții înrolați trebuiau să fi avut convulsii insuficient controlate cu 1 - 3 medicamente antiepileptice administrate concomitent și peste 75% din numărul total de pacienți luau ≥ 2 medicamente antiepileptice concomitent. În toate studiile, pacienții au avut o durată medie a epilepsiei de 22 de ani și o frecvență mediană a convulsiilor la momentul includerii între 8 și 12 la 28 zile. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra placebo sau retigabină în doză de 600, 900 sau 1.200 mg/zi (vezi Tabelul 1). Pe durata unei perioade inițiale de 8 săptămâni, pacienții trebuiau să aibă ≥ 4 crize convulsive cu debut parțial la 28 zile. Pacienții nu trebuiau să aibă un interval ≥ 21 zile fără crize convulsive. Durata fazei de întreținere a fost de 8 sau 12 săptămâni.

Criteriile principale finale de evaluare a eficacității au fost:

- modificarea procentuală a frecvenței totale la 28 de zile a crizelor convulsive cu debut parțial între momentul includerii și faza dublu-orb (faza de creștere treptată a dozei și perioada de întreținere cumulate) în toate cele trei studii
- rata de pacienți cu răspuns la tratament (definită ca procentul de pacienți cu reducere de $\geq 50\%$ a frecvenței totale la 28 zile a crizelor convulsive cu debut parțial) de la momentul inițial până în faza de întreținere (doar în studiile 301 și 302).

Retigabina a fost eficientă ca terapie asociată la adulți cu crize convulsive cu debut parțial în trei studii clinice (Tabelul 1). Retigabina a fost semnificativ statistic superioară placebo în doză de 600 mg/zi (un studiu), 900 mg/zi (două studii) și 1.200 mg/zi (două studii).

Studiile clinice nu au fost concepute în vederea evaluării unor asocieri specifice de medicamente antiepileptice. Drept urmare, siguranța și eficacitatea retigabinei nu a fost demonstrată în mod clar în cazul asocierii acesteia cu alte medicamente antiepileptice care au fost mai puțin frecvent folosite în studiile clinice ca tratament de fond, inclusiv levetiracetam.

Tabel 1. Rezumatul modificărilor procentuale ale frecvenței totale la 28 zile a crizelor convulsive cu debut parțial și ratele de pacienți cu răspuns la tratament

Studiul (n=număr pacienți în faza de tratament dublu-orb; n=număr pacienți în faza de întreținere)	Placebo	Retigabină		
		600 mg/zi	900 mg/ zi	1.200 mg/ zi
Studiul 205 (n=396; n=303)				
Modificarea (%) frecvenței totale a crizelor convulsive cu debut parțial (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Rata de pacienți cu răspuns la tratament (criteriu secundar)	26%	28%	41%	41%*
Studiul 301 (n=305; n=256)				
Modificarea (%) frecvenței totale a crizelor convulsive cu debut parțial (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Rata de pacienți cu răspuns la tratament	23%	~	~	56%*
Studiul 302 (n=538; n=471)				
Modificarea (%) frecvenței totale a crizelor convulsive cu debut parțial (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Rata de pacienți cu răspuns la tratament	19%	39%*	47%*	~

- * Semnificativ statistic, $p \leq 0,05$
- ~ Doza nu a fost studiată

În fazele de extensie cu design deschis ale celor trei studii placebo-controlate, eficacitatea a persistat pe durata unei perioade de evaluare de minimum 12 luni (365 pacienți).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Trobalt la subgrupul de copii cu vârsta între 0 și sub 2 ani cu sindrom Lennox Gastaut (vezi punctul 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Trobalt la subgrupul de copii și adolescenți cu vârsta între 2 și sub 18 ani cu sindrom Lennox Gastaut, și la subgrupul de copii și adolescenți cu vârsta între 0 și sub 18 ani cu crize convulsive cu debut parțial (vezi punctul 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Atât după administrarea unei doze orale unice, cât și după doze multiple, retigabina este absorbită rapid, cu valori mediane ale t_{max} situate în general între 0,5 și 2 ore. Biodisponibilitatea absolută a retigabinei administrate oral, față de o doză intravenoasă, este de aproximativ 60%.

Administrarea retigabinei cu alimente bogate în grăsimi nu a modificat gradul total de absorbție a retigabinei, dar alimentele au redus variabilitatea inter-individuală a C_{max} (23%) comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar (41%) și au dus la o creștere a C_{max} (38%). În condiții clinice obișnuite, nu este de așteptat ca efectul alimentelor asupra C_{max} să aibă relevanță clinică. Așadar, Trobalt poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Retigabina se leagă în proporție de aproximativ 80% de proteinele plasmatice la concentrații între 0,1 și 2 $\mu\text{g/ml}$. Volumul de distribuție a retigabinei la starea de echilibru dinamic este de 2-3 l/kg după administrarea pe cale intravenoasă.

Metabolizare

Retigabina este metabolizată extensiv la om. O fracțiune substanțială din doza de retigabină este convertită în compuși N-glucuroconjugati inactivi. De asemenea, retigabina este metabolizată într-un metabolit N-acetilat (MNAR), care ulterior este de asemenea glucuroconjugat. MNAR are activitate antiepileptică, dar este mai puțin potent decât retigabina în modelele animale de epilepsie.

Nu există dovezi care să indice metabolizarea oxidativă la nivel hepatic a retigabinei sau MNAR de către enzimele citocromului P450. Prin urmare, este puțin probabil ca administrarea concomitentă de inhibitori sau inductori ai enzimelor citocromului P450 să influențeze farmacocinetica retigabinei sau a MNAR.

Studiile *in vitro* care au folosit microzomi hepatici umani au arătat un potențial minim sau absent al retigabinei de a inhiba izoenzimele majore ale citocromului P450 (inclusiv CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4/5). În plus, retigabina și MNAR nu au avut efect inductor asupra CYP1A2 sau CYP3A4/5 din hepatocitele umane primare. Drept urmare, este puțin probabil ca retigabina să afecteze farmacocinetica substratelor izoenzimelor principale ale citocromului P450 prin mecanisme inhibitorii sau inductorii.

Eliminare

Retigabina este eliminată atât prin metabolizare hepatică cât și prin excreție renală. În total, aproximativ 84% din doză se regăsește în urină, inclusiv metabolitul N-acetilat (18%), metaboliții N-glucuroconjuguați ai substanței active inițiale și ai metabolitului N-acetilat (24%) sau substanța activă inițială (36%). Doar 14% din retigabină se excretă în materiile fecale. Retigabina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 6-10 ore. Clearance-ul total al retigabinei din plasmă după administrarea pe cale intravenoasă este în general 0,4-0,6 l/h și kg.

Linearitate

Farmacocinetica retigabinei este în esență lineară după administrarea de doze unice cuprinse între 25 și 600 mg la voluntari sănătoși și până la 1.200 mg pe zi la pacienții cu epilepsie, fără acumulare neprevăzută după administrare repetată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Într-un studiu cu doză unică, ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice) a retigabinei a fost mai mare cu aproximativ 30% la voluntarii cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei între 50 și 80 ml/min) și cu aproximativ 100% la voluntarii cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min), comparativ cu voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă se recomandă ajustarea dozei de Trobalt, dar la pacienții cu insuficiență renală ușoară nu se recomandă nicio ajustare a dozei de Trobalt (vezi pct. 4.2).

Într-un studiu cu doză unică efectuat la voluntari sănătoși și la pacienți cu boală renală în stadiu terminal, ASC a retigabinei a fost mai mare cu aproximativ 100% la pacienții cu boală renală în stadiu terminal față de voluntarii sănătoși.

În cel de-al doilea studiu cu doză unică efectuat la pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuau în mod obișnuit ședințe de hemodializă (n= 8), inițierea dializei la aproximativ 4 ore după administrarea unei doze unice de retigabină (100 mg) a condus la o scădere medie de 52% a concentrațiilor plasmatice ale retigabinei de la începutul și până la sfârșitul ședinței de dializă. Scăderea procentuală a concentrațiilor plasmatice pe parcursul ședinței de dializă s-a încadrat între 34% și 60%, cu excepția unui pacient care a prezentat o scădere de 17%.

Insuficiența hepatică

Într-un studiu cu doză unică, nu au existat efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra ASC a retigabinei la voluntarii cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6). ASC a retigabinei a fost mai mare cu aproximativ 50% la voluntarii cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) și cu aproximativ 100% la voluntarii cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh >9) comparativ cu voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă se recomandă ajustarea dozei de Trobalt (vezi pct. 4.2).

Greutatea corporală

Într-o analiză farmacocinetică populațională, clearance-ul retigabinei a crescut o dată cu creșterea ariei suprafeței corporale. Totuși, această creștere nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic și întrucât doza de retigabină este stabilită treptat în funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale ale pacientului, nu sunt necesare ajustări ale dozei pe baza greutății corporale.

Vârstnici (în vârstă de 65 de ani și peste)

Într-un studiu cu doză unică, retigabina a fost eliminată mai lent la voluntarii vârstnici sănătoși (cu vârste între 66 și 82 de ani) față de voluntarii adulți tineri sănătoși, ceea ce a dus la o ASC mai mare (cu aproximativ 40-50%) și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung (cu 30%) (vezi pct. 4.2).

Sex

Rezultatele unui studiu cu doză unică au arătat că la voluntarii adulți tineri, C_{max} a retigabinei a fost cu aproximativ 65% mai mare la femei decât la bărbați, iar la voluntarii vârstnici (cu vârste între 66 și 82 de ani), C_{max} a retigabinei a fost cu aproximativ 75% mai mare la femei decât la bărbați. După normalizarea C_{max} în funcție de greutatea corporală, valorile au fost cu aproximativ 30% mai mari la femei decât la bărbați în cazul tinerilor, și cu 40% mai mari la femei decât la bărbați în cazul vârstnicilor. Totuși, nu au existat diferențe evidente legate de sex ale clearance-ului normalizat în funcție de greutatea corporală și întrucât doza de retigabină este stabilită treptat în funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale ale pacientului, nu sunt necesare ajustări ale dozei pe baza sexului.

Rasa

O analiză post-hoc a mai multor studii realizate la voluntari sănătoși a demonstrat o reducere cu 20% a clearance-ului retigabinei la voluntarii sănătoși de rasă neagră față de voluntarii sănătoși caucazieni. Totuși, acest efect nu este considerat semnificativ din punct de vedere clinic, prin urmare nu se recomandă nicio ajustare a dozei de Trobalt.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica retigabinei la copii cu vârsta mai mică de 12 ani nu a fost investigată.

Un studiu de farmacocinetică, siguranță și tolerabilitate, deschis, multidoză, la cinci pacienți cu vârste cuprinse între 12 ani și mai puțin de 18 ani cu crize convulsive cu debut parțial a determinat concordanța farmacocineticii retigabinei la adolescenți cu farmacocinetica retigabinei la adulți. Cu toate acestea, eficacitatea și siguranța retigabinei nu au fost determinate la adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate cu doze repetate, dozele maxime au fost limitate de către efectele farmacologice exagerate ale retigabinei (incluzând ataxie, hipokinezie și tremor). La valorile de expunere fără efecte observate, valoarea de expunere a animalelor din aceste studii a fost în general inferioară față de expunerea la om, la dozele clinice recomandate.

În studiile efectuate la câini s-a observat distensia vezicii biliare, dar nu au existat semne de colestază sau alte semne de disfuncție a vezicii biliare, iar volumul bilei secretate a fost nemodificat. Distensia vezicii biliare la câini a dus la compresia ficatului. Din punct de vedere clinic nu s-au observat semne de disfuncție a vezicii biliare.

Datele non-clinice infirmă prezența vreunui risc special pentru om, pe baza studiilor potențialului de genotoxicitate sau carcinogenitate.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere

Retigabina nu a avut niciun efect asupra fertilității sau capacității generale de reproducere.

La șobolani, retigabina și/sau metabolii acesteia au traversat bariera feto-placentară ducând la atingerea unor concentrații tisulare similare la femele și feteți.

Nu au existat dovezi de teratogenitate după administrarea de retigabină la femele gestante în perioada organogenezei. Într-un studiu privind dezvoltarea peri- și post-natală la șobolani, retigabina a fost asociată cu mortalitate perinatală crescută după administrarea în timpul gestației. În plus s-a observat retard al dezvoltării reacției de răspuns la zgomot neașteptat. Aceste observații au fost evidente la valori ale de expunerii mai mici decât cele obținute cu doze clinice recomandate și au fost însoțite de efecte toxice la mamă (inclusiv ataxie, hipokinezie, tremor și creștere redusă în greutate). Efectele toxice la mamă au interferat cu administrarea unor doze mai mari la femele și astfel cu identificarea marjelor de siguranță corelate cu tratamentul la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Croscarmeloză sodică
Hipromeloză
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină.

Film

Comprimate de 100 mg
Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553b)
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)
Oxid galben de fer (E172).
Lecitină (SOIA)
Gumă xantan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimate 100 mg:
Blistere opace din PVC/PVDC-aluminiu. Ambalaje care conțin 21 sau 84 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 Martie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 ianuarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trobalt 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține retigabină 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimate filmate alungite, de culoare galbenă, cu dimensiunea de 7,1 mm x 14 mm, marcate cu „RTG-200” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Trobalt este indicat ca terapie asociată în tratamentul crizelor convulsive rezistente la tratament cu debut parțial cu sau fără generalizare secundară la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste cu epilepsie, în cazul cărora alte combinații medicamentoase recomandate s-au dovedit inadecvate sau nu au fost tolerate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de Trobalt trebuie stabilită treptat în funcție de răspunsul individual al pacientului, în vederea optimizării echilibrului dintre eficacitate și tolerabilitate.

Doza inițială maximă totală zilnică este de 300 mg (100 mg de trei ori pe zi). Ulterior, doza zilnică totală se crește săptămânal cu maximum 150 mg, în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului. Este de așteptat ca doza de întreținere eficientă să se situeze între 600 mg/zi și 1.200 mg/zi.

Doza maximă totală de întreținere este de 1.200 mg/zi. Siguranța și eficacitatea dozelor care depășesc 1.200 mg/zi nu au fost stabilite.

Dacă pacienții omit una sau mai multe doze, se recomandă să ia o doză unică imediat ce își amintesc acest lucru.

După administrarea unei doze omise, următoarea doză trebuie administrată la distanță de cel puțin 3 ore și ulterior se va relua schema obișnuită de administrare.

La întreruperea tratamentului cu Trobalt, doza trebuie redusă progresiv pe parcursul unei perioade de cel puțin 3 săptămâni (vezi pct. 4.4).

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Există date limitate privind siguranța și eficacitatea retigabinei la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Se recomandă scăderea dozei inițiale și de întreținere de Trobalt la pacienții vârstnici. Doza inițială zilnică totală este de 150 mg/zi și în perioada de stabilire treptată a dozei doza zilnică totală trebuie crescută săptămânal cu maximum 150 mg, în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului. Nu se recomandă administrarea de doze mai mari de 900 mg/zi (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Retigabina și metaboliții acesteia sunt eliminați în principal prin excreție renală.

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei între 50 și 80 ml/min; vezi pct. 5.2).

Se recomandă o reducere cu 50% a dozei inițiale și a celei de întreținere de Trobalt la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min; vezi pct. 5.2). Doza inițială zilnică totală este de 150 mg și se recomandă ca, în perioada de stabilire treptată a dozei, doza zilnică totală să fie crescută săptămânal cu 50 mg, până la obținerea unei doze maxime totale de 600 mg/zi.

La pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de hemodializă, cele trei doze zilnice vor fi administrate ca de obicei în ziua de dializă. În plus, este recomandată administrarea unei singure doze suplimentare imediat după ședința de hemodializă. Dacă la sfârșitul ședinței de dializă apar convulsii atunci se va lua în considerare administrarea unei doze adiționale suplimentare la începutul ședințelor de dializă ulterioare.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară reducerea dozei în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5 - 6; vezi pct. 5.2).

Se recomandă o reducere cu 50% a dozei inițiale și a celei de întreținere de Trobalt la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scor Child-Pugh ≥ 7 ; vezi pct. 5.2). Doza inițială zilnică totală este de 150 mg și se recomandă ca, în perioada de stabilire treptată a dozei, doza zilnică totală să fie crescută săptămânal cu 50 mg, până la obținerea unei doze maxime totale de 600 mg/zi.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea retigabinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite (vezi pct. 5.2). În cadrul secțiunii 5.2 sunt descrise datele de farmacocinetică disponibile în acest moment, însă nu se poate face o recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Trobalt se administrează oral. Comprimatele se administrează divizat în trei prize în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sfărâmate sau rupte.

Trobalt poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Afecțiuni oculare

Modificări de pigmentație (decolorare) a țesuturilor oculare, inclusiv a retinei, au fost raportate în studii clinice de lungă durată cu retigabină, câteodată, dar nu întotdeauna, în combinație cu modificări de pigmentație a pielii, buzelor sau unghiilor (vezi paragraful de mai jos și punctul 4.8). Pentru anumiți pacienți a fost raportată o reversibilitate a pigmentării retiniene după întreruperea tratamentului cu retigabină. Prognosticul pe termen lung al acestor constatări este pentru moment necunoscut, dar unele rapoarte au fost asociate cu diminuarea acuității vizuale.

În plus, a fost identificată o formă distinctă de anomalie maculară cu caracteristici de maculopatie viteliformă (vezi pct.4.8), diagnosticată în majoritatea cazurilor prin intermediul tomografiei de coerență optică (OCT). Rata de evoluție a maculopatiei viteliforme și impactul său asupra funcției retiniene și maculare este neclar. Anomalii vizuale (scăderea câmpului vizual, pierderea sensibilității centrale și scăderea acuității vizuale) au fost raportate.

Toți pacienții trebuie să efectueze o examinare oftalmologică completă la momentul inițierii tratamentului și la cel puțin fiecare 6 luni, care trebuie să includă testarea acuității vizuale, examinarea sub lampă cu fantă, examenul fundului de ochi și tomografia maculară (OCT). Dacă sunt detectate schimbări ale pigmentării retinei, maculopatie viteliformă sau modificări de vedere, tratamentul cu Trobalt trebuie continuat doar după reevaluarea atentă a raportului beneficiu/risc. Dacă tratamentul este continuat, pacientul trebuie monitorizat mai îndeaproape.

Afecțiuni ale pielii

Modificări de pigmentație (decolorare) a pielii, buzelor sau unghiilor au fost raportate în studii clinice de lungă durată cu retigabină, câteodată, dar nu întotdeauna, în combinație cu modificări de pigmentație a țesuturilor oculare (vezi paragraful de mai sus și punctul 4.8). În cazul pacienților care manifestă aceste modificări, tratamentul cu Trobalt trebuie continuat doar după re-evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc.

Retenție urinară

Retenția urinară, disuria și dificultățile în inițierea jetului urinar au fost raportate în studii clinice controlate cu retigabină, în general în primele 8 săptămâni de tratament (vezi pct. 4.8). Trobalt trebuie folosit cu precauție la pacienți cu risc de retenție urinară și se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la riscul de apariție a acestor reacții posibile.

Intervalul QT

Un studiu privind viteza de conducere intracardiacă efectuat la subiecți sănătoși a demonstrat că retigabina crescută treptat până la doze de 1.200 mg/zi a determinat o prelungire a intervalului QT. La trei ore de la administrare a fost observată o creștere medie a intervalului QT corectat individual (QTcI) de până la 6,7 ms (limită superioară de 95% ÎÎ unilateral 12,6 ms). Se recomandă precauție atunci când se prescrie Trobalt concomitent cu medicamente despre care se știe că pot prelungi intervalul QT și la pacienți cu istoric cunoscut de prelungire a intervalului QT, insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie ventriculară, hipokaliemie sau hipomagneziemie și atunci când se inițiază tratamentul la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste.

La acești pacienți se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (ECG) înainte de inițierea tratamentului cu Trobalt și la cei cu valori inițiale ale intervalului QT corectat >440ms, se va efectua ECG în momentul atingerii dozei de întreținere.

Tulburări psihice

În studiile clinice controlate cu retigabină au fost raportate stare confuzională, tulburări psihotice și halucinații (vezi pct. 4.8). Aceste reacții au apărut în general în primele 8 săptămâni de tratament și au determinat frecvent întreruperea terapiei la pacienții respectivi. Se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la riscul de apariție a acestor reacții posibile.

Riscul suicidar

Ideația și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienți tratați cu medicamente anti-epileptice pentru o serie de indicații. O meta-analiză a studiilor randomizate, placebo-controlate cu medicamente anti-epileptice a demonstrat de asemenea un risc ușor crescut de apariție a ideației și comportamentului suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut, iar datele existente nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru retigabină.

De aceea, pacienții trebuie monitorizați pentru semnele ideației și comportamentelor suicidare și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienții (și aparținătorii acestora) trebuie avertizați să solicite sfatul medicului în cazul apariției semnelor ideației și comportamentelor suicidare.

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Pacienții vârstnici pot avea risc crescut de evenimente la nivelul sistemului nervos central, de retenție urinară și fibrilație atrială. Trobalt trebuie folosit cu precauție la acest grup de vârstă și se recomandă o doză inițială și de întreținere redusă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Crize convulsive de rebound

Terapia cu Trobalt trebuie întreruptă progresiv pentru a reduce riscul de apariție a crizelor convulsive de rebound. Se recomandă ca doza de Trobalt să fie redusă pe durata a cel puțin 3 săptămâni, cu excepția cazului în care aspectele legate de siguranță impun oprirea bruscă a terapiei (vezi punctul 4.2).

Analize de laborator

S-a demonstrat că retigabina interferează cu rezultatele analizelor clinice de laborator ale bilirubinei serice și urinare, ceea ce poate duce la obținerea unor valori fals crescute.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Alte medicamente anti-epileptice

Datele *in vitro* au indicat un potențial redus de interacțiune cu alte medicamente anti-epileptice (vezi pct. 5.2). De aceea, potențialul de interacțiune cu alte medicamente a fost evaluat pe baza unei analize cumulate a studiilor clinice și deși nu este considerată la fel de robustă ca și studiile clinice individuale privind interacțiunile, rezultatele susțin datele obținute *in vitro*.

Pe baza acestor date cumulate, retigabina nu a determinat efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra concentrațiilor plasmatice minime ale următoarelor medicamente anti-epileptice:

- carbamazepină, clobazam, clonazepam, gabapentină, lamotrigină, levetiracetam, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină, pregabalină, topiramat, valproat, zonisamidă.

În plus, pe baza datelor cumulate, nu au existat efecte semnificative din punct de vedere clinic ale următoarelor medicamente anti-epileptice asupra farmacocineticii retigabinei:

- lamotrigină, levetiracetam, oxcarbazepină, topiramat, valproat.

Această analiză a demonstrat de asemenea absența efectelor semnificative din punct de vedere clinic ale inductorilor (fenitoină, carbamazepină și fenobarbital) asupra clearance-ului retigabinei.

Cu toate acestea, datele referitoare la starea de echilibru obținute de la un număr mic de pacienți din studii de fază II restrânse au indicat faptul că:

- fenitoina poate reduce expunerea sistemică la retigabină cu 35%
- carbamazepina poate reduce expunerea sistemică la retigabină cu 33%.

Interacțiunea cu digoxină

Date dintr-un studiu *in vitro* au demonstrat că metabolitul N-acetil al retigabinei (MNAR) a inhibat transportul mediat de glicoproteina P al digoxinei într-un mod dependent de concentrație.

Pe baza unui studiu efectuat la voluntari sănătoși, dozele terapeutice de retigabină (600-1200 mg/zi) au condus la o creștere mică (8-18%) a ASC (aria de sub curba concentrației plasmatic) a digoxinei în urma administrării unei doze unice orale de digoxină. Creșterea nu a părut a fi corelată cu doza de retigabină și nu este considerată relevantă clinic. Nu a fost înregistrată nicio schimbare semnificativă în C_{max} a digoxinei. Nu este necesară o ajustare a dozelor de digoxină.

Interacțiunea cu anestezice

Trobalt poate crește durata anesteziei induse de unele anestezice (de exemplu tiopental sodic, vezi pct. 5.1).

Interacțiunea cu alcool etilic

Administrarea concomitentă de etanol (1,0 g/kg) cu retigabină (200 mg) a determinat un grad mai mare de încetșare a vederii la voluntari sănătoși. Se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la efectele posibile asupra vederii pe care le poate avea administrarea Trobalt concomitent cu consumul de alcoolul etilic.

Contraceptive orale

În cazul administrării de doze de retigabină de până la 750 mg/zi nu s-a înregistrat niciun efect semnificativ clinic al retigabinei asupra farmacocineticii estrogenului (etinil estradiol) sau progesteronului (noretindron), componente ale medicamentelor contraceptive orale. În plus, nu s-a înregistrat niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii retigabinei în cazul administrării acestuia concomitent cu medicamentele contraceptive orale cu combinații în concentrații scăzute ale substanțelor active.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul corelat cu administrarea medicamentelor anti-epileptice în general

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să fie sfătuite de un specialist. Necesitatea tratamentului cu medicamente antiepileptice trebuie analizată atunci când o femeie intenționează să rămână gravidă. La femeile tratate pentru epilepsie, întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente antiepileptice trebuie evitată deoarece acest lucru poate duce la reapariția crizelor convulsive care ar putea avea consecințe grave pentru femeie și pentru făt.

Riscul de malformații congenitale este crescut de 2-3 ori la copil în cazul în care mama urmează terapie cu medicamente antiepileptice comparativ cu incidența estimată în populația generală, de aproximativ 3%. Malformațiile raportate cel mai frecvent sunt labioschizis, malformații cardiovasculare și defecte de tub neural. Terapia cu mai multe medicamente antiepileptice este asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale decât monoterapia și de aceea, de câte ori este posibil, trebuie utilizată monoterapia.

Riscul corelat cu administrarea Trobalt

Datele provenite din utilizarea retigabinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere deoarece concentrațiile plasmatice atinse în aceste studii au fost mai mici decât cele obținute la om cu dozele recomandate (vezi pct. 5.3). Într-un studiu asupra dezvoltării la puii femelelor de șobolan tratate cu retigabină în timpul gestației, a existat o întârziere a dezvoltării reacției de răspuns la zgomot neașteptat (vezi pct. 5.3). Semnificația clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Trobalt nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă retigabina se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția retigabinei și/sau a metaboliților acesteia în lapte. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a continua tratamentul cu Trobalt având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Trobalt pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte induse de tratamentul cu retigabină asupra fertilității. Însă concentrațiile plasmatice obținute în aceste studii au fost mai mici decât cele obținute la om cu dozele recomandate (vezi pct. 5.3).

Efectul retigabinei asupra fertilității la om nu a fost stabilit.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Reacții adverse cum ar fi amețelile, somnolența, diplopia și vederea încețoșată au fost raportate în studiile clinice controlate, mai ales în perioada de stabilire treptată a dozei (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la riscul apariției acestor reacții adverse în momentul inițierii tratamentului și după fiecare etapă de creștere a dozei și să fie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje până nu își dau seama de modul în care îi afectează terapia cu Trobalt.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În datele referitoare la siguranță cumulate din trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, reacțiile adverse au fost în general ușoare până la moderate ca intensitate, și au fost cel mai frecvent raportate în primele 8 săptămâni de tratament. S-a constatat că există o relație dependentă de doză pentru amețeli, somnolență, stare confuzională, afazie, anomalii de coordonare, tremor, tulburări de echilibru, afectarea memoriei, tulburări de mers, vedere încețoșată și constipație.

Reacțiile adverse cel mai frecvent incriminate de întreruperea tratamentului au fost amețelile, somnolența, fatigabilitatea și starea confuzională.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarea convenție a fost folosită pentru clasificarea reacțiilor adverse:

Foarte frecvente:	$\geq 1/10$
Frecvente:	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente:	$\geq 1/1.000$ și $< 1/100$
Rare:	$\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$

Foarte rare: <1/10.000.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		Creștere în greutate Creșterea apetitului	
Tulburări psihice		Stare confuzională Tulburări psihotice Halucinații Dezorientare Anxietate	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli Somnolență	Amnezie Afazie Anomalii de coordonare Vertij Parestezii Tremor Tulburări de echilibru Afectarea memoriei Disfazie Dizartrie Tulburări de atenție Tulburări de mers Mioclonii	Hipoknezie
Tulburări oculare	Modificări de pigmentație (decolorare) a țesuturilor oculare, inclusiv a retinei, au fost observate după câțiva ani de tratament. Unele dintre aceste rapoarte au fost asociate cu diminuarea acuității vizuale.	Diplopie Vedere încețoșată Maculopatie viteliformă dobândită	
Tulburări gastro-intestinale		Greață Constipație Dispepsie Xerostomie	Disfagie
Tulburări hepatobiliare		Creșterea valorilor testelor funcției hepatice	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului	A fost observată decolorarea albastră-		Erupție cutanată Hiperhidroză

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
subcutanat	gri a unghiilor, buzelor și/sau pielii, în general la doze mai mari și după câțiva ani de tratament.		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie Dificultate de inițiere a jetului urinar Hematurie Cromaturie	Retenție urinară Nefrolitiază
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Astenie Stare generală de rău Edem periferic	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse corelate cu disfuncția micțională, inclusiv retenție urinară, au fost raportate la 5% dintre pacienții tratați cu retigabină din setul de date cumulate privind siguranța (vezi pct. 4.4). Majoritatea evenimentelor au apărut în primele 8 săptămâni de tratament și nu a existat o relație doză-dependentă evidentă.

La pacienții tratați cu retigabină din setul de date cumulate au fost raportate stare confuzională la 9% dintre pacienți, halucinații la 2% dintre pacienți și tulburări psihotice la 1% dintre pacienți (vezi pct. 4.4). Majoritatea reacțiilor adverse au apărut în primele 8 săptămâni de tratament și doar pentru starea confuzională a existat o relație dependentă de doză.

Reacțiile adverse raportate de pacienți în cadrul studiilor clinice au indicat o rată a decolorării unghiilor, buzelor, pielii și/sau mucoaselor de 3,6% per pacient per an de expunere. Incidențele cumulative ale unui reacții adverse la 1 an, 2 ani, 3 ani, 4 ani și 5 ani de expunere sunt de aproximativ 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% și respectiv 16,7%.

Aproximativ 30-40% dintre pacienții din cadrul studiilor clinice aflați sub tratament cu retigabină, cărora li s-a efectuat o examinare a pielii și sau/oftalmologică, au prezentat decolorări ale unghiilor, buzelor, pielii și/sau mucoaselor sau pigmentare oculară non-retiniană și aproximativ 15-30% dintre pacienții din cadrul studiilor clinice aflați sub tratament cu retigabină, cărora li s-a efectuat o examinare oftalmologică, au prezentat pigmentare oculară retiniană. În plus, au fost identificate cazuri de maculopatie viteliformă dobândită, în cadrul studiilor clinice și sub formă de raportări spontane.

Datele obținute de la pacienții vârstnici arată faptul că aceștia sunt mai predispuși la anumite reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, inclusiv somnolență, amnezie, coordonare anormală, vertij, tremor, tulburări de echilibru, afectarea memoriei și tulburări de mers.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Nu există experiență suficientă în ceea ce privește supradozajul cu retigabină.

În studiile clinice a fost raportat supradozajul cu doze de retigabină care au depășit 2.500 mg/zi. În plus față de reacțiile adverse observate la doze terapeutice, simptomele supradozajului cu retigabină au inclus agitație, comportament agresiv și iritabilitate. Nu s-au raportat sechele.

Într-un studiu efectuat la voluntari, aritmia cardiacă (stopul cardiac/asistola sau tahicardia ventriculară) a apărut la doi subiecți în primele 3 ore după administrarea unei doze unice de 900 mg retigabină. Aritmiile au dispărut spontan și ambii voluntari s-au recuperat fără sechele.

Tratament

În cazul unui supradozaj, se recomandă ca pacientul să primească terapie suportivă adecvată conform necesităților clinice, inclusiv monitorizarea prin electrocardiografe (ECG). Managementul ulterior trebuie efectuat conform recomandărilor centrului național de toxicologie, acolo unde acesta există.

S-a demonstrat că hemodializa scade cu aproximativ 50% concentrațiile plasmatice ale retigabinei și ale metabolitului N-acetat (NAMR).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, cod ATC: N03 AX21.

Mecanism de acțiune

Canalele de potasiu fac parte dintre canalele ionice voltaj-dependente din celulele neuronale și sunt factori determinanți importanți ai activității neuronale. Studiile *in vitro* indică faptul că retigabina acționează în principal prin deschiderea canalelor neuronale de potasiu (KCNQ2 [Kv7.2] și KCNQ3 [Kv7.3]). Acest lucru stabilizează potențialul membranar de repaus și controlează excitabilitatea electrică de sub-prag din neuroni, prevenind astfel inițierea apariției potențialelor de acțiune epileptiforme. Mutațiile canalelor KCNQ stau la baza mai multor afecțiuni genetice la om, printre care și epilepsia (KCNQ2 și 3). Mecanismul de acțiune a retigabinei asupra canalelor de potasiu este bine documentat, cu toate acestea, celelalte mecanisme prin care retigabina poate exercita un efect antiepileptic nu au fost încă elucidate complet.

La o varietate de modele de epilepsie, retigabina a crescut pragul de inducție a convulsiilor produse de electroșoc maximal, pentilenetetrazol, picrotoxină și N-metil-D-aspartat (NMDA). De asemenea, retigabina a manifestat proprietăți inhibitorii pe multiple modele de excitabilitate, spre exemplu în starea de simulare completă și în unele cazuri în cursul instalării excitabilității neuronale. În plus, retigabina a fost eficientă în prevenția crizelor de tip status epilepticus la rozătoare cu leziuni epileptogene induse de cobalt și în inhibiția crizelor tonice ale mușchilor extensori la șoarecii susceptibili genetic. Cu toate acestea, relevanța acestor modele pentru epilepsia la om nu este cunoscută.

Efecte farmacodinamice

La șobolani, retigabina a crescut durata somnului indus de tiopental sodic de la aproximativ 4 min la 53 min, iar durata somnului indus de propofol de la aproximativ 8 min la 12 min. Nu s-a constatat niciun efect asupra duratei somnului indus de halotan sau metohexital sodic. Retigabina poate crește durata anesteziei induse de unele anestezice (de exemplu tiopental sodic).

Eficacitatea clinică a terapiei asociate cu retigabină în crizele convulsive cu debut parțial

Trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate care au înrolat în total 1239 pacienți adulți au fost efectuate pentru a evalua eficacitatea retigabinei ca terapie asociată în crizele convulsive cu debut parțial, cu sau fără generalizare secundară. Toți pacienții înrolați trebuiau să fi avut convulsii insuficient controlate cu 1 - 3 medicamente antiepileptice administrate concomitent și peste 75% din numărul total de pacienți luau ≥ 2 medicamente antiepileptice concomitent. În toate studiile, pacienții au avut o durată medie a epilepsiei de 22 de ani și o frecvență mediană a convulsiilor la momentul includerii între 8 și 12 la 28 zile. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra placebo sau retigabină în doză de 600, 900 sau 1.200 mg/zi (vezi Tabelul 1). Pe durata unei perioade inițiale de 8 săptămâni, pacienții trebuiau să aibă ≥ 4 crize convulsive cu debut parțial la 28 zile. Pacienții nu trebuiau să aibă un interval ≥ 21 zile fără crize convulsive. Durata fazei de întreținere a fost de 8 sau 12 săptămâni.

Criteriile principale finale de evaluare a eficacității au fost:

- modificarea procentuală a frecvenței totale la 28 de zile a crizelor convulsive cu debut parțial între momentul includerii și faza dublu-orb (faza de creștere treptată a dozei și perioada de întreținere cumulate) în toate cele trei studii
- rata de pacienți cu răspuns la tratament (definită ca procentul de pacienți cu reducere de $\geq 50\%$ a frecvenței totale la 28 zile a crizelor convulsive cu debut parțial) de la momentul inițial până în faza de întreținere (doar în studiile 301 și 302).

Retigabina a fost eficace ca terapie asociată la adulți cu crize convulsive cu debut parțial în trei studii clinice (Tabelul 1). Retigabina a fost semnificativ statistic superioară placebo în doză de 600 mg/zi (un studiu), 900 mg/zi (două studii) și 1.200 mg/zi (două studii).

Studiile clinice nu au fost concepute în vederea evaluării unor asocieri specifice de medicamente antiepileptice. Drept urmare, siguranța și eficacitatea retigabinei nu a fost demonstrată în mod clar în cazul asocierii acestora cu alte medicamente antiepileptice care au fost mai puțin frecvent folosite în studiile clinice ca tratament de fond, inclusiv levetiracetam.

Tabel 1. Rezumatul modificărilor procentuale ale frecvenței totale la 28 zile a crizelor convulsive cu debut parțial și ratele de pacienți cu răspuns la tratament

Studiul (n=număr pacienți în faza de tratament dublu-orb; n=număr pacienți în faza de întreținere)	Placebo	Retigabină		
		600 mg/zi	900 mg/ zi	1.200 mg/ zi
Studiul 205 (n=396; n=303)				
Modificarea (%) frecvenței totale a crizelor convulsive cu debut parțial (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Rata de pacienți cu răspuns la tratament (criteriu secundar)	26%	28%	41%	41%*
Studiul 301 (n=305; n=256)				
Modificarea (%) frecvenței totale a crizelor convulsive cu debut parțial (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Rata de pacienți cu răspuns la tratament	23%	~	~	56%*
Studiul 302 (n=538; n=471)				
Modificarea (%) frecvenței totale a crizelor convulsive cu debut parțial (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Rata de pacienți cu răspuns la tratament	19%	39%*	47%*	~

* Semnificativ statistic, $p \leq 0,05$

~ Doza nu a fost studiată

În fazele de extensie cu design deschis ale celor trei studii placebo-controlate, eficacitatea a persistat pe durata unei perioade de evaluare de minimum 12 luni (365 pacienți).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Trobalt la subgrupul de copii cu vârsta între 0 și sub 2 ani cu sindrom Lennox Gastaut (vezi punctul 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Trobalt la subgrupul de copii și adolescenți cu vârsta între 2 și sub 18 ani cu sindrom Lennox Gastaut, și la subgrupul de copii și adolescenți cu vârsta între 0 și sub 18 ani cu crize convulsive cu debut parțial (vezi punctul 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Atât după administrarea unei doze orale unice, cât și după doze multiple, retigabina este absorbită rapid, cu valori mediane ale t_{max} situate în general între 0,5 și 2 ore. Biodisponibilitatea absolută a retigabinei administrate oral, față de o doză intravenoasă, este de aproximativ 60%.

Administrarea retigabinei cu alimente bogate în grăsimi nu a modificat gradul total de absorbție a retigabinei, dar alimentele au redus variabilitatea inter-individuală a C_{max} (23%) comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar (41%) și au dus la o creștere a C_{max} (38%). În condiții clinice obișnuite, nu este de așteptat ca efectul alimentelor asupra C_{max} să aibă relevanță clinică. Așadar, Trobalt poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuire

Retigabina se leagă în proporție de aproximativ 80% de proteinele plasmatiche la concentrații între 0,1 și 2 $\mu\text{g/ml}$. Volumul de distribuție a retigabinei la starea de echilibru dinamic este de 2-3 l/kg după administrarea pe cale intravenoasă.

Metabolizare

Retigabina este metabolizată extensiv la om. O fracțiune substanțială din doza de retigabină este convertită la compași N-glucuronoconjugați inactivi. De asemenea, retigabina este metabolizată într-un metabolit N-acetat (MNAR), care ulterior este de asemenea glucuronoconjugat. MNAR are activitate anti-epileptică, dar este mai puțin potent decât retigabina în modelele animale de epilepsie.

Nu există dovezi care să indice metabolizarea oxidativă la nivel hepatic a retigabinei sau MNAR de către enzimele citocromului P450. Prin urmare, este puțin probabil ca administrarea concomitentă de inhibitori sau inductori ai enzimelor citocromului P450 să influențeze farmacocinetica retigabinei sau a MNAR.

Studiile *in vitro* care au folosit microzomi hepatici umani au arătat un potențial minim sau absent al retigabinei de a inhiba izoenzimele majore ale citocromului P450 (inclusiv CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4/5). În plus, retigabina și MNAR nu au avut efect inductor asupra CYP1A2 sau CYP3A4/5 din hepatocitele umane primare. Drept urmare, este puțin probabil ca retigabina să afecteze farmacocinetica substratelor izoenzimelor principale ale citocromului P450 prin mecanisme inhibitorii sau inductorii.

Eliminare

Retigabina este eliminată atât prin metabolizare hepatică cât și prin excreție renală. În total, aproximativ 84% din doză se regăsește în urină, inclusiv metabolitul N-acetilat (18%), metabolii N-glucuroconjugati ai substanței active inițiale și ai metabolitului N-acetilat (24%) sau substanța activă inițială (36%). Doar 14% din retigabină se excretă în materiile fecale. Retigabina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 6-10 ore. Clearance-ul total al retigabinei din plasmă după administrarea pe cale intravenoasă este în general 0,4-0,6 l/h și kg.

Linearitate

Farmacocinetica retigabinei este în esență lineară după administrarea de doze unice cuprinse între 25 și 600 mg la voluntari sănătoși și până la 1.200 mg pe zi la pacienții cu epilepsie, fără acumulare neprevăzută după administrare repetată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Într-un studiu cu doză unică, ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice) a retigabinei a fost mai mare cu aproximativ 30% la voluntarii cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei între 50 și 80 ml/min) și cu aproximativ 100% la voluntarii cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min), comparativ cu voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă se recomandă ajustarea dozei de Trobalt, dar la pacienții cu insuficiență renală ușoară nu se recomandă nicio ajustare a dozei de Trobalt (vezi pct. 4.2).

Într-un studiu cu doză unică efectuat la voluntari sănătoși și la pacienți cu boală renală în stadiu terminal, ASC a retigabinei a fost mai mare cu aproximativ 100% la pacienții cu boală renală în stadiu terminal față de voluntarii sănătoși.

În cel de-al doilea studiu cu doză unică efectuat la pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuau în mod obișnuit ședințe de hemodializă (n=8), inițierea dializei la aproximativ 4 ore după administrarea unei doze unice de retigabină (100 mg) a condus la o scădere medie de 52% a concentrațiilor plasmatice ale retigabinei de la începutul și până la sfârșitul ședinței de dializă. Scăderea procentuală a concentrațiilor plasmatice pe parcursul ședinței de dializă s-a încadrat între 34% și 60%, cu excepția unui pacient care a prezentat o scădere de 17%.

Insuficiența hepatică

Într-un studiu cu doză unică, nu au existat efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra ASC a retigabinei la voluntarii cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6). ASC a retigabinei a fost mai mare cu aproximativ 50% la voluntarii cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) și cu aproximativ 100% la voluntarii cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh >9) comparativ cu voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă se recomandă ajustarea dozei de Trobalt (vezi pct. 4.2).

Greutatea corporală

Într-o analiză farmacocinetică populațională, clearance-ul retigabinei a crescut o dată cu creșterea ariei suprafeței corporale. Totuși, această creștere nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic și întrucât doza de retigabină este stabilită treptat în funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale ale pacientului, nu sunt necesare ajustări ale dozei pe baza greutății corporale.

Vârstnici (în vârstă de 65 de ani și peste)

Într-un studiu cu doză unică, retigabina a fost eliminată mai lent la voluntarii vârstnici sănătoși (cu vârste între 66 și 82 de ani) față de voluntarii adulți tineri sănătoși, ceea ce a dus la o ASC mai mare (cu aproximativ 40-50%) și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung (cu 30%) (vezi pct. 4.2).

Sex

Rezultatele unui studiu cu doză unică au arătat că la voluntarii adulți tineri, $C_{\max}$ a retigabinei a fost cu aproximativ 65% mai mare la femei decât la bărbați, iar la voluntarii vârstnici (cu vârste între 66 și 82 de ani), $C_{\max}$ a retigabinei a fost cu aproximativ 75% mai mare la femei decât la bărbați. După normalizarea $C_{\max}$ în funcție de greutatea corporală, valorile au fost cu aproximativ 30% mai mari la femei decât la bărbați în cazul tinerilor, și cu 40% mai mari la femei decât la bărbați în cazul vârstnicilor. Totuși, nu au existat diferențe evidente legate de sex ale clearance-ului normalizat în funcție de greutatea corporală și întrucât doza de retigabină este stabilită treptat în funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale ale pacientului, nu sunt necesare ajustări ale dozei pe baza sexului.

Rasa

O analiză post-hoc a mai multor studii realizate la voluntari sănătoși a demonstrat o reducere cu 20% a clearance-ului retigabinei la voluntarii sănătoși de rasă neagră față de voluntarii sănătoși caucazieni. Totuși, acest efect nu este considerat semnificativ din punct de vedere clinic, prin urmare nu se recomandă nicio ajustare a dozei de Trobalt.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica retigabinei la copii cu vârsta mai mică de 12 ani nu a fost investigată.

Un studiu de farmacocinetică, siguranță și tolerabilitate, deschis, multidoză, la cinci pacienți cu vârste cuprinse între 12 ani și mai puțin de 18 ani cu crize convulsive cu debut parțial a determinat concordanța farmacocineticii retigabinei la adolescenți cu farmacocinetica retigabinei la adulți. Cu toate acestea, eficacitatea și siguranța retigabinei nu au fost determinate la adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate cu doze repetate, dozele maxime au fost limitate de către efectele farmacologice exagerate ale retigabinei (incluzând ataxie, hipokinezie și tremor). La valorile de expunere fără efecte observate, valoarea de expunere a animalelor din aceste studii a fost în general inferioară față de expunerea la om, la dozele clinice recomandate.

În studiile efectuate la câini s-a observat distensia vezicii biliare, dar nu au existat semne de colestază sau alte semne de disfuncție a vezicii biliare, iar volumul bilei secretate a fost nemodificat. Distensia vezicii biliare la câini a dus la compresia ficatului. Din punct de vedere clinic nu s-au observat semne de disfuncție a vezicii biliare.

Datele non-clinice infirmă prezența vreunui risc special pentru om, pe baza studiilor potențialului de genotoxicitate sau carcinogenitate.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere

Retigabina nu a avut niciun efect asupra fertilității sau capacității generale de reproducere.

La șobolani, retigabina și/sau metaboliții acesteia au traversat bariera feto-placentară ducând la atingerea unor concentrații tisulare similare la femele și feteți.

Nu au existat dovezi de teratogenitate după administrarea de retigabină la femele gestante în perioada organogenezei. Într-un studiu privind dezvoltarea peri- și post-natală la șobolani, retigabina a fost asociată cu mortalitate perinatală crescută după administrarea în timpul gestației. În plus s-a observat retard al dezvoltării reacției de răspuns la zgomot neașteptat. Aceste observații au fost evidente la valori ale expunerii mai mici decât cele obținute cu doze clinice recomandate și au fost însoțite de efecte toxice la mamă (inclusiv ataxie, hipokinezie, tremor și creștere redusă în greutate). Efectele toxice la mamă au interferat cu administrarea unor doze mai mari la femele și astfel cu identificarea marjelor de siguranță corelate cu tratamentul la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Croscarmeloză sodică
Hipromeloză
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină.

Film

Comprimate de 200 mg:
Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553b)
Oxid galben de fer (E172).
Lecitină (SOIA)
Gumă xantan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimate 200 mg:
Blistere opace din PVC-PVDC-aluminiu. Ambalaje care conțin 84 comprimate filmate; ambalaje multiple care conțin 168 (2 x 84) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 Martie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 ianuarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trobalt 300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține retigabină 300 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimate filmate alungite, de culoare verde, cu dimensiunea de 7,1 mm x 16 mm, marcate cu „RTG-300” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Trobalt este indicat ca terapie asociată în tratamentul crizelor convulsive rezistente la tratament cu debut parțial cu sau fără generalizare secundară la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste cu epilepsie, în cazul cărora alte combinații medicamentoase recomandate s-au dovedit inadecvate sau nu au fost tolerate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de Trobalt trebuie stabilită treptat în funcție de răspunsul individual al pacientului, în vederea optimizării echilibrului dintre eficacitate și tolerabilitate.

Doza inițială maximă totală zilnică este de 300 mg (100 mg de trei ori pe zi). Ulterior, doza zilnică totală se crește săptămânal cu maximum 150 mg, în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului. Este de așteptat ca doza de întreținere efecace să se situeze între 600 mg/zi și 1.200 mg/zi.

Doza maximă totală de întreținere este de 1.200 mg/zi. Siguranța și eficacitatea dozelor care depășesc 1.200 mg/zi nu au fost stabilite.

Dacă pacienții omit una sau mai multe doze, se recomandă să ia o doză unică imediat ce își amintesc acest lucru.

După administrarea unei doze omise, următoarea doză trebuie administrată la distanță de cel puțin 3 ore și ulterior se va relua schema obișnuită de administrare.

La întreruperea tratamentului cu Trobalt, doza trebuie redusă progresiv pe parcursul unei perioade de cel puțin 3 săptămâni (vezi pct. 4.4).

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Există date limitate privind siguranța și eficacitatea retigabinei la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Se recomandă scăderea dozei inițiale și de întreținere de Trobalt la pacienții vârstnici. Doza inițială zilnică totală este de 150 mg/zi și în perioada de stabilire treptată a dozei doza zilnică totală trebuie crescută săptămânal cu maximum 150 mg, în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului. Nu se recomandă administrarea de doze mai mari de 900 mg/zi (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Retigabina și metaboliții acesteia sunt eliminați în principal prin excreție renală.

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei între 50 și 80 ml/min; vezi pct. 5.2).

Se recomandă o reducere cu 50% a dozei inițiale și a celei de întreținere de Trobalt la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min; vezi pct. 5.2). Doza inițială zilnică totală este de 150 mg și se recomandă ca, în perioada de stabilire treptată a dozei, doza zilnică totală să fie crescută săptămânal cu 50 mg, până la obținerea unei doze maxime totale de 600 mg/zi.

La pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de hemodializă, cele trei doze zilnice vor fi administrate ca de obicei în ziua de dializă. În plus, este recomandată administrarea unei singure doze suplimentare imediat după ședința de hemodializă. Dacă la sfârșitul ședinței de dializă apar convulsii atunci se va lua în considerare administrarea unei doze adiționale suplimentare la începutul ședințelor de dializă ulterioare.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară reducerea dozei în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5 - 6; vezi pct. 5.2).

Se recomandă o reducere cu 50% a dozei inițiale și a celei de întreținere de Trobalt la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scor Child-Pugh ≥ 7 ; vezi pct. 5.2). Doza inițială zilnică totală este de 150 mg și se recomandă ca, în perioada de stabilire treptată a dozei, doza zilnică totală să fie crescută săptămânal cu 50 mg, până la obținerea unei doze maxime totale de 600 mg/zi.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea retigabinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite (vezi pct. 5.2). În cadrul secțiunii 5.2 sunt descrise datele de farmacocinetică disponibile în acest moment, însă nu se poate face o recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Trobalt se administrează oral. Comprimatele se administrează divizat în trei prize în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sfărâmate sau rupte.

Trobalt poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Afecțiuni oculare

Modificări de pigmentație (decolorare) a țesuturilor oculare, inclusiv a retinei, au fost raportate în studii clinice de lungă durată cu retigabină, câteodată, dar nu întotdeauna, în combinație cu modificări de pigmentație a pielii, buzelor sau unghiilor (vezi paragraful de mai jos și punctul 4.8). Pentru anumiți pacienți a fost raportată o reversibilitate a pigmentării retiniene după întreruperea tratamentului cu retigabină. Prognosticul pe termen lung al acestor constatări este pentru moment necunoscut, dar unele rapoarte au fost asociate cu diminuarea acuității vizuale.

În plus, a fost identificată o formă distinctă de anomalie maculară cu caracteristici de maculopatie viteliformă (vezi pct.4.8), diagnosticată în majoritatea cazurilor prin intermediul tomografiei de coerență optică (OCT). Rata de evoluție a maculopatiei viteliforme și impactul său asupra funcției retiniene și maculare este neclar. Anomalii vizuale (scăderea câmpului vizual, pierderea sensibilității centrale și scăderea acuității vizuale) au fost raportate.

Toți pacienții trebuie să efectueze o examinare oftalmologică completă la momentul inițierii tratamentului și la cel puțin fiecare 6 luni, care trebuie să includă testarea acuității vizuale, examinarea sub lampă cu fantă, examenul fundului de ochi și tomografia maculară (OCT). Dacă sunt detectate schimbări ale pigmentării retinei, maculopatie viteliformă sau modificări de vedere, tratamentul cu Trobalt trebuie continuat doar după reevaluarea atentă a raportului beneficiu/risc. Dacă tratamentul este continuat, pacientul trebuie monitorizat mai îndeaproape.

Afecțiuni ale pielii

Modificări de pigmentație (decolorare) a pielii, buzelor sau unghiilor au fost raportate în studii clinice de lungă durată cu retigabină, câteodată, dar nu întotdeauna, în combinație cu modificări de pigmentație a țesuturilor oculare (vezi paragraful de mai sus și punctul 4.8). În cazul pacienților care manifestă aceste modificări, tratamentul cu Trobalt trebuie continuat doar după re-evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc.

Retenție urinară

Retenția urinară, disuria și dificultățile în inițierea jetului urinar au fost raportate în studii clinice controlate cu retigabină, în general în primele 8 săptămâni de tratament (vezi pct. 4.8). Trobalt trebuie folosit cu precauție la pacienți cu risc de retenție urinară și se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la riscul de apariție a acestor reacții posibile.

Intervalul QT

Un studiu privind viteza de conducere intracardiacă efectuat la subiecți sănătoși a demonstrat că retigabina crescută treptat până la doze de 1.200 mg/zi a determinat o prelungire a intervalului QT. La trei ore de la administrare a fost observată o creștere medie a intervalului QT corectat individual (QTcI) de până la 6,7 ms (limită superioară de 95% ÎÎ unilateral 12,6 ms). Se recomandă precauție atunci când se prescrie Trobalt concomitent cu medicamente despre care se știe că pot prelungi intervalul QT și la pacienți cu istoric cunoscut de prelungire a intervalului QT, insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie ventriculară, hipokaliemie sau hipomagneziemie și atunci când se inițiază tratamentul la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste.

La acești pacienți se recomandă efectuarea unei electrocardiografe (ECG) înainte de inițierea tratamentului cu Trobalt și la cei cu valori inițiale ale intervalului QT corectat >440ms, se va efectua ECG în momentul atingerii dozei de întreținere.

Tulburări psihice

În studiile clinice controlate cu retigabină au fost raportate stare confuzională, tulburări psihotice și halucinații (vezi pct. 4.8). Aceste reacții au apărut în general în primele 8 săptămâni de tratament și au determinat frecvent întreruperea terapiei la pacienții respectivi. Se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la riscul de apariție a acestor reacții posibile.

Riscul suicidar

Ideația și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienți tratați cu medicamente anti-epileptice pentru o serie de indicații. O meta-analiză a studiilor randomizate, placebo-controlate cu medicamente anti-epileptice a demonstrat de asemenea un risc ușor crescut de apariție a ideației și comportamentului suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut, iar datele existente nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru retigabină.

De aceea, pacienții trebuie monitorizați pentru semnele ideației și comportamentelor suicidare și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienții (și aparținătorii acestora) trebuie avertizați să solicite sfatul medicului în cazul apariției semnelor ideației și comportamentelor suicidare.

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Pacienții vârstnici pot avea risc crescut de evenimente la nivelul sistemului nervos central, de retenție urinară și fibrilație atrială. Trobalt trebuie folosit cu precauție la acest grup de vârstă și se recomandă o doză inițială și de întreținere redusă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Crize convulsive de rebound

Terapia cu Trobalt trebuie întreruptă progresiv pentru a reduce riscul de apariție a crizelor convulsive de rebound. Se recomandă ca doza de Trobalt să fie redusă pe durata a cel puțin 3 săptămâni, cu excepția cazului în care aspectele legate de siguranță impun oprirea bruscă a terapiei (vezi punctul 4.2).

Analize de laborator

S-a demonstrat că retigabina interferează cu rezultatele analizelor clinice de laborator ale bilirubinei serice și urinare, ceea ce poate duce la obținerea unor valori fals crescute.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Alte medicamente anti-epileptice

Datele *in vitro* au indicat un potențial redus de interacțiune cu alte medicamente anti-epileptice (vezi pct. 5.2). De aceea, potențialul de interacțiune cu alte medicamente a fost evaluat pe baza unei analize cumulate a studiilor clinice și deși nu este considerată la fel de robustă ca și studiile clinice individuale privind interacțiunile, rezultatele susțin datele obținute *in vitro*.

Pe baza acestor date cumulate, retigabina nu a determinat efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra concentrațiilor plasmatice minime ale următoarelor medicamente anti-epileptice:

- carbamazepină, clobazam, clonazepam, gabapentină, lamotrigină, levetiracetam, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină, pregabalină, topiramat, valproat, zonisamidă.

În plus, pe baza datelor cumulate, nu au existat efecte semnificative din punct de vedere clinic ale următoarelor medicamente anti-epileptice asupra farmacocineticii retigabinei:

- lamotrigină, levetiracetam, oxcarbazepină, topiramat, valproat.

Această analiză a demonstrat de asemenea absența efectelor semnificative din punct de vedere clinic ale inductorilor (fenitoină, carbamazepină și fenobarbital) asupra clearance-ului retigabinei.

Cu toate acestea, datele referitoare la starea de echilibru obținute de la un număr mic de pacienți din studii de fază II restrânse au indicat faptul că:

- fenitoina poate reduce expunerea sistemică la retigabină cu 35%
- carbamazepina poate reduce expunerea sistemică la retigabină cu 33%.

Interacțiunea cu digoxină

Date dintr-un studiu *in vitro* au demonstrat că metabolitul N-acetil al retigabinei (MNAR) a inhibat transportul mediat de glicoproteina P al digoxinei într-un mod dependent de concentrație.

Pe baza unui studiu efectuat la voluntari sănătoși, dozele terapeutice de retigabină (600-1200 mg/zi) au condus la o creștere mică (8-18%) a ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice) a digoxinei în urma administrării unei doze unice orale de digoxină. Creșterea nu a părut a fi corelată cu doza de retigabină și nu este considerată relevantă clinic. Nu a fost înregistrată nicio schimbare semnificativă în C_{max} a digoxinei. Nu este necesară o ajustare a dozelor de digoxină.

Interacțiunea cu anestezice

Trobalt poate crește durata anesteziei induse de unele anestezice (de exemplu tiopental sodic, vezi pct. 5.1).

Interacțiunea cu alcool etilic

Administrarea concomitentă de etanol (1,0 g/kg) cu retigabină (200 mg) a determinat un grad mai mare de încetare a vederii la voluntari sănătoși. Se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la efectele posibile asupra vederii pe care le poate avea administrarea Trobalt concomitent cu consumul de alcool etilic.

Contraceptive orale

În cazul administrării de doze de retigabină de până la 750 mg/zi nu s-a înregistrat niciun efect semnificativ clinic al retigabinei asupra farmacocineticii estrogenului (etinil estradiol) sau progesteronului (noretindron), componente ale medicamentelor contraceptive orale. În plus, nu s-a înregistrat niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii retigabinei în cazul administrării acestora concomitent cu medicamentele contraceptive orale cu combinații în concentrații scăzute ale substanțelor active.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul corelat cu administrarea medicamentelor anti-epileptice în general

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să fie sfătuite de un specialist. Necesitatea tratamentului cu medicamente antiepileptice trebuie analizată atunci când o femeie intenționează să rămână gravidă. La femeile tratate pentru epilepsie, întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente antiepileptice trebuie evitată deoarece acest lucru poate duce la reapariția crizelor convulsive care ar putea avea consecințe grave pentru femeie și pentru făt.

Riscul de malformații congenitale este crescut de 2-3 ori la copil în cazul în care mama urmează terapie cu medicamente antiepileptice comparativ cu incidența estimată în populația generală, de aproximativ 3%. Malformațiile raportate cel mai frecvent sunt labioschizis, malformații cardiovasculare și defecte de tub neural. Terapia cu mai multe medicamente antiepileptice este asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale decât monoterapia și de aceea, de câte ori este posibil, trebuie utilizată monoterapia.

Riscul corelat cu administrarea Trobalt

Datele provenite din utilizarea retigabinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere deoarece concentrațiile plasmatice atinse în aceste studii au fost mai mici decât cele obținute la om cu dozele recomandate (vezi pct. 5.3). Într-un studiu asupra dezvoltării la puii femelelor de șobolan tratate cu retigabină în timpul gestației, a existat o întârziere a dezvoltării reacției de răspuns la zgomot neașteptat (vezi pct. 5.3). Semnificația clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Trobalt nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă retigabina se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția retigabinei și/sau a metaboliților acesteia în lapte. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a continua tratamentul cu Trobalt având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Trobalt pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte induse de tratamentul cu retigabină asupra fertilității. Însă concentrațiile plasmatice obținute în aceste studii au fost mai mici decât cele obținute la om cu dozele recomandate (vezi pct. 5.3).

Efectul retigabinei asupra fertilității la om nu a fost stabilit.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Reacții adverse cum ar fi amețelile, somnolența, diplopia și vederea încețoșată au fost raportate în studiile clinice controlate, mai ales în perioada de stabilire treptată a dozei (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la riscul apariției acestor reacții adverse în momentul inițierii tratamentului și după fiecare etapă de creștere a dozei și să fie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje până nu își dau seama de modul în care îi afectează terapia cu Trobalt.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În datele referitoare la siguranță cumulate din trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, reacțiile adverse au fost în general ușoare până la moderate ca intensitate, și au fost cel mai frecvent raportate în primele 8 săptămâni de tratament. S-a constatat că există o relație dependentă de doză pentru amețeli, somnolență, stare confuzională, afazie, anomalii de coordonare, tremor, tulburări de echilibru, afectarea memoriei, tulburări de mers, vedere încețoșată și constipație.

Reacțiile adverse cel mai frecvent incriminate de întreruperea tratamentului au fost amețelile, somnolența, fatigabilitatea și starea confuzională.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarea convenție a fost folosită pentru clasificarea reacțiilor adverse:

Foarte frecvente:	$\geq 1/10$
Frecvente:	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente:	$\geq 1/1.000$ și $< 1/100$
Rare:	$\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$

Foarte rare: <1/10.000.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		Creștere în greutate Creșterea apetitului	
Tulburări psihice		Stare confuzională Tulburări psihotice Halucinații Dezorientare Anxietate	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli Somnolență	Amnezie Afazie Anomalii de coordonare Vertij Parestezii Tremor Tulburări de echilibru Afectarea memoriei Disfazie Dizartrie Tulburări de atenție Tulburări de mers Mioclonii	Hipoknezie
Tulburări oculare	Modificări de pigmentație (decolorare) a țesuturilor oculare, inclusiv a retinei, au fost observate după câțiva ani de tratament. Unele dintre aceste rapoarte au fost asociate cu diminuarea acuității vizuale.	Diplopie Vedere încețoșată Maculopatie viteliformă dobândită	
Tulburări gastro-intestinale		Greață Constipație Dispepsie Xerostomie	Disfagie
Tulburări hepatobiliare		Creșterea valorilor testelor funcției hepatice	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului	A fost observată decolorarea albastră-		Erupție cutanată Hiperhidroză

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
subcutanat	gri a unghiilor, buzelor și/sau pielii, în general la doze mai mari și după câțiva ani de tratament.		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie Dificultate de inițiere a jetului urinar Hematurie Cromaturie	Retenție urinară Nefrolitiază
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Astenie Stare generală de rău Edem periferic	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse corelate cu disfuncția micțională, inclusiv retenție urinară, au fost raportate la 5% dintre pacienții tratați cu retigabină din setul de date cumulate privind siguranța (vezi pct. 4.4). Majoritatea evenimentelor au apărut în primele 8 săptămâni de tratament și nu a existat o relație doză-dependentă evidentă.

La pacienții tratați cu retigabină din setul de date cumulate au fost raportate stare confuzională la 9% dintre pacienți, halucinații la 2% dintre pacienți și tulburări psihotice la 1% dintre pacienți (vezi pct. 4.4). Majoritatea reacțiilor adverse au apărut în primele 8 săptămâni de tratament și doar pentru starea confuzională a existat o relație dependentă de doză.

Reacțiile adverse raportate de pacienți în cadrul studiilor clinice au indicat o rată a decolorării unghiilor, buzelor, pielii și/sau mucoaselor de 3,6% per pacient per an de expunere. Incidențele cumulative ale unui reacții adverse la 1 an, 2 ani, 3 ani, 4 ani și 5 ani de expunere sunt de aproximativ 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% și respectiv 16,7%.

Aproximativ 30-40% dintre pacienții din cadrul studiilor clinice aflați sub tratament cu retigabină, cărora li s-a efectuat o examinare a pielii și sau/oftalmologică, au prezentat decolorări ale unghiilor, buzelor, pielii și/sau mucoaselor sau pigmentare oculară non-retiniană și aproximativ 15-30% dintre pacienții din cadrul studiilor clinice aflați sub tratament cu retigabină, cărora li s-a efectuat o examinare oftalmologică, au prezentat pigmentare oculară retiniană. În plus, au fost identificate cazuri de miopatie viteliformă dobândită, în cadrul studiilor clinice și sub formă de raportări spontane.

Datele obținute de la pacienții vârstnici arată faptul că aceștia sunt mai predispuși la anumite reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, inclusiv somnolență, amnezie, coordonare anormală, vertij, tremor, tulburări de echilibru, afectarea memoriei și tulburări de mers.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Nu există experiență suficientă în ceea ce privește supradozajul cu retigabină.

În studiile clinice a fost raportat supradozajul cu doze de retigabină care au depășit 2.500 mg/zi. În plus față de reacțiile adverse observate la doze terapeutice, simptomele supradozajului cu retigabină au inclus agitație, comportament agresiv și iritabilitate. Nu s-au raportat sechele.

Într-un studiu efectuat la voluntari, aritmia cardiacă (stopul cardiac/asistola sau tahicardia ventriculară) a apărut la doi subiecți în primele 3 ore după administrarea unei doze unice de 900 mg retigabină. Aritmiile au dispărut spontan și ambii voluntari s-au recuperat fără sechele.

Tratament

În cazul unui supradozaj, se recomandă ca pacientul să primească terapie suportivă adecvată conform necesităților clinice, inclusiv monitorizarea prin electrocardiografe (ECG). Managementul ulterior trebuie efectuat conform recomandărilor centrului național de toxicologie, acolo unde acesta există.

S-a demonstrat că hemodializa scade cu aproximativ 50% concentrațiile plasmatice ale retigabinei și ale metabolitului N-acetat (NAMR).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, cod ATC: N03 AX21.

Mecanism de acțiune

Canalele de potasiu fac parte dintre canalele ionice voltaj-dependente din celulele neuronale și sunt factori determinanți importanți ai activității neuronale. Studiile *in vitro* indică faptul că retigabina acționează în principal prin deschiderea canalelor neuronale de potasiu (KCNQ2 [Kv7.2] și KCNQ3 [Kv7.3]). Acest lucru stabilizează potențialul membranar de repaus și controlează excitabilitatea electrică de sub-prag din neuroni, prevenind astfel inițierea apariției potențialelor de acțiune epileptiforme. Mutațiile canalelor KCNQ stau la baza mai multor afecțiuni genetice la om, printre care și epilepsia (KCNQ2 și 3). Mecanismul de acțiune a retigabinei asupra canalelor de potasiu este bine documentat, cu toate acestea, celelalte mecanisme prin care retigabina poate exercita un efect antiepileptic nu au fost încă elucidate complet.

La o varietate de modele de epilepsie, retigabina a crescut pragul de inducție a convulsiilor produse de electroșoc maximal, pentilenetetrazol, picrotoxină și N-metil-D-aspartat (NMDA). De asemenea, retigabina a manifestat proprietăți inhibitorii pe multiple modele de excitabilitate, spre exemplu în starea de simulare completă și în unele cazuri în cursul instalării excitabilității neuronale. În plus, retigabina a fost eficientă în prevenția crizelor de tip status epilepticus la rozătoare cu leziuni epileptogene induse de cobalt și în inhibiția crizelor tonice ale mușchilor extensori la șoarecii susceptibili genetic. Cu toate acestea, relevanța acestor modele pentru epilepsia la om nu este cunoscută.

Efecte farmacodinamice

La șobolani, retigabina a crescut durata somnului indus de tiopental sodic de la aproximativ 4 min la 53 min, iar durata somnului indus de propofol de la aproximativ 8 min la 12 min. Nu s-a constatat niciun efect asupra duratei somnului indus de halotan sau metohexital sodic. Retigabina poate crește durata anesteziei induse de unele anestezice (de exemplu tiopental sodic).

Eficacitatea clinică a terapiei asociate cu retigabină în crizele convulsive cu debut parțial

Trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate care au înrolat în total 1239 pacienți adulți au fost efectuate pentru a evalua eficacitatea retigabinei ca terapie asociată în crizele convulsive cu debut parțial, cu sau fără generalizare secundară. Toți pacienții înrolați trebuiau să fi avut convulsii insuficient controlate cu 1 - 3 medicamente antiepileptice administrate concomitent și peste 75% din numărul total de pacienți luau ≥ 2 medicamente antiepileptice concomitent. În toate studiile, pacienții au avut o durată medie a epilepsiei de 22 de ani și o frecvență mediană a convulsiilor la momentul includerii între 8 și 12 la 28 zile. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra placebo sau retigabină în doză de 600, 900 sau 1.200 mg/zi (vezi Tabelul 1). Pe durata unei perioade inițiale de 8 săptămâni, pacienții trebuiau să aibă ≥ 4 crize convulsive cu debut parțial la 28 zile. Pacienții nu trebuiau să aibă un interval ≥ 21 zile fără crize convulsive. Durata fazei de întreținere a fost de 8 sau 12 săptămâni.

Criteriile principale finale de evaluare a eficacității au fost:

- modificarea procentuală a frecvenței totale la 28 de zile a crizelor convulsive cu debut parțial între momentul includerii și faza dublu-orb (faza de creștere treptată a dozei și perioada de întreținere cumulate) în toate cele trei studii
- rata de pacienți cu răspuns la tratament (definită ca procentul de pacienți cu reducere de $\geq 50\%$ a frecvenței totale la 28 zile a crizelor convulsive cu debut parțial) de la momentul inițial până în faza de întreținere (doar în studiile 301 și 302).

Retigabina a fost eficace ca terapie asociată la adulți cu crize convulsive cu debut parțial în trei studii clinice (Tabelul 1). Retigabina a fost semnificativ statistic superioară placebo în doză de 600 mg/zi (un studiu), 900 mg/zi (două studii) și 1.200 mg/zi (două studii).

Studiile clinice nu au fost concepute în vederea evaluării unor asocieri specifice de medicamente antiepileptice. Drept urmare, siguranța și eficacitatea retigabinei nu a fost demonstrată în mod clar în cazul asocierii acestora cu alte medicamente antiepileptice care au fost mai puțin frecvent folosite în studiile clinice ca tratament de fond, inclusiv levetiracetam.

Tabel 1. Rezumatul modificărilor procentuale ale frecvenței totale la 28 zile a crizelor convulsive cu debut parțial și ratele de pacienți cu răspuns la tratament

Studiul (n=număr pacienți în faza de tratament dublu-orb; n=număr pacienți în faza de întreținere)	Placebo	Retigabină		
		600 mg/zi	900 mg/ zi	1.200 mg/ zi
Studiul 205 (n=396; n=303)				
Modificarea (%) frecvenței totale a crizelor convulsive cu debut parțial (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Rata de pacienți cu răspuns la tratament (criteriu secundar)	26%	28%	41%	41%*
Studiul 301 (n=305; n=256)				
Modificarea (%) frecvenței totale a crizelor convulsive cu debut parțial (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Rata de pacienți cu răspuns la tratament	23%	~	~	56%*
Studiul 302 (n=538; n=471)				
Modificarea (%) frecvenței totale a crizelor convulsive cu debut parțial (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Rata de pacienți cu răspuns la tratament	19%	39%*	47%*	~

* Semnificativ statistic, $p \leq 0,05$

~ Doza nu a fost studiată

În fazele de extensie cu design deschis ale celor trei studii placebo-controlate, eficacitatea a persistat pe durata unei perioade de evaluare de minimum 12 luni (365 pacienți).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Trobalt la subgrupul de copii cu vârsta între 0 și sub 2 ani cu sindrom Lennox Gastaut (vezi punctul 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Trobalt la subgrupul de copii și adolescenți cu vârsta între 2 și sub 18 ani cu sindrom Lennox Gastaut, și la subgrupul de copii și adolescenți cu vârsta între 0 și sub 18 ani cu crize convulsive cu debut parțial (vezi punctul 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Atât după administrarea unei doze orale unice, cât și după doze multiple, retigabina este absorbită rapid, cu valori mediane ale t_{max} situate în general între 0,5 și 2 ore. Biodisponibilitatea absolută a retigabinei administrate oral, față de o doză intravenoasă, este de aproximativ 60%.

Administrarea retigabinei cu alimente bogate în grăsimi nu a modificat gradul total de absorbție a retigabinei, dar alimentele au redus variabilitatea inter-individuală a C_{max} (23%) comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar (41%) și au dus la o creștere a C_{max} (38%). În condiții clinice obișnuite, nu este de așteptat ca efectul alimentelor asupra C_{max} să aibă relevanță clinică. Așadar, Trobalt poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuire

Retigabina se leagă în proporție de aproximativ 80% de proteinele plasmatică la concentrații între 0,1 și 2 $\mu\text{g/ml}$. Volumul de distribuție a retigabinei la starea de echilibru dinamic este de 2-3 l/kg după administrarea pe cale intravenoasă.

Metabolizare

Retigabina este metabolizată extensiv la om. O fracțiune substanțială din doza de retigabină este convertită la compași N-glucuronoconjugați inactivi. De asemenea, retigabina este metabolizată într-un metabolit N-acetat (MNAR), care ulterior este de asemenea glucuronoconjugat. MNAR are activitate anti-epileptică, dar este mai puțin potent decât retigabina în modelele animale de epilepsie.

Nu există dovezi care să indice metabolizarea oxidativă la nivel hepatic a retigabinei sau MNAR de către enzimele citocromului P450. Prin urmare, este puțin probabil ca administrarea concomitentă de inhibitori sau inductori ai enzimelor citocromului P450 să influențeze farmacocinetica retigabinei sau a MNAR.

Studiile *in vitro* care au folosit microzomi hepatici umani au arătat un potențial minim sau absent al retigabinei de a inhiba izoenzimele majore ale citocromului P450 (inclusiv CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4/5). În plus, retigabina și MNAR nu au avut efect inductor asupra CYP1A2 sau CYP3A4/5 din hepatocitele umane primare. Drept urmare, este puțin probabil ca retigabina să afecteze farmacocinetica substratelor izoenzimelor principale ale citocromului P450 prin mecanisme inhibitorii sau inductorii.

Eliminare

Retigabina este eliminată atât prin metabolizare hepatică cât și prin excreție renală. În total, aproximativ 84% din doză se regăsește în urină, inclusiv metabolitul N-acetilat (18%), metabolii N-glucuroconjugati ai substanței active inițiale și ai metabolitului N-acetilat (24%) sau substanța activă inițială (36%). Doar 14% din retigabină se excretă în materiile fecale. Retigabina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 6-10 ore. Clearance-ul total al retigabinei din plasmă după administrarea pe cale intravenoasă este în general 0,4-0,6 l/h și kg.

Linearitate

Farmacocinetica retigabinei este în esență lineară după administrarea de doze unice cuprinse între 25 și 600 mg la voluntari sănătoși și până la 1.200 mg pe zi la pacienții cu epilepsie, fără acumulare neprevăzută după administrare repetată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Într-un studiu cu doză unică, ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice) a retigabinei a fost mai mare cu aproximativ 30% la voluntarii cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei între 50 și 80 ml/min) și cu aproximativ 100% la voluntarii cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min), comparativ cu voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă se recomandă ajustarea dozei de Trobalt, dar la pacienții cu insuficiență renală ușoară nu se recomandă nicio ajustare a dozei de Trobalt (vezi pct. 4.2).

Într-un studiu cu doză unică efectuat la voluntari sănătoși și la pacienți cu boală renală în stadiu terminal, ASC a retigabinei a fost mai mare cu aproximativ 100% la pacienții cu boală renală în stadiu terminal față de voluntarii sănătoși.

În cel de-al doilea studiu cu doză unică efectuat la pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuau în mod obișnuit ședințe de hemodializă (n=8), inițierea dializei la aproximativ 4 ore după administrarea unei doze unice de retigabină (100 mg) a condus la o scădere medie de 52% a concentrațiilor plasmatice ale retigabinei de la începutul și până la sfârșitul ședinței de dializă. Scăderea procentuală a concentrațiilor plasmatice pe parcursul ședinței de dializă s-a încadrat între 34% și 60%, cu excepția unui pacient care a prezentat o scădere de 17%.

Insuficiența hepatică

Într-un studiu cu doză unică, nu au existat efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra ASC a retigabinei la voluntarii cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6). ASC a retigabinei a fost mai mare cu aproximativ 50% la voluntarii cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) și cu aproximativ 100% la voluntarii cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh >9) comparativ cu voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă se recomandă ajustarea dozei de Trobalt (vezi pct. 4.2).

Greutatea corporală

Într-o analiză farmacocinetică populațională, clearance-ul retigabinei a crescut o dată cu creșterea ariei suprafeței corporale. Totuși, această creștere nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic și întrucât doza de retigabină este stabilită treptat în funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale ale pacientului, nu sunt necesare ajustări ale dozei pe baza greutății corporale.

Vârstnici (în vârstă de 65 de ani și peste)

Într-un studiu cu doză unică, retigabina a fost eliminată mai lent la voluntarii vârstnici sănătoși (cu vârste între 66 și 82 de ani) față de voluntarii adulți tineri sănătoși, ceea ce a dus la o ASC mai mare (cu aproximativ 40-50%) și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung (cu 30%) (vezi pct. 4.2).

Sex

Rezultatele unui studiu cu doză unică au arătat că la voluntarii adulți tineri, C_{max} a retigabinei a fost cu aproximativ 65% mai mare la femei decât la bărbați, iar la voluntarii vârstnici (cu vârste între 66 și 82 de ani), C_{max} a retigabinei a fost cu aproximativ 75% mai mare la femei decât la bărbați. După normalizarea C_{max} în funcție de greutatea corporală, valorile au fost cu aproximativ 30% mai mari la femei decât la bărbați în cazul tinerilor, și cu 40% mai mari la femei decât la bărbați în cazul vârstnicilor. Totuși, nu au existat diferențe evidente legate de sex ale clearance-ului normalizat în funcție de greutatea corporală și întrucât doza de retigabină este stabilită treptat în funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale ale pacientului, nu sunt necesare ajustări ale dozei pe baza sexului.

Rasa

O analiză post-hoc a mai multor studii realizate la voluntari sănătoși a demonstrat o reducere cu 20% a clearance-ului retigabinei la voluntarii sănătoși de rasă neagră față de voluntarii sănătoși caucazieni. Totuși, acest efect nu este considerat semnificativ din punct de vedere clinic, prin urmare nu se recomandă nicio ajustare a dozei de Trobalt.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica retigabinei la copii cu vârsta mai mică de 12 ani nu a fost investigată.

Un studiu de farmacocinetică, siguranță și tolerabilitate, deschis, multidoză, la cinci pacienți cu vârste cuprinse între 12 ani și mai puțin de 18 ani cu crize convulsive cu debut parțial a determinat concordanța farmacocineticii retigabinei la adolescenți cu farmacocinetica retigabinei la adulți. Cu toate acestea, eficacitatea și siguranța retigabinei nu au fost determinate la adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate cu doze repetate, dozele maxime au fost limitate de către efectele farmacologice exagerate ale retigabinei (incluzând ataxie, hipokinezie și tremor). La valorile de expunere fără efecte observate, valoarea de expunere a animalelor din aceste studii a fost în general inferioară față de expunerea la om, la dozele clinice recomandate.

În studiile efectuate la câini s-a observat distensia vezicii biliare, dar nu au existat semne de colestază sau alte semne de disfuncție a vezicii biliare, iar volumul bilei secretate a fost nemodificat. Distensia vezicii biliare la câini a dus la compresia ficatului. Din punct de vedere clinic nu s-au observat semne de disfuncție a vezicii biliare.

Datele non-clinice infirmă prezența vreunui risc special pentru om, pe baza studiilor potențialului de genotoxicitate sau carcinogenitate.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere

Retigabina nu a avut niciun efect asupra fertilității sau capacității generale de reproducere.

La șobolani, retigabina și/sau metaboliții acesteia au traversat bariera feto-placentară ducând la atingerea unor concentrații tisulare similare la femele și feteți.

Nu au existat dovezi de teratogenitate după administrarea de retigabină la femele gestante în perioada organogenezei. Într-un studiu privind dezvoltarea peri- și post-natală la șobolani, retigabina a fost asociată cu mortalitate perinatală crescută după administrarea în timpul gestației. În plus s-a observat retard al dezvoltării reacției de răspuns la zgomot neașteptat. Aceste observații au fost evidente la valori ale expunerii mai mici decât cele obținute cu doze clinice recomandate și au fost însoțite de efecte toxice la mamă (inclusiv ataxie, hipokinezie, tremor și creștere redusă în greutate). Efectele toxice la mamă au interferat cu administrarea unor doze mai mari la femele și astfel cu identificarea marjelor de siguranță corelate cu tratamentul la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Croscarmeloză sodică
Hipromeloză
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină.

Film

Comprimate de 300 mg:
Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553b)
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)
Oxid galben de fer (E172).
Lecitină (SOIA)
Gumă xantan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimate 300 mg:
Blistere opace din PVC/PVDC-aluminiu. Ambalaje care conțin 84 comprimate filmate; ambalaje multiple care conțin 168 (2 x 84) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 Martie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 ianuarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trobalt 400 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține retigabină 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimate filmate alungite de culoare mov, cu dimensiunea de 8,1 mm x 18 mm, marcate cu „RTG-400” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Trobalt este indicat ca terapie asociată în tratamentul crizelor convulsive rezistente la tratament cu debut parțial cu sau fără generalizare secundară la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste cu epilepsie, în cazul cărora alte combinații medicamentoase recomandate s-au dovedit inadecvate sau nu au fost tolerate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de Trobalt trebuie stabilită treptat în funcție de răspunsul individual al pacientului, în vederea optimizării echilibrului dintre eficacitate și tolerabilitate.

Doza inițială maximă totală zilnică este de 300 mg (100 mg de trei ori pe zi). Ulterior, doza zilnică totală se crește săptămânal cu maximum 150 mg, în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului. Este de așteptat ca doza de întreținere eficientă să se situeze între 600 mg/zi și 1.200 mg/zi.

Doza maximă totală de întreținere este de 1.200 mg/zi. Siguranța și eficacitatea dozelor care depășesc 1.200 mg/zi nu au fost stabilite.

Dacă pacienții omit una sau mai multe doze, se recomandă să ia o doză unică imediat ce își amintesc acest lucru.

După administrarea unei doze omise, următoarea doză trebuie administrată la distanță de cel puțin 3 ore și ulterior se va relua schema obișnuită de administrare.

La întreruperea tratamentului cu Trobalt, doza trebuie redusă progresiv pe parcursul unei perioade de cel puțin 3 săptămâni (vezi pct. 4.4).

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Există date limitate privind siguranța și eficacitatea retigabinei la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Se recomandă scăderea dozei inițiale și de întreținere de Trobalt la pacienții vârstnici. Doza inițială zilnică totală este de 150 mg/zi și în perioada de stabilire treptată a dozei doza zilnică totală trebuie crescută săptămânal cu maximum 150 mg, în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului. Nu se recomandă administrarea de doze mai mari de 900 mg/zi (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Retigabina și metaboliții acesteia sunt eliminați în principal prin excreție renală.

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei între 50 și 80 ml/min; vezi pct. 5.2).

Se recomandă o reducere cu 50% a dozei inițiale și a celei de întreținere de Trobalt la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min; vezi pct. 5.2). Doza inițială zilnică totală este de 150 mg și se recomandă ca, în perioada de stabilire treptată a dozei, doza zilnică totală să fie crescută săptămânal cu 50 mg, până la obținerea unei doze maxime totale de 600 mg/zi.

La pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de hemodializă, cele trei doze zilnice vor fi administrate ca de obicei în ziua de dializă. În plus, este recomandată administrarea unei singure doze suplimentare imediat după ședința de hemodializă. Dacă la sfârșitul ședinței de dializă apar convulsii atunci se va lua în considerare administrarea unei doze adiționale suplimentare la începutul ședințelor de dializă ulterioare.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară reducerea dozei în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5 - 6; vezi pct. 5.2).

Se recomandă o reducere cu 50% a dozei inițiale și a celei de întreținere de Trobalt la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scor Child-Pugh ≥ 7 ; vezi pct. 5.2). Doza inițială zilnică totală este de 150 mg și se recomandă ca, în perioada de stabilire treptată a dozei, doza zilnică totală să fie crescută săptămânal cu 50 mg, până la obținerea unei doze maxime totale de 600 mg/zi.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea retigabinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite (vezi pct. 5.2). În cadrul secțiunii 5.2 sunt descrise datele de farmacocinetică disponibile în acest moment, însă nu se poate face o recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Trobalt se administrează oral. Comprimatele se administrează divizat în trei prize în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sfărâmate sau rupte.

Trobalt poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Afecțiuni oculare

Modificări de pigmentație (decolorare) a țesuturilor oculare, inclusiv a retinei, au fost raportate în studii clinice de lungă durată cu retigabină, câteodată, dar nu întotdeauna, în combinație cu modificări de pigmentație a pielii, buzelor sau unghiilor (vezi paragraful de mai jos și punctul 4.8). Pentru anumiți pacienți a fost raportată o reversibilitate a pigmentării retiniene după întreruperea tratamentului cu retigabină. Prognosticul pe termen lung al acestor constatări este pentru moment necunoscut, dar unele rapoarte au fost asociate cu diminuarea acuității vizuale.

În plus, a fost identificată o formă distinctă de anomalie maculară cu caracteristici de maculopatie viteliformă (vezi pct.4.8), diagnosticată în majoritatea cazurilor prin intermediul tomografiei de coerență optică (OCT). Rata de evoluție a maculopatiei viteliforme și impactul său asupra funcției retiniene și maculare este neclar. Anomalii vizuale (scăderea câmpului vizual, pierderea sensibilității centrale și scăderea acuității vizuale) au fost raportate.

Toți pacienții trebuie să efectueze o examinare oftalmologică completă la momentul inițierii tratamentului și la cel puțin fiecare 6 luni, care trebuie să includă testarea acuității vizuale, examinarea sub lampă cu fantă, examenul fundului de ochi și tomografia maculară (OCT). Dacă sunt detectate schimbări ale pigmentării retinei, maculopatie viteliformă sau modificări de vedere, tratamentul cu Trobalt trebuie continuat doar după reevaluarea atentă a raportului beneficiu/risc. Dacă tratamentul este continuat, pacientul trebuie monitorizat mai îndeaproape.

Afecțiuni ale pielii

Modificări de pigmentație (decolorare) a pielii, buzelor sau unghiilor au fost raportate în studii clinice de lungă durată cu retigabină, câteodată, dar nu întotdeauna, în combinație cu modificări de pigmentație a țesuturilor oculare (vezi paragraful de mai sus și punctul 4.8). În cazul pacienților care manifestă aceste modificări, tratamentul cu Trobalt trebuie continuat doar după re-evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc.

Retenție urinară

Retenția urinară, disuria și dificultățile în inițierea jetului urinar au fost raportate în studii clinice controlate cu retigabină, în general în primele 8 săptămâni de tratament (vezi pct. 4.8). Trobalt trebuie folosit cu precauție la pacienți cu risc de retenție urinară și se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la riscul de apariție a acestor reacții posibile.

Intervalul QT

Un studiu privind viteza de conducere intracardiacă efectuat la subiecți sănătoși a demonstrat că retigabina crescută treptat până la doze de 1.200 mg/zi a determinat o prelungire a intervalului QT. La trei ore de la administrare a fost observată o creștere medie a intervalului QT corectat individual (QTcI) de până la 6,7 ms (limită superioară de 95% ÎÎ unilateral 12,6 ms). Se recomandă precauție atunci când se prescrie Trobalt concomitent cu medicamente despre care se știe că pot prelungi intervalul QT și la pacienți cu istoric cunoscut de prelungire a intervalului QT, insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie ventriculară, hipokaliemie sau hipomagneziemie și atunci când se inițiază tratamentul la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste.

La acești pacienți se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (ECG) înainte de inițierea tratamentului cu Trobalt și la cei cu valori inițiale ale intervalului QT corectat >440ms, se va efectua ECG în momentul atingerii dozei de întreținere.

Tulburări psihice

În studiile clinice controlate cu retigabină au fost raportate stare confuzională, tulburări psihotice și halucinații (vezi pct. 4.8). Aceste reacții au apărut în general în primele 8 săptămâni de tratament și au determinat frecvent întreruperea terapiei la pacienții respectivi. Se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la riscul de apariție a acestor reacții posibile.

Riscul suicidar

Ideația și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienți tratați cu medicamente anti-epileptice pentru o serie de indicații. O meta-analiză a studiilor randomizate, placebo-controlate cu medicamente anti-epileptice a demonstrat de asemenea un risc ușor crescut de apariție a ideației și comportamentului suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut, iar datele existente nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru retigabină.

De aceea, pacienții trebuie monitorizați pentru semnele ideației și comportamentelor suicidare și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienții (și aparținătorii acestora) trebuie avertizați să solicite sfatul medicului în cazul apariției semnelor ideației și comportamentelor suicidare.

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Pacienții vârstnici pot avea risc crescut de evenimente la nivelul sistemului nervos central, de retenție urinară și fibrilație atrială. Trobalt trebuie folosit cu precauție la acest grup de vârstă și se recomandă o doză inițială și de întreținere redusă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Crize convulsive de rebound

Terapia cu Trobalt trebuie întreruptă progresiv pentru a reduce riscul de apariție a crizelor convulsive de rebound. Se recomandă ca doza de Trobalt să fie redusă pe durata a cel puțin 3 săptămâni, cu excepția cazului în care aspectele legate de siguranță impun oprirea bruscă a terapiei (vezi punctul 4.2).

Analize de laborator

S-a demonstrat că retigabina interferează cu rezultatele analizelor clinice de laborator ale bilirubinei serice și urinare, ceea ce poate duce la obținerea unor valori fals crescute.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Alte medicamente anti-epileptice

Datele *in vitro* au indicat un potențial redus de interacțiune cu alte medicamente anti-epileptice (vezi pct. 5.2). De aceea, potențialul de interacțiune cu alte medicamente a fost evaluat pe baza unei analize cumulate a studiilor clinice și deși nu este considerată la fel de robustă ca și studiile clinice individuale privind interacțiunile, rezultatele susțin datele obținute *in vitro*.

Pe baza acestor date cumulate, retigabina nu a determinat efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra concentrațiilor plasmatice minime ale următoarelor medicamente anti-epileptice:

- carbamazepină, clobazam, clonazepam, gabapentină, lamotrigină, levetiracetam, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină, pregabalină, topiramat, valproat, zonisamidă.

În plus, pe baza datelor cumulate, nu au existat efecte semnificative din punct de vedere clinic ale următoarelor medicamente anti-epileptice asupra farmacocineticii retigabinei:

- lamotrigină, levetiracetam, oxcarbazepină, topiramat, valproat.

Această analiză a demonstrat de asemenea absența efectelor semnificative din punct de vedere clinic ale inductorilor (fenitoină, carbamazepină și fenobarbital) asupra clearance-ului retigabinei.

Cu toate acestea, datele referitoare la starea de echilibru obținute de la un număr mic de pacienți din studii de fază II restrânse au indicat faptul că:

- fenitoina poate reduce expunerea sistemică la retigabină cu 35%
- carbamazepina poate reduce expunerea sistemică la retigabină cu 33%.

Interacțiunea cu digoxină

Date dintr-un studiu *in vitro* au demonstrat că metabolitul N-acetil al retigabinei (MNAR) a inhibat transportul mediat de glicoproteina P al digoxinei într-un mod dependent de concentrație.

Pe baza unui studiu efectuat la voluntari sănătoși, dozele terapeutice de retigabină (600-1200 mg/zi) au condus la o creștere mică (8-18%) a ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice) a digoxinei în urma administrării unei doze unice orale de digoxină. Creșterea nu a părut a fi corelată cu doza de retigabină și nu este considerată relevantă clinic. Nu a fost înregistrată nicio schimbare semnificativă în C_{max} a digoxinei. Nu este necesară o ajustare a dozelor de digoxină.

Interacțiunea cu anestezice

Trobalt poate crește durata anesteziei induse de unele anestezice (de exemplu tiopental sodic, vezi pct. 5.1).

Interacțiunea cu alcool etilic

Administrarea concomitentă de etanol (1,0 g/kg) cu retigabină (200 mg) a determinat un grad mai mare de încetșare a vederii la voluntari sănătoși. Se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la efectele posibile asupra vederii pe care le poate avea administrarea Trobalt concomitent cu consumul de alcoolul etilic.

Contraceptive orale

În cazul administrării de doze de retigabină de până la 750 mg/zi nu s-a înregistrat niciun efect semnificativ clinic al retigabinei asupra farmacocineticii estrogenului (etinil estradiol) sau progesteronului (noretindron), componente ale medicamentelor contraceptive orale. În plus, nu s-a înregistrat niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii retigabinei în cazul administrării acestora concomitent cu medicamentele contraceptive orale cu combinații în concentrații scăzute ale substanțelor active.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul corelat cu administrarea medicamentelor anti-epileptice în general

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să fie sfătuite de un specialist. Necesitatea tratamentului cu medicamente antiepileptice trebuie analizată atunci când o femeie intenționează să rămână gravidă. La femeile tratate pentru epilepsie, întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente antiepileptice trebuie evitată deoarece acest lucru poate duce la reapariția crizelor convulsive care ar putea avea consecințe grave pentru femeie și pentru făt.

Riscul de malformații congenitale este crescut de 2-3 ori la copil în cazul în care mama urmează terapie cu medicamente antiepileptice comparativ cu incidența estimată în populația generală, de aproximativ 3%. Malformațiile raportate cel mai frecvent sunt labioschizis, malformații cardiovasculare și defecte de tub neural. Terapia cu mai multe medicamente antiepileptice este asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale decât monoterapia și de aceea, de câte ori este posibil, trebuie utilizată monoterapia.

Riscul corelat cu administrarea Trobalt

Datele provenite din utilizarea retigabinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere deoarece concentrațiile plasmatice atinse în aceste studii au fost mai mici decât cele obținute la om cu dozele recomandate (vezi pct. 5.3). Într-un studiu asupra dezvoltării la puii femelelor de șobolan tratate cu retigabină în timpul gestației, a existat o întârziere a dezvoltării reacției de răspuns la zgomot neașteptat (vezi pct. 5.3). Semnificația clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Trobalt nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă retigabina se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția retigabinei și/sau a metabolizilor acesteia în lapte. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a continua tratamentul cu Trobalt având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Trobalt pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte induse de tratamentul cu retigabină asupra fertilității. Însă concentrațiile plasmatice obținute în aceste studii au fost mai mici decât cele obținute la om cu dozele recomandate (vezi pct. 5.3).

Efectul retigabinei asupra fertilității la om nu a fost stabilit.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Reacții adverse cum ar fi amețelile, somnolența, diplopie și vederea încețoșată au fost raportate în studiile clinice controlate, mai ales în perioada de stabilire treptată a dozei (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca pacienții să fie avertizați cu privire la riscul apariției acestor reacții adverse în momentul inițierii tratamentului și după fiecare etapă de creștere a dozei și să fie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje până nu își dau seama de modul în care îi afectează terapia cu Trobalt.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În datele referitoare la siguranță cumulate din trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, reacțiile adverse au fost în general ușoare până la moderate ca intensitate, și au fost cel mai frecvent raportate în primele 8 săptămâni de tratament. S-a constatat că există o relație dependentă de doză pentru amețeli, somnolență, stare confuzională, afazie, anomalii de coordonare, tremor, tulburări de echilibru, afectarea memoriei, tulburări de mers, vedere încețoșată și constipație.

Reacțiile adverse cel mai frecvent incriminate de întreruperea tratamentului au fost amețelile, somnolența, fatigabilitatea și starea confuzională.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarea convenție a fost folosită pentru clasificarea reacțiilor adverse:

Foarte frecvente:	$\geq 1/10$
Frecvente:	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente:	$\geq 1/1.000$ și $< 1/100$
Rare:	$\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$

Foarte rare: <1/10.000.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		Creștere în greutate Creșterea apetitului	
Tulburări psihice		Stare confuzională Tulburări psihotice Halucinații Dezorientare Anxietate	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli Somnolență	Amnezie Afazie Anomalii de coordonare Vertij Parestezii Tremor Tulburări de echilibru Afectarea memoriei Disfazie Dizartrie Tulburări de atenție Tulburări de mers Mioclonii	Hipoknezie
Tulburări oculare	Modificări de pigmentație (decolorare) a țesuturilor oculare, inclusiv a retinei, au fost observate după câțiva ani de tratament. Unele dintre aceste rapoarte au fost asociate cu diminuarea acuității vizuale.	Diplopie Vedere încețoșată Maculopatie viteliformă dobândită	
Tulburări gastro-intestinale		Greață Constipație Dispepsie Xerostomie	Disfagie
Tulburări hepatobiliare		Creșterea valorilor testelor funcției hepatice	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului	A fost observată decolorarea albastră-		Erupție cutanată Hiperhidroză

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
subcutanat	gri a unghiilor, buzelor și/sau pielii, în general la doze mai mari și după câțiva ani de tratament.		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie Dificultate de inițiere a jetului urinar Hematurie Cromaturie	Retenție urinară Nefrolitiază
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Astenie Stare generală de rău Edem periferic	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse corelate cu disfuncția micțională, inclusiv retenție urinară, au fost raportate la 5% dintre pacienții tratați cu retigabină din setul de date cumulate privind siguranța (vezi pct. 4.4). Majoritatea evenimentelor au apărut în primele 8 săptămâni de tratament și nu a existat o relație doză-dependentă evidentă.

La pacienții tratați cu retigabină din setul de date cumulate au fost raportate stare confuzională la 9% dintre pacienți, halucinații la 2% dintre pacienți și tulburări psihotice la 1% dintre pacienți (vezi pct. 4.4). Majoritatea reacțiilor adverse au apărut în primele 8 săptămâni de tratament și doar pentru starea confuzională a existat o relație dependentă de doză.

Reacțiile adverse raportate de pacienți în cadrul studiilor clinice au indicat o rată a decolorării unghiilor, buzelor, pielii și/sau mucoaselor de 3,6% per pacient per an de expunere. Incidențele cumulative ale unui reacții adverse la 1 an, 2 ani, 3 ani, 4 ani și 5 ani de expunere sunt de aproximativ 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% și respectiv 16,7%.

Aproximativ 30-40% dintre pacienții din cadrul studiilor clinice aflați sub tratament cu retigabină, cărora li s-a efectuat o examinare a pielii și sau/oftalmologică, au prezentat decolorări ale unghiilor, buzelor, pielii și/sau mucoaselor sau pigmentare oculară non-retiniană și aproximativ 15-30% dintre pacienții din cadrul studiilor clinice aflați sub tratament cu retigabină, cărora li s-a efectuat o examinare oftalmologică, au prezentat pigmentare oculară retiniană. În plus, au fost identificate cazuri de miopatie viteliformă dobândită, în cadrul studiilor clinice și sub formă de raportări spontane.

Datele obținute de la pacienții vârstnici arată faptul că aceștia sunt mai predispuși la anumite reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, inclusiv somnolență, amnezie, coordonare anormală, vertij, tremor, tulburări de echilibru, afectarea memoriei și tulburări de mers.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Nu există experiență suficientă în ceea ce privește supradozajul cu retigabină.

În studiile clinice a fost raportat supradozajul cu doze de retigabină care au depășit 2.500 mg/zi. În plus față de reacțiile adverse observate la doze terapeutice, simptomele supradozajului cu retigabină au inclus agitație, comportament agresiv și iritabilitate. Nu s-au raportat sechele.

Într-un studiu efectuat la voluntari, aritmia cardiacă (stopul cardiac/asistola sau tahicardia ventriculară) a apărut la doi subiecți în primele 3 ore după administrarea unei doze unice de 900 mg retigabină. Aritmiile au dispărut spontan și ambii voluntari s-au recuperat fără sechele.

Tratament

În cazul unui supradozaj, se recomandă ca pacientul să primească terapie suportivă adecvată conform necesităților clinice, inclusiv monitorizarea prin electrocardiografe (ECG). Managementul ulterior trebuie efectuat conform recomandărilor centrului național de toxicologie, acolo unde acesta există.

S-a demonstrat că hemodializa scade cu aproximativ 50% concentrațiile plasmatice ale retigabinei și ale metabolitului N-acetilat (NAMR).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, cod ATC: N03 AX21.

Mecanism de acțiune

Canalele de potasiu fac parte dintre canalele ionice voltaj-dependente din celulele neuronale și sunt factori determinanți importanți ai activității neuronale. Studiile *in vitro* indică faptul că retigabina acționează în principal prin deschiderea canalelor neuronale de potasiu (KCNQ2 [Kv7.2] și KCNQ3 [Kv7.3]). Acest lucru stabilizează potențialul membranar de repaus și controlează excitabilitatea electrică de sub-prag din neuroni, prevenind astfel inițierea apariției potențialelor de acțiune epileptiforme. Mutațiile canalelor KCNQ stau la baza mai multor afecțiuni genetice la om, printre care și epilepsia (KCNQ2 și 3). Mecanismul de acțiune a retigabinei asupra canalelor de potasiu este bine documentat, cu toate acestea, celelalte mecanisme prin care retigabina poate exercita un efect antiepileptic nu au fost încă elucidate complet.

La o varietate de modele de epilepsie, retigabina a crescut pragul de inducție a convulsiilor produse de electroșoc maximal, pentilenetetrazol, picrotoxină și N-metil-D-aspartat (NMDA). De asemenea, retigabina a manifestat proprietăți inhibitorii pe multiple modele de excitabilitate, spre exemplu în starea de simulare completă și în unele cazuri în cursul instalării excitabilității neuronale. În plus, retigabina a fost eficientă în prevenția crizelor de tip status epilepticus la rozătoare cu leziuni epileptogene induse de cobalt și în inhibiția crizelor tonice ale mușchilor extensori la șoarecii susceptibili genetic. Cu toate acestea, relevanța acestor modele pentru epilepsia la om nu este cunoscută.

Efecte farmacodinamice

La șobolani, retigabina a crescut durata somnului indus de tiopental sodic de la aproximativ 4 min la 53 min, iar durata somnului indus de propofol de la aproximativ 8 min la 12 min. Nu s-a constatat niciun efect asupra duratei somnului indus de halotan sau metohexital sodic. Retigabina poate crește durata anesteziei induse de unele anestezice (de exemplu tiopental sodic).

Eficacitatea clinică a terapiei asociate cu retigabină în crizele convulsive cu debut parțial

Trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate care au înrolat în total 1239 pacienți adulți au fost efectuate pentru a evalua eficacitatea retigabinei ca terapie asociată în crizele convulsive cu debut parțial, cu sau fără generalizare secundară. Toți pacienții înrolați trebuiau să fi avut convulsii insuficient controlate cu 1 - 3 medicamente antiepileptice administrate concomitent și peste 75% din numărul total de pacienți luau ≥ 2 medicamente antiepileptice concomitent. În toate studiile, pacienții au avut o durată medie a epilepsiei de 22 de ani și o frecvență mediană a convulsiilor la momentul includerii între 8 și 12 la 28 zile. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra placebo sau retigabină în doză de 600, 900 sau 1.200 mg/zi (vezi Tabelul 1). Pe durata unei perioade inițiale de 8 săptămâni, pacienții trebuiau să aibă ≥ 4 crize convulsive cu debut parțial la 28 zile. Pacienții nu trebuiau să aibă un interval ≥ 21 zile fără crize convulsive. Durata fazei de întreținere a fost de 8 sau 12 săptămâni.

Criteriile principale finale de evaluare a eficacității au fost:

- modificarea procentuală a frecvenței totale la 28 de zile a crizelor convulsive cu debut parțial între momentul includerii și faza dublu-orb (faza de creștere treptată a dozei și perioada de întreținere cumulate) în toate cele trei studii
- rata de pacienți cu răspuns la tratament (definită ca procentul de pacienți cu reducere de $\geq 50\%$ a frecvenței totale la 28 zile a crizelor convulsive cu debut parțial) de la momentul inițial până în faza de întreținere (doar în studiile 301 și 302).

Retigabina a fost eficace ca terapie asociată la adulți cu crize convulsive cu debut parțial în trei studii clinice (Tabelul 1). Retigabina a fost semnificativ statistic superioară placebo în doză de 600 mg/zi (un studiu), 900 mg/zi (două studii) și 1.200 mg/zi (două studii).

Studiile clinice nu au fost concepute în vederea evaluării unor asocieri specifice de medicamente antiepileptice. Drept urmare, siguranța și eficacitatea retigabinei nu a fost demonstrată în mod clar în cazul asocierii acestora cu alte medicamente antiepileptice care au fost mai puțin frecvent folosite în studiile clinice ca tratament de fond, inclusiv levetiracetam.

Tabel 1. Rezumatul modificărilor procentuale ale frecvenței totale la 28 zile a crizelor convulsive cu debut parțial și ratele de pacienți cu răspuns la tratament

Studiul (n=număr pacienți în faza de tratament dublu-orb; n=număr pacienți în faza de întreținere)	Placebo	Retigabină		
		600 mg/zi	900 mg/ zi	1.200 mg/ zi
Studiul 205 (n=396; n=303)				
Modificarea (%) frecvenței totale a crizelor convulsive cu debut parțial (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Rata de pacienți cu răspuns la tratament (criteriu secundar)	26%	28%	41%	41%*
Studiul 301 (n=305; n=256)				
Modificarea (%) frecvenței totale a crizelor convulsive cu debut parțial (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Rata de pacienți cu răspuns la tratament	23%	~	~	56%*
Studiul 302 (n=538; n=471)				
Modificarea (%) frecvenței totale a crizelor convulsive cu debut parțial (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Rata de pacienți cu răspuns la tratament	19%	39%*	47%*	~

* Semnificativ statistic, $p \leq 0,05$

~ Doza nu a fost studiată

În fazele de extensie cu design deschis ale celor trei studii placebo-controlate, eficacitatea a persistat pe durata unei perioade de evaluare de minimum 12 luni (365 pacienți).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Trobalt la subgrupul de copii cu vârsta între 0 și sub 2 ani cu sindrom Lennox Gastaut (vezi punctul 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Trobalt la subgrupul de copii și adolescenți cu vârsta între 2 și sub 18 ani cu sindrom Lennox Gastaut, și la subgrupul de copii și adolescenți cu vârsta între 0 și sub 18 ani cu crize convulsive cu debut parțial (vezi punctul 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Atât după administrarea unei doze orale unice, cât și după doze multiple, retigabina este absorbită rapid, cu valori mediane ale t_{max} situate în general între 0,5 și 2 ore. Biondisponibilitatea absolută a retigabinei administrate oral, față de o doză intravenoasă, este de aproximativ 60%.

Administrarea retigabinei cu alimente bogate în grăsimi nu a modificat gradul total de absorbție a retigabinei, dar alimentele au redus variabilitatea inter-individuală a C_{max} (23%) comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar (41%) și au dus la o creștere a C_{max} (38%). În condiții clinice obișnuite, nu este de așteptat ca efectul alimentelor asupra C_{max} să aibă relevanță clinică. Așadar, Trobalt poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Retigabina se leagă în proporție de aproximativ 80% de proteinele plasmatice la concentrații între 0,1 și 2 $\mu\text{g/ml}$. Volumul de distribuție a retigabinei la starea de echilibru dinamic este de 2-3 l/kg după administrarea pe cale intravenoasă.

Metabolizare

Retigabina este metabolizată extensiv la om. O fracțiune substanțială din doza de retigabină este convertită la compusii N-glucuronoconjugați inactivi. De asemenea, retigabina este metabolizată într-un metabolit N-acetilat (MNAR), care ulterior este de asemenea glucuronoconjugat. MNAR are activitate antiepileptică, dar este mai puțin potent decât retigabina în modelele animale de epilepsie.

Nu există dovezi care să indice metabolizarea oxidativă la nivel hepatic a retigabinei sau MNAR de către enzimele citocromului P450. Prin urmare, este puțin probabil ca administrarea concomitentă de inhibitori sau inductori ai enzimelor citocromului P450 să influențeze farmacocinetica retigabinei sau a MNAR.

Studiile *in vitro* care au folosit microzomi hepatici umani au arătat un potențial minim sau absent al retigabinei de a inhiba izoenzimele majore ale citocromului P450 (inclusiv CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4/5). În plus, retigabina și MNAR nu au avut efect inductor asupra CYP1A2 sau CYP3A4/5 din hepatocitele umane primare. Drept urmare, este puțin probabil ca retigabina să afecteze farmacocinetica substratelor izoenzimelor principale ale citocromului P450 prin mecanisme inhibitorii sau inductorii.

Eliminare

Retigabina este eliminată atât prin metabolizare hepatică cât și prin excreție renală. În total, aproximativ 84% din doză se regăsește în urină, inclusiv metabolitul N-acetilat (18%), metaboliții N-glucuroconjugăți ai substanței active inițiale și ai metabolitului N-acetilat (24%) sau substanța activă inițială (36%). Doar 14% din retigabină se excretă în materiile fecale. Retigabina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 6-10 ore. Clearance-ul total al retigabinei din plasmă după administrarea pe cale intravenoasă este în general 0,4-0,6 l/h și kg.

Linearitate

Farmacocinetica retigabinei este în esență lineară după administrarea de doze unice cuprinse între 25 și 600 mg la voluntari sănătoși și până la 1.200 mg pe zi la pacienții cu epilepsie, fără acumulare neprevăzută după administrare repetată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Într-un studiu cu doză unică, ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice) a retigabinei a fost mai mare cu aproximativ 30% la voluntarii cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei între 50 și 80 ml/min) și cu aproximativ 100% la voluntarii cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min), comparativ cu voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă se recomandă ajustarea dozei de Trobalt, dar la pacienții cu insuficiență renală ușoară nu se recomandă nicio ajustare a dozei de Trobalt (vezi pct. 4.2).

Într-un studiu cu doză unică efectuat la voluntari sănătoși și la pacienți cu boală renală în stadiu terminal, ASC a retigabinei a fost mai mare cu aproximativ 100% la pacienții cu boală renală în stadiu terminal față de voluntarii sănătoși.

În cel de-al doilea studiu cu doză unică efectuat la pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuau în mod obișnuit ședințe de hemodializă (n=8), inițierea dializei la aproximativ 4 ore după administrarea unei doze unice de retigabină (100 mg) a condus la o scădere medie de 52% a concentrațiilor plasmatice ale retigabinei de la începutul și până la sfârșitul ședinței de dializă. Scăderea procentuală a concentrațiilor plasmatice pe parcursul ședinței de dializă s-a încadrat între 34% și 60%, cu excepția unui pacient care a prezentat o scădere de 17%.

Insuficiența hepatică

Într-un studiu cu doză unică nu au existat efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra ASC a retigabinei la voluntarii cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6). ASC a retigabinei a fost mai mare cu aproximativ 50% la voluntarii cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) și cu aproximativ 100% la voluntarii cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh >9) comparativ cu voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă se recomandă ajustarea dozei de Trobalt (vezi pct. 4.2).

Greutatea corporală

Într-o analiză farmacocinetică populațională, clearance-ul retigabinei a crescut o dată cu creșterea ariei suprafeței corporale. Totuși, această creștere nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic și întrucât doza de retigabină este stabilită treptat în funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale ale pacientului, nu sunt necesare ajustări ale dozei pe baza greutății corporale.

Vârstnici (în vârstă de 65 de ani și peste)

Într-un studiu cu doză unică, retigabina a fost eliminată mai lent la voluntarii vârstnici sănătoși (cu vârste între 66 și 82 de ani) față de voluntarii adulți tineri sănătoși, ceea ce a dus la o ASC mai mare (cu aproximativ 40-50%) și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung (cu 30%) (vezi pct. 4.2).

Sex

Rezultatele unui studiu cu doză unică au arătat că la voluntarii adulți tineri, C_{max} a retigabinei a fost cu aproximativ 65% mai mare la femei decât la bărbați, iar la voluntarii vârstnici (cu vârste între 66 și 82 de ani), C_{max} a retigabinei a fost cu aproximativ 75% mai mare la femei decât la bărbați. După normalizarea C_{max} în funcție de greutatea corporală, valorile au fost cu aproximativ 30% mai mari la femei decât la bărbați în cazul tinerilor, și cu 40% mai mari la femei decât la bărbați în cazul vârstnicilor. Totuși, nu au existat diferențe evidente legate de sex ale clearance-ului normalizat în funcție de greutatea corporală și întrucât doza de retigabină este stabilită treptat în funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale ale pacientului, nu sunt necesare ajustări ale dozei pe baza sexului.

Rasa

O analiză post-hoc a mai multor studii realizate la voluntari sănătoși a demonstrat o reducere cu 20% a clearance-ului retigabinei la voluntarii sănătoși de rasă neagră față de voluntarii sănătoși caucazieni. Totuși, acest efect nu este considerat semnificativ din punct de vedere clinic, prin urmare nu se recomandă nicio ajustare a dozei de Trobalt.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica retigabinei la copii cu vârsta mai mică de 12 ani nu a fost investigată.

Un studiu de farmacocinetică, siguranță și tolerabilitate, deschis, multidoză, la cinci pacienți cu vârste cuprinse între 12 ani și mai puțin de 18 ani cu crize convulsive cu debut parțial a determinat concordanța farmacocineticii retigabinei la adolescenți cu farmacocinetica retigabinei la adulți. Cu toate acestea, eficacitatea și siguranța retigabinei nu au fost determinate la adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate cu doze repetate, dozele maxime au fost limitate de către efectele farmacologice exagerate ale retigabinei (incluzând ataxie, hipokinezie și tremor). La valorile de expunere fără efecte observate, valoarea de expunere a animalelor din aceste studii a fost în general inferioară față de nivelul expunerii la om, la dozele clinice recomandate.

În studiile efectuate la câini s-a observat distensia vezicii biliare, dar nu au existat semne de colestază sau alte semne de disfuncție a vezicii biliare, iar volumul bilei secretate a fost nemodificat. Distensia vezicii biliare la câini a dus la compresia ficatului. Din punct de vedere clinic nu s-au observat semne de disfuncție a vezicii biliare.

Datele non-clinice infirmă prezența vreunui risc special pentru om, pe baza studiilor potențialului de genotoxicitate sau carcinogenitate.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere

Retigabina nu a avut niciun efect asupra fertilității sau capacității generale de reproducere.

La șobolani, retigabina și/sau metaboliții acesteia au traversat bariera feto-placentară ducând la atingerea unor concentrații tisulare similare la femele și feteși.

Nu au existat dovezi de teratogenitate după administrarea de retigabină la femele gestante în perioada organogenezei. Într-un studiu privind dezvoltarea peri- și post-natală la șobolani, retigabina a fost asociată cu mortalitate perinatală crescută după administrarea în timpul gestației. În plus s-a observat retard al dezvoltării reacției de răspuns la zgomot neașteptat. Aceste observații au fost evidente la valori ale expunerii mai mici decât cele obținute cu doze clinice recomandate și au fost însoțite de efecte toxice la mamă (inclusiv ataxie, hipokinezie, tremor și creștere redusă în greutate). Efectele toxice la mamă au interferat cu administrarea unor doze mai mari la femele și astfel cu identificarea marjelor de siguranță corelate cu tratamentul la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Croscarmeloză sodică
Hipromeloză
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină.

Film

Comprimate de 400 mg:
Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553b)
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)
Carmin (E120).
Lecitină (SOIA)
Gumă xantan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimate 400 mg:
Blistere opace din PVC/PVDC-aluminiu. Ambalaje care conțin 84 comprimate filmate; ambalaje multiple care conțin 168 (2 x 84) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 Martie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 ianuarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

Medicamentul nu mai este autorizat

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt stabilite în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și în orice actualizări ulterioare publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de punerea pe piață în fiecare Stat Membru al Uniunii Europene, și de asemenea după schimbări ale unor elemente cheie din cadrul materialelor educaționale, DAPP va agree împreună cu Autoritatea Națională Competentă varianta finală a materialelor educaționale.

DAPP se va asigura că toți neurologii, oftalmologii și alți profesioniști în domeniul sănătății (conform reglementărilor naționale) vor avea, în momentul lansării și după lansare, un pachet informațional destinat profesioniștilor din domeniul sănătății care va conține următoarele elemente:

- Rezumatul Caracteristicilor Produsului

- Un ghid de prescriere pentru medici. Unde este relevant, se va include în cadrul materialelor educaționale o scrisoare de adresare cu punerea în evidență a schimbărilor principale. Ghidul de prescriere pentru medici va conține următoarele informații cheie:
 - Necesitatea informării pacienților cu privire la faptul că TROBALT poate provoca sau precipita simptome de retenție urinară/dificultate în inițierea jetului urinar
 - Necesitatea informării pacienților cu privire la reacțiile adverse determinate de prelungirea intervalului QT
 - Administrarea TROBALT cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiace sau la cei care iau concomitent medicamente care prelungesc intervalul QT
 - Necesitatea informării pacienților cu privire la faptul că TROBALT poate determina o stare confuzională, halucinații și tulburări psihotice și de nevoia respectării stabilirii treptate a dozei în vederea reducerii acestor riscuri.
 - Necesitatea informării pacienților cu privire la faptul că TROBALT poate determina modificări pigmentare la nivelul țesuturilor oculare, inclusiv retina, și de asemenea, la nivelul pielii, buzelor și/sau unghiilor, și, deasemenea, o formă distinctă de anomalie maculară cu caracteristici ale maculopatiei viteliforme;
 - Necesitatea efectuării unor examinări oftalmologice complete, incluzând verificarea acuității vizuale, examenul fundului de ochi și tomografie de coerență optică maculară (OCT) la momentul inițierii tratamentului și apoi la cel puțin fiecare 6 luni pe durata desfășurării tratamentului. Dacă sunt detectate schimbări ale pigmentului retinian, maculopatie viteliformă sau schimbări ale vederii, tratamentul cu TROBALT poate fi continuat doar după reanalizarea atentă a balanței beneficiu/risc. Dacă se continuă tratamentul pacientul trebuie monitorizat îndeaproape.

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (AMBALAJE PENTRU TERAPIA DE ÎNTREȚINERE)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trobalt 50 mg comprimate filmate
retigabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 50 mg retigabină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

21 comprimate filmate
84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

trobalt 50 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trobalt 50 mg comprimate filmate
retigabină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glaxo Group Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trobalt 100 mg comprimate filmate
retigabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 100 mg retigabină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

21 comprimate filmate
84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALȚĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

trobalt 100 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trobalt 100 mg comprimate filmate
retigabină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glaxo Group Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trobalt 200 mg comprimate filmate
Retigabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 200 mg retigabină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/681/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

trobalt 200 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trobalt 200 mg comprimate filmate
retigabină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glaxo Group Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trobalt 300 mg comprimate filmate
Retigabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 300 mg retigabină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNĂ COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/681/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

trobalt 300 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trobalt 300 mg comprimate filmate
retigabină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glaxo Group Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trobalt 400 mg comprimate filmate
Retigabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 400 mg retigabină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/681/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

trobalt 400 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trobalt 400 mg comprimate filmate
retigabină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glaxo Group Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
ETICHETĂ EXTERIOARĂ (CU CHENAR ALBASTRU – DOAR AMBALAJ COLECTIV)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trobalt 200 mg comprimate filmate
Retigabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 200 mg retigabină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj colectiv: 168 (2 ambalaje, fiecare cu 84) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/681/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
ETICHETĂ EXTERIOARĂ (CU CHENAR ALBASTRU – DOAR AMBALAJ COLECTIV)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trobalt 300 mg comprimate filmate
Retigabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 300 mg retigabină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj colectiv: 168 (2 ambalaje, fiecare cu 84) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/681/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
ETICHETĂ EXTERIOARĂ (CU CHENAR ALBASTRU– DOAR AMBALAJ COLECTIV)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trobalt 400 mg comprimate filmate
Retigabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 400 mg retigabină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj colectiv: 168 (2 ambalaje, fiecare cu 84) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/681/012

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU – DOAR AMBALAJ COLECTIV)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trobalt 200 mg comprimate filmate
Retigabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 200 mg retigabină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

84 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv, a nu se poate vinde separat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/681/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

trobalt 200 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU – DOAR AMBALAJ COLECTIV)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trobalt 300 mg comprimate filmate
Retigabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 300 mg retigabină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

84 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv, a nu se poate vinde separat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/681/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

trobalt 300 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE INTERMEDIARĂ (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU – DOAR AMBALAJ COLECTIV)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trobalt 400 mg comprimate filmate
Retigabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 400 mg retigabină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

84 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv, nu se poate vinde separat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/681/012

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

trobalt 400 mg

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Trobalt 50 mg comprimate filmate
Trobalt 100 mg comprimate filmate
Trobalt 200 mg comprimate filmate
Trobalt 300 mg comprimate filmate
Trobalt 400 mg comprimate filmate
Retigabină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. (Vezi pct.4).

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Trobalt și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Trobalt
3. Cum să luați Trobalt
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Trobalt
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Trobalt și pentru ce se utilizează

Trobalt conține substanța activă retigabină. Trobalt este un medicament din grupul de medicamente numite *anti-epileptice*. Acționează prin prevenirea activității cerebrale exagerate care determină apariția crizelor epileptice (numite și convulsii).

Trobalt este utilizat pentru tratamentul crizelor convulsive care afectează o parte a creierului (crize convulsive cu debut parțial), care se pot extinde sau nu pe suprafețe mai mari în ambele părți ale creierului (generalizare secundară). Este utilizat împreună cu alte medicamente antiepileptice pentru tratamentul adulților care au în continuare crize convulsive și unde alte combinații de medicamente antiepileptice nu au funcționat bine.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Trobalt

Nu luați Trobalt

- dacă sunteți alergic la retigabină sau la oricare dintre celelalte componente ale Trobalt (menționate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Trobalt:

- dacă aveți vârsta peste 65 de ani.
- dacă aveți afecțiuni renale sau hepatice.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații. Medicul poate decide să vă administreze o doză redusă.

Fiți atenți la apariția simptomelor grave

Trobalt poate determina reacții adverse grave, inclusiv incapacitatea de evacuare a urinei (*retenție urinară*) și probleme de sănătate mintală. Trebuie să fiți atenți la apariția anumitor simptome în timpul tratamentului cu Trobalt, pentru a reduce riscul de apariție a vreunei probleme. Vezi „Fiți atenți la simptome importante” de la pct. 4.

Decolorarea pielii, unghiilor, buzelor și ochilor și tulburări ale ochilor provocate de schimbări în centrul retinei (maculopatie)

Decolorarea unor zone ale ochiului, inclusiv a retinei (situată în spatele ochiului) a fost raportată la persoanele care utilizează Trobalt de mai mulți ani (vezi punctul 4).

Tulburări ale ochilor provocate de schimbări în centrul retinei (maculopatie) au fost raportate la persoanele care utilizează Trobalt (vezi punctul 4).

Medicul dumneavoastră trebuie să vă recomande o examinare oftalmologică înainte de a începe tratamentul. Examinarea oftalmologică trebuie repetată la cel puțin fiecare 6 luni cât timp utilizați Trobalt. Tratamentul va fi întrerupt dacă sunt sesizate probleme cu condiția să fie disponibile alte opțiuni adecvate de tratament. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape dacă tratamentul cu Trobalt este continuat.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sesizați orice modificări de vedere pe durata tratamentului cu Trobalt.

Decolorarea albastră-gri a pielii, buzelor sau unghiilor a fost de asemenea raportată la persoanele care utilizează Trobalt de mai mulți ani (vezi punctul 4). Aceasta apare uneori însoțită de decolorarea unor zone ale ochiului. Dacă observați astfel de modificări pe durata utilizării medicamentului, spuneți medicului dumneavoastră. Medicul va discuta cu dumneavoastră dacă tratamentul cu Trobalt trebuie continuat.

Afecțiuni cardiace

Trobalt poate influența ritmul cardiac. Probabilitatea este mai mare să aveți astfel de probleme:

- dacă luați alte medicamente
- dacă aveți o afecțiune cardiacă pre-existentă
- dacă aveți un nivel redus al potasiului (*hipokaliemie*) sau magneziului (*hipomagneziemie*) în sânge.
- dacă aveți vârsta peste 65 de ani

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații sau dacă observați modificări neobișnuite ale bătailor inimii (cum ar fi bătaii cardiace prea rapide sau prea rare). Este posibil să aveți nevoie de controale suplimentare (inclusiv o electrocardiogramă [ECG], un test care înregistrează activitatea electrică a inimii) în timpul tratamentului cu Trobalt.

Gânduri de auto-vătămare sau de sinucidere

Un număr mic de persoane tratate cu anti-epileptice cum ar fi Trobalt au avut gânduri de auto-vătămare sau de sinucidere. Dacă în orice moment aveți astfel de gânduri,

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Dacă aveți nevoie de analize de sânge sau de urină

Trobalt poate influența rezultatele unor analize. Dacă aveți nevoie de analize de sânge sau de urină:

Spuneți persoanei care recomandă analiza că luați Trobalt.

Copii și adolescenți

Trobalt nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și eficacitatea nu sunt cunoscute încă la această grupă de vârstă.

Utilizarea altor medicamente și Trobalt

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Trobalt poate influența acțiunea anumitor substanțe anestezice (de exemplu tiopental sodic). Dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală sub anestezie generală:

Spuneți medicului că luați Trobalt, cu mult timp înainte.

Trobalt împreună cu alcool etilic

Consumul de alcool etilic concomitent cu tratamentul cu Trobalt poate determina încetșarea vederii. Fiți foarte atenți până când vă dați seama ce influență are asupra dumneavoastră consumul concomitent de alcool etilic și utilizarea Trobalt.

Sarcina și alăptarea

Nu există informații privind siguranța Trobalt la femeile gravide. De aceea, Trobalt nu este recomandat în timpul sarcinii. Trebuie să folosiți o metodă eficientă de contracepție pentru a evita să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Trobalt.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu întrerupeți tratamentul fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră. Medicul va analiza beneficiul pentru dumneavoastră și riscurile pentru sugar asociate administrării Trobalt în timpul sarcinii.

Nu se știe dacă substanța activă din Trobalt poate trece în laptele matern.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre continuarea alăptării în timpul administrării Trobalt.

Medicul dumneavoastră va analiza beneficiul pentru dumneavoastră și riscurile pentru sugar asociate administrării Trobalt în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trobalt poate provoca amețeli sau somnolență și vedere dublă sau încetșată.

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje până nu cunoașteți modul în care vă afectează Trobalt.

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre efectul epilepsiei asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

3. Cum să luați Trobalt

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât să luați

Doza inițială maximă de Trobalt este de 100 mg, administrată de trei ori pe zi (în total, 300 mg pe zi). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza timp de câteva săptămâni pentru a obține un control mai bun al convulsiilor și pentru reducerea la minim a reacțiilor adverse. Doza maximă este de 400 mg administrată de trei ori pe zi (în total, 1.200 mg pe zi). Dacă aveți peste 65 de ani, în general, vi se va administra o doză inițială redusă și medicul dumneavoastră va limita doza maximă la 900 mg pe zi.

Dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii, medicul dumneavoastră vă poate administra o doză redusă de Trobalt.

Nu luați mai mult Trobalt decât v-a recomandat medicul. Este posibil să fie necesare câteva săptămâni pentru a identifica doza de Trobalt adecvată în cazul dumneavoastră.

Cum să luați

Trobalt se administrează pe cale orală. Înghițiți comprimatul întreg, cu apă. Nu mestecați, sfărâmați sau rupeți comprimatul. Puteți lua Trobalt cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult Trobalt decât trebuie

Dacă luați prea multe comprimate de Trobalt, există o probabilitate mai mare să aveți reacții adverse sau oricare dintre simptomele de mai jos:

- senzație de agitație, agresivitate sau iritabilitate
- efecte asupra ritmului cardiac.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru sfaturi dacă luați vreodată mai mult Trobalt decât vi s-a prescris. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul medicamentului.

Dacă uitați să luați Trobalt

Dacă uitați să luați oricare dintre doze, luați o doză imediat ce vă amintiți. Apoi luați doza următoare după cel puțin 3 ore.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă nu sunteți sigur cum să procedați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Nu întrerupeți administrarea Trobalt dacă nu vi se recomandă acest lucru

Luați Trobalt atâta timp cât v-a recomandat medicul. Nu întrerupeți administrarea decât la recomandarea medicului.

Dacă încetați să luați Trobalt

Dacă întrerupeți brusc administrarea Trobalt, crizele convulsive pot reveni sau se pot agrava. Nu reduceți doza decât la recomandarea medicului dumneavoastră. Pentru a întrerupe administrarea Trobalt, este important ca doza să fie redusă treptat, timp de cel puțin 3 săptămâni.

Dacă mai aveți alte întrebări privind utilizarea acestui medicament, întrebați-l pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Trobalt poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Fiți atenți la apariția simptomelor grave

Decolorarea unor zone ale ochiului, inclusiv a retinei (situată în spatele ochiului): aceasta poate fi foarte frecventă la pacienții care utilizează Trobalt de mai mulți ani.

Tulburări ale ochilor provocate de schimbări ale centrului retinei (maculopatie): acestea poate fi frecventă la persoanele care utilizează Trobalt. Puteți deveni conștient de încetșarea vederii dumneavoastră centrale și să observați dificultăți la citit și în recunoașterea fețelor. La început, aceste schimbări pot să nu vă afecteze vederea, însă, în timp, acestea se pot agrava.

În anumite cazuri, schimbările de pigmentare ale ochiului se pot îmbunătăți după ce nu mai utilizați Trobalt.

Medicul dumneavoastră trebuie să vă recomande o examinare oftalmologică înaintea începerii tratamentului. Examinarea oftalmologică trebuie repetată la cel puțin fiecare 6 luni cât timp utilizați Trobalt. Tratamentul va fi întrerupt dacă sunt sesizate probleme cu condiția să fie disponibile alte opțiuni adecvate de tratament. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape dacă tratamentul cu Trobalt este continuat.

Decolorarea albastră-gri a pielii, buzelor sau unghiilor: aceasta este foarte frecventă la pacienții care utilizează Trobalt de mai mulți ani. Aceasta apare uneori însoțită de decolorarea unor zone ale ochiului. Medicul va discuta cu dumneavoastră dacă tratamentul cu Trobalt trebuie continuat.

Probleme legate de eliminarea urinei

Acestea sunt frecvente la persoanele tratate cu Trobalt și pot duce la incapacitatea eliminării urinei. Aceasta se poate produce cel mai frecvent în timpul primelor luni de tratament cu Trobalt.

Simptomele includ:

- durere în timpul eliminării urinei (*disurie*)
- dificultate legată de inițierea urinării (*dificultăți de inițiere a jetului urinar*)
- incapacitatea eliminării urinei (*retenție urinară*).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste simptome.

Probleme de sănătate mintală

Acestea sunt frecvente la persoanele tratate cu Trobalt și este mai probabil să apară în primele luni de tratament. Simptomele includ:

- confuzie
- tulburări psihotice (probleme severe de sănătate mintală)
- halucinații (a vedea sau a auzi lucruri inexistente).

Spuneți cât mai repede medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste simptome. Medicul dumneavoastră poate decide că Trobalt nu este adecvat pentru dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane:

- amețeli
- somnolență
- lipsa energiei.

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta până la 1 din 10 persoane:

- sânge în urină; colorație anormală a urinei
- senzație de dezorientare; anxietate
- probleme de memorie (*amnezie*)
- dificultăți de citire, scriere sau de exprimare verbală a ceea ce doriți să spuneți sau dificultăți de înțelegere a cuvintelor
- probleme de atenție
- lipsa coordonării; senzația că totul se învârtă (*vertij*); probleme de echilibru; probleme de mers
- tremor; spasme musculare bruște (*mioclonii*)
- senzație de înțepături sau amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor
- vedere dublă sau încețoșată
- constipație; senzație de rău (*greață*); indigestie; uscăciunea gurii
- creștere în greutate; creșterea poftei de mâncare
- umflarea gambelor și picioarelor
- senzație de slăbiciune sau stare generală de rău
- modificări ale funcției hepatice, care vor fi evidente la analizele de sânge.

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta până la 1 din 100 persoane:

- mișcări musculare lente sau reduse
- dificultăți de înghițire
- erupții pe piele
- transpirație excesivă
- pietre la rinichi

Vârșnici

Dacă aveți 65 de ani sau peste sunteți mai predispus decât un adult tânăr la următoarele reacții:

- somnolență
- tulburări de memorie
- tulburări de echilibru, lipsa coordonării, senzație că totul se învâрте (*vertij*), tulburări de mers
- tremor

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Trobalt

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Trobalt

Substanța activă este retigabină. Fiecare comprimat conține 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg sau 400 mg retigabină.

Celelalte componente sunt: croscarmeloză sodică, hipromeloză, stearat de magneziu, celuloză microcristalină, alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), talc (E553b), lecitină (SOIA) și gumă xantan.

Comprimatele de 50 mg și 400 mg conțin și lac de aluminiu indigo carmin (E132) și carmin (E120).

Comprimatele de 100 mg și 300 mg conțin și lac de aluminiu indigo carmin (E132) și oxid galben de fer (E172).

Comprimatele de 200 mg conțin și oxid galben de fer (E172).

Cum arată Trobalt și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Trobalt 50 mg sunt de culoare mov, de formă rotundă și marcate cu "RTG 50" pe una dintre fețe. Fiecare cutie conține blistere de 21 sau 84 comprimate filmate.

Comprimatele filmate de Trobalt 100 mg sunt de culoare verde, de formă rotundă și marcate cu "RTG 100" pe una dintre fețe. Fiecare cutie conține blistere de 21 sau 84 comprimate filmate.

Comprimatele filmate de Trobalt 200 mg sunt de culoare galbenă, de formă alungită și marcate cu "RTG-200" pe una dintre fețe. Fiecare cutie conține blistere de 84 sau 2 x 84 comprimate filmate.

Comprimatele filmate de Trobalt 300 mg sunt de culoare verde, de formă alungită și marcate cu "RTG-300" pe una dintre fețe. Fiecare cutie conține blistere de 84 sau 2 x 84 comprimate filmate.

Comprimatele filmate Trobalt 400 mg sunt de culoare mov, de formă alungită și marcate cu "RTG-400" pe una dintre fețe. Fiecare cutie conține blistere de 84 sau 2 x 84 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 300
estonia@gsk.com

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA IV

**JUSTIFICAREA RECOMANDĂRII PENTRU O REÎNNOIRE
SUPLIMENTARĂ A AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Medicamentul nu mai este autorizat

JUSTIFICAREA RECOMANDĂRII PENTRU O REÎNNOIRE SUPPLEMENTARĂ A AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pe baza datelor disponibile după acordarea inițială a autorizației de punere pe piață, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru Trobalt rămâne pozitiv, dar consideră de cuviință monitorizarea atentă a profilului său de siguranță din următoarele motive:

Au fost observate tulburări oculare în urma utilizării Trobalt, inclusiv schimbări pigmentare ale retinei. Rămân incertitudini privind impactul acestui risc la pacienți, deoarece există posibilitatea unor anomalii funcționale asociate cu retinopatie, inclusiv diminuarea acuității vizuale potențial severă.

Prin urmare, pe baza profilului de siguranță a Trobalt, CHMP a decis că este necesar ca deținătorul autorizației de punere pe piață să depună o cerere suplimentară de reînnoire a autorizației de punere pe piață peste 5 ani.

Medicamentul nu mai este autorizat