

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Trobalt 50 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg retigabínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Purpurové, okrúhle, filmom obalené tablety s veľkosťou 5,6 mm, s označením „RFG 50“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Trobalt je indikovaný ako prídavná liečba farmakorezistentných parciálnych epileptických záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej pacientom s epilepsiou vo veku 18 rokov alebo starším v prípade, keď sa iné vhodné kombinácie s inými liekmi preukázali ako nedostatočné alebo neboli tolerované.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Trobalt sa musí titrovať podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu, aby sa optimalizovala rovnováha medzi účinnosťou a znášanlivosťou.

Počiatočná celková denná dávka je maximálne 300 mg (100 mg trikrát denne). Následne sa celková denná dávka zvyšuje o maximálne 150 mg každý týždeň, podľa individuálnej odpovede pacienta na liečbu a znášanlivosť liečby. Predpokladá sa, že účinná udržiavacia dávka je v rozmedzí 600 mg/deň a 1 200 mg/deň.

Maximálna celková udržiavacia dávka je 1 200 mg/deň. Bezpečnosť a účinnosť dávok vyšších ako 1 200 mg/deň neboli stanovené.

Ak pacienti vynechajú jednu či viaceré dávky, odporúča sa, aby užili jednotlivú dávku ihneď, ako si na to spomenú.

Po užití zabudnutej dávky sa má počkať minimálne 3 hodiny pred užitím ďalšej dávky a potom sa má pokračovať v obvyklej schéme dávkovania.

Pri vysadzovaní Trobaltu sa dávka musí znižovať postupne počas obdobia aspoň 3 týždňov (pozri časť 4.4).

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov)

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o bezpečnosti a účinnosti retigabínu u pacientov vo veku 65 a viac rokov. U starších pacientov sa odporúča zníženie úvodnej a udržiavacej dávky Trobaltu. Celková denná počiatočná dávka je 150 mg/deň a počas obdobia titrácie dávky sa má celková denná dávka zvyšovať maximálne o 150 mg každý týždeň, podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu a znášanlivosti liečby. Dávky prevyšujúce 900 mg/deň sa neodporúčajú (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Retigabín a jeho metabolity sa vylučujú hlavne renálnou exkréciou.

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min; pozri časť 5.2) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min; pozri časť 5.2) sa odporúča 50 %-né zníženie úvodnej a udržiavacej dávky Trobaltu. Celková denná počiatočná dávka je 150 mg a odporúča sa, aby sa počas obdobia titrácie dávky celková denná dávka zvyšovala o 50 mg každý týždeň, na maximálnu celkovú dávku 600 mg/deň.

Pacienti s ochorením obličiek v konečnom štádiu, ktorí podstupujú hemodialýzu, majú v deň dialýzy užiť tri denné dávky tak, ako zvyčajne. Okrem toho sa bezprostredne po dialýze odporúča jedna doplnková dávka. Ak ku koncu dialýzy dôjde k relapsu epileptických záchvatov, potom sa môže zvážiť podanie ďalšej doplnkovej dávky na začiatku nasledujúcich dialyzačných sedení.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 1 až 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, pozri časť 5.2) nie je potrebné zníženie dávky.

U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre ≥ 7 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, pozri časť 5.2) sa odporúča 50 %-né zníženie úvodnej a udržiavacej dávky Trobaltu. Celková denná počiatočná dávka je 150 mg a odporúča sa, aby sa počas obdobia titrácie dávky celková denná dávka zvyšovala o 50 mg každý týždeň, na maximálnu celkovú dávku 600 mg/deň.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť retigabínu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené (pozri časť 5.2). V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Trobalt je určený na perorálne použitie. Tablety sa musia užívať rozdelené do troch dávok každý deň. Tablety sa majú prehltnúť celé a nemajú sa žuvať, rozdrviť ani rozdeliť.

Trobalt sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Poruchy oka

V dlhodobých klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené pigmentové zmeny (diskolorácia) očných tkanív, vrátane sietnice, ktoré sa niekedy, ale nie vždy, vyskytovali spolu s pigmentovými zmenami kože, pier alebo nechtov (pozri nasledujúci odsek a časť 4.8). U niektorých osôb bola hlásená reverzibilita pigmentácie sietnice po ukončení liečby retigabínom. Dlhodobá prognóza týchto zistení nie je v súčasnosti známa, ale niektoré hlásenia sa spájali so zhoršením zraku.

Navyše sa tiež zistila osobitná forma abnormality makuly s črtami viteliformnej makulopatie (pozri časť 4.8), ktorá bola vo väčšine prípadov diagnostikovaná pomocou zobrazenia optickou koherentnou tomografiou (OCT). Rýchlosť progresie viteliformnej makulopatie a jej vplyv na funkcie sietnice a makuly nie sú jasné. Hlásené boli abnormality zraku (zúženie zorného poľa, strata centrálnej citlivosti a znížená zraková ostrosť).

Všetci pacienti musia podstúpiť komplexné oftalmologické vyšetrenia pred začiatkom liečby a potom minimálne raz za 6 mesiacov, ktoré majú zahŕňať vyšetrenie zrakové ostrosti, vyšetrenie štrbinovou lampou, zhotovenie fotografie očného pozadia s dilatáciou zrenice a zobrazenie makuly pomocou OCT. Ak sa zistia zmeny pigmentácie sietnice, viteliformná makulopatia alebo zmeny zraku, v liečbe Trobaltom sa má pokračovať až po starostlivom prehodnotení vyváženia prínosov a rizík. Ak sa v liečbe pokračuje, pacient musí byť dôkladnejšie sledovaný.

Poruchy kože

V dlhodobých klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené pigmentové zmeny (diskolorácia) kože, pier alebo nechtov, ktoré sa niekedy, ale nie vždy, vyskytovali spolu s pigmentovými zmenami očných tkanív (pozri predchádzajúci odsek a časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa tieto zmeny vyvinú, sa má v liečbe Trobaltom pokračovať až po starostlivom prehodnotení vyváženia prínosov a rizík.

Retencia moču

V kontrolovaných klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené retencia moču, dyzúria a oneskorený začiatok močenia, obvykle v priebehu prvých 8 týždňov liečby (pozri časť 4.8). Trobalt sa musí používať obozretne u pacientov s rizikom retencie moču a odporúča sa upozorniť pacientov na riziko týchto možných účinkov.

QT interval

Štúdia sledujúca vodivosť srdca u zdravých jedincov preukázala, že retigabín titrovaný na 1 200 mg/deň vyvolal predĺženie QT intervalu. Priemerné zvýšenie individuálnej korigovanej hodnoty QT intervalu (QTcI) až o 6,7 ms (horná hranica 95 % jednostranného intervalu spoľahlivosti IS 12,6 ms) bolo pozorované do 3 hodín od podania dávky. Je potrebná obozretnosť pri predpisovaní Trobaltu spolu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a u pacientov s preukázaným predĺžením QT intervalu, kongestívnym srdcovým zlyhaním, hypertrofiou komôr, hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou a u pacientov začínajúcich liečbu, ktorí majú 65 a viac rokov.

U týchto pacientov sa odporúča zaznamenať elektrokardiogram (EKG) pred začiatkom liečby Trobaltom a u pacientov s východiskovou korigovanou hodnotou QT intervalu > 440 ms sa má EKG zaznamenať po dosiahnutí udržiavacej dávky.

Psychické poruchy

V kontrolovaných klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené stavy zmätenosti, psychotické poruchy a halucinácie (pozri časť 4.8). Tieto účinky sa obvykle vyskytli v priebehu prvých 8 týždňov liečby a u postihnutých pacientov často viedli k vysadeniu liečby. Odporúča sa upozorniť pacientov na riziko týchto možných účinkov.

Riziko samovraždy

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií s antiepileptickými liekmi ukázala malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pri retigabíne.

U pacientov je preto potrebné sledovať príznaky suicidálnych myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok alebo správania.

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov)

U starších pacientov môže byť zvýšené riziko nežiaducich účinkov na centrálny nervový systém, retencie moču a fibrilácie predsiení. V tejto skupine pacientov sa Trobalt musí používať obozretne a odporúča sa zníženie úvodnej a udržiavacej dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Epileptické záchvaty z vysadenia lieku

Trobalt sa musí vysadzovať postupne, aby sa minimalizovala možnosť vzniku spontánnych epileptických záchvatov. Odporúča sa znižovať dávku Trobaltu počas obdobia minimálne 3 týždňov, pokiaľ z hľadiska bezpečnosti nie je nutné náhle vysadenie lieku (pozri časť 4.2).

Laboratórne vyšetrenia

Retigabín preukázateľne interferuje s klinickým laboratórnym vyšetrením koncentrácie bilirubínu v sére aj v moči, čo môže viesť k falošne zvýšeným hodnotám.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Ďalšie antiepileptické lieky

Údaje získané *in vitro* preukázali nízky potenciál interakcií s ďalšími antiepileptickými liekmi (pozri časť 5.2). Potenciál liekových interakcií sa preto hodnotil na základe súhrnnej analýzy naprieč klinickými štúdiami a hoci sa nepovažujú za také rozsiahle ako samostatné klinické interakčné štúdie, výsledky podporujú údaje získané *in vitro*.

Na základe týchto súhrnných údajov retigabín nespôsobil klinicky významné účinky na minimálne plazmatické koncentrácie nasledujúcich antiepileptických liekov:

- karbamazepín, klobazam, klonazepam, gabapentín, lamotrigín, levetiracetam, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín, pregabalín, topiramát, valproát, zonisamid.

Okrem toho, na základe súhrnných údajov, nasledujúce antiepileptické lieky nemali žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku retigabínu:

- lamotrigín, levetiracetam, oxkarbazepín, topiramát, valproát.

Táto analýza takisto nepreukázala klinicky významný účinok induktorov (fenytoínu, karbamazepínu a fenobarbitalu) na klírens retigabínu.

Avšak údaje o farmakokinetike v rovnovážnom stave získané z obmedzeného počtu pacientov v menších štúdiách fázy II poukázali na to, že:

- fenytoín môže znížiť systémovú expozíciu retigabínu o 35 %
- karbamazepín môže znížiť systémovú expozíciu retigabínu o 33 %

Interakcia s digoxínom

Údaje zo štúdie *in vitro* ukázali, že N-acetylový metabolit retigabínu (NAMR) inhiboval P-glykoproteínom sprostredkovaný transport digoxínu spôsobom závislým od koncentrácie.

Na základe štúdie vykonanej so zdravými dobrovoľníkmi sa zistilo, že podávanie terapeutických dávok retigabínu (600 - 1 200 mg/deň) viedlo k miernemu (8 - 18 %) zvýšeniu hodnoty AUC digoxínu po perorálnom podaní jednorazovej dávky digoxínu. Toto zvýšenie zrejme nezáviselo od dávky retigabínu a nepovažuje sa za klinicky významné. Nedošlo k žiadnej významnej zmene hodnoty C_{max} digoxínu. Nie je potrebná žiadna úprava dávky digoxínu.

Interakcia s anestetikami

Trobalt môže predĺžiť trvanie anestézie navodenej niektorými anestetikami (napríklad sodnou soľou tiopentalu; pozri časť 5.1).

Interakcia s alkoholom

Súbežné podanie etanolu (1,0 g/kg) s retigabínom (200 mg) malo za následok zintenzívnenie rozmazaného videnia u zdravých dobrovoľníkov. Odporúča sa upozorniť pacientov na možné účinky na zrak, keď Trobalt užijú spolu s alkoholom.

Perorálne kontraceptíva

Pri podávaní retigabínu v dávkach do 750 mg/deň sa nezistil klinicky významný vplyv retigabínu na farmakokinetiku estrogénu (etinylestradiolu) alebo progestagénu (noretindronu), ktoré tvorili zložky perorálnej antikoncepcnej tablety. Okrem toho sa nezistil klinicky významný vplyv nízкодávkovej kombinovanej perorálnej antikoncepcnej tablety na farmakokinetiku retigabínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Všeobecné riziko spojené s antiepileptickými liekmi

Ženám vo fertilnom veku sa musí poskytnúť odborná rada. Keď žena plánuje otehotnieť, potreba liečby antiepileptickými liekmi sa musí prehodnotiť. U žien liečených na epilepsiu je potrebné vyhnúť sa náhlemu prerušeniu liečby antiepileptickými liekmi, pretože to môže viesť k relapsu epileptických záchvatov, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu aj pre plod.

Riziko vrodenných malformácií je zvýšené na dvojnásobok až trojnásobok u potomkov matiek liečených antiepileptickými liekmi v porovnaní s očakávaným výskytom vo všeobecnej populácii, ktorý je približne 3 %. Najčastejšie hlásené defekty sú rázštepy, kardiovaskulárne malformácie a defekty nervovej trubice. Liečba viacerými antiepileptickými liekmi sa spája s vyšším rizikom vrodenných malformácií ako monoterapia, a preto sa má vždy, keď je to možné, použiť monoterapia.

Riziko spojené s Trobaltom

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití retigabínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity, pretože plazmatické hladiny liečiva dosiahnuté v týchto štúdiách boli nižšie ako hladiny dosiahnuté u ľudí pri odporúčaných dávkach (pozri časť 5.3). V štúdiách sledujúcich vývoj potkanov, ktorých matky boli liečené retigabínom počas gravidity, sa zistil oneskorený vznik sluchovej úľakovej reakcie mláďat (pozri časť 5.3). Klinický význam tohto zistenia nie je známy.

Trobalt sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa retigabín vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie retigabínu a/alebo jeho metabolitov do materského mlieka. Rozhodnutie, či pokračovať v dojčení/ukončiť dojčenie alebo či pokračovať v liečbe/ukončiť liečbu Trobaltom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby Trobaltom pre ženu.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa v súvislosti s liečbou retigabínom nezistili žiadne účinky na fertilitu. Avšak plazmatické hladiny liečiva dosiahnuté v týchto štúdiách boli nižšie ako hladiny dosiahnuté u ľudí pri odporúčaných dávkach (pozri časť 5.3).

Vplyv retigabínu na fertilitu u ľudí nebol stanovený.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V kontrolovaných klinických štúdiách boli hlásené nežiaduce reakcie ako závraty, somnolencia, diplopia a rozmazané videnie, a to hlavne počas obdobia titrácie dávky (pozri časť 4.8). Odporúča sa upozorniť pacientov na riziko takýchto nežiaducich reakcií na začiatku liečby a po každej titrácii dávky a upozorniť ich na to, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokiaľ nezistia, ako na nich Trobalt pôsobí.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V súhrnných bezpečnostných údajoch z troch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdií mali nežiaduce reakcie obvykle ľahkú až stredne ťažkú intenzitu a najčastejšie boli hlásené v priebehu prvých 8 týždňov liečby. Zjavná súvislosť s dávkou bola pri závratoch, somnolencii, stave zmätenosti, afázii, poruche koordinácie, tremore, poruche rovnováhy, zhoršení pamäti, poruche chôdze, rozmazanom videní a zápche.

Nežiaduce reakcie, pri ktorých sa najčastejšie hlásilo, že viedli k prerušeniu liečby, boli závraty, somnolencia, únava a stav zmätenosti.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Na klasifikáciu nežiaducich reakcií sa použilo nasledujúce zadefinovanie frekvencie výskytu:

Veľmi časté:	≥ 1/10
Časté:	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté:	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé:	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé:	< 1/10 000.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy		Zvýšenie telesnej hmotnosti Zvýšená chuť do jedla	
Psychické poruchy		Stav zmätenosti Psychotické poruchy Halucinácie Dezorientácia Úzkosť	
Poruchy nervového systému	Závraty Somnolencia	Amnézia Afázia Porucha koordinácie Vertigo Parestézia Tremor Porucha rovnováhy Zhoršená pamäť Dysfázia Dyzartria Porucha pozornosti Porucha chôdze Myoklónia	Hypokinéza
Poruchy oka	Po niekoľkých rokoch liečby sa pozorovali pigmentové zmeny (diskolorácia) očných tkanív, vrátane sietnice. Niektoré z týchto hlásení sa spájali so zhoršením zraku.	Diplopia Rozmazané videnie Získaná vieliiformná makulopatia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea Zápcha Dyspepsia Suchosť v ústach	Dysfágia
Poruchy pečene a žilových ciest		Zvýšené hodnoty funkčných vyšetrení pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pozorovalo sa modrosivé sfarbenie nechťov, pier a/alebo kože, zvyčajne pri vyšších dávkach a po niekoľkých rokoch liečby.		Kožná vyrážka Hyperhidróza
Poruchy obličiek a močových ciest		Dyzúria Oneskorený začiatok močenia Hematúria Chromatúria	Retencia moču Nefrolitiáza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Asténia Malátnosť Periférny edém	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V súbore súhrnných bezpečnostných údajov boli nežiaduce reakcie súvisiace s dysfunkciou močenia, vrátane retencie moču, hlásené u 5 % pacientov liečených retigabínom (pozri časť 4.4). Väčšina nežiaducich udalostí sa vyskytla v priebehu prvých 8 týždňov liečby a nebola pri nich zjavná súvislosť s dávkou.

V súbore súhrnných údajov bol u pacientov liečených retigabínom stav zmätenosti hlásený u 9 % pacientov, halucinácie u 2 % pacientov a psychotické poruchy u 1 % pacientov (pozri časť 4.4). Väčšina nežiaducich reakcií sa vyskytla v priebehu prvých 8 týždňov liečby a zjavná súvislosť s dávkou bola iba pri stave zmätenosti.

Údaje o nežiaducich udalostiach získané u osôb v klinických skúšaniach ukázali výskyt udalostí, ktorou bola zmena farby nechťov, pier, kože a/alebo sliznice, na pacientoroky expozície rovnajúci sa 3,6 %. Kumulatívny výskyt tejto udalosti po 1 roku, 2 rokoch, 3 rokoch, 4 rokoch a 5 rokoch expozície je približne 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % a 16,7 %, v uvedenom poradí.

Približne 30 - 40 % osôb v klinických skúšaniach, ktoré boli liečené retigabínom a podstúpili kožné a/alebo oftalmologické vyšetrenie, malo nálezy zmeny farby nechťov, pier, kože a/alebo sliznice alebo pigmentácie očí nepostihujúcej sietnicu a približne 15 - 30 % osôb v klinických skúšaniach, ktoré boli liečené retigabínom a podstúpili oftalmologické vyšetrenie, malo nálezy pigmentácie sietnice. Navyše sa zistili prípady získanej viteliformnej makulopatie, a to v klinických štúdiách ako aj zo spontánnych hlásení.

Údaje získané u starších pacientov poukazujú na to, že sa u nich s väčšou pravdepodobnosťou môžu vyskytnúť niektoré nežiaduce udalosti postihujúce centrálny nervový systém, ktoré zahŕňajú somnolenciu, amnéziu, poruchu koordinácie, vertigo, tremor, poruchu rovnováhy, zhoršenú pamäť a poruchu chôdze.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s predávkovaním retigabínom.

Počas klinických štúdií boli hlásené prípady predávkovania retigabínom v dávkach prevyšujúcich 2 500 mg/dň. Navyše k nežiaducim reakciám zisteným pri terapeutických dávkach zahŕňali príznaky predávkovania retigabínom agitovanosť, agresívne správanie a podráždenosť. Hlásené neboli žiadne následky.

V štúdií s dobrovoľníkmi sa srdcová arytmia (zastavenie srdca/asystólia alebo ventrikulárna tachykardia) vyskytla u dvoch jedincov do 3 hodín od užitia jednorazovej 900 mg dávky retigabínu. Aritmia spontánne odoznela a obaja dobrovoľníci sa zotavili bez následkov.

Postup liečby

V prípade predávkovania sa odporúča poskytnúť pacientovi vhodnú podpornú liečbu tak, ako je to klinicky indikované, vrátane monitorovania elektrokardiogramu (EKG). Ďalší postup liečby má byť v súlade s odporúčaniami národného toxikologického centra, keď sú k dispozícii.

Preukázalo sa, že hemodialýza znižuje plazmatické koncentrácie retigabínu a NAMR približne o 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX21.

Mechanizmus účinku

Draslíkové kanály patria medzi napäťovo riadené iónové kanály nachádzajúce sa v neurónoch a sú dôležitými determinantami neurónovej aktivity. Štúdie *in vitro* poukazujú na to, že retigabín pôsobí hlavne prostredníctvom otvorenia neurónových draslíkových kanálov (KCNQ2 [Kv7.2] a KCNQ3 [Kv7.3]). Týmto sa stabilizuje pokojový membránový potenciál a kontroluje sa podprahová elektrická dráždivosť neurónov, a tak sa bráni vzniku epileptiformných výbojov akčných potenciálov. Mutácie v KCNQ kanáloch sú základom niekoľkých ľudských dedičných porúch vrátane epilepsie (KCNQ2 a 3). Mechanizmus účinku retigabínu na draslíkové kanály je dostatočne zdokumentovaný, avšak ďalšie mechanizmy, prostredníctvom ktorých retigabín môže vykazovať antiepileptický účinok, ešte musia byť plne objasnené.

Pri rôznych modeloch epileptických záchvatov retigabín zvýšil prah pre indukciu epileptických záchvatov vyvolanú maximálnym elektrošokom, pentylenetetrazolom, pikrotoxínom a N-metyl-D-aspartátom (NMDA). Retigabín taktiež vykazoval inhibičné vlastnosti pri viacerých modeloch „roznecovania“ (*kindling*), napríklad v plne „rozsvietenom“ stave a v niektorých prípadoch počas rozvoja „roznecovania“. Navyše bol retigabín účinný v predchádzaní záchvatov typu status epilepticus u hlodavcov s epileptogénnymi léziami vyvolanými kobaltom a v inhibovaní tonických kŕčov extenzorov u geneticky vnímavých myší. Význam týchto modelov pre epilepsiu u ľudí však nie je známy.

Farmakodynamické účinky

U potkanov retigabín predlžil dobu spánku navodenú sodnou soľou tiopentalu z približne 4 min na 53 min a dobu spánku navodenú propofolom z približne 8 min na 12 min. Nezistil sa žiadny účinok na dobu spánku navodenú halotanom alebo sodnou soľou metohexitalu. Retigabín môže predĺžiť trvanie anestézie navodenej niektorými anestetikami (napríklad sodnou soľou tiopentalu).

Klinická účinnosť prídavnej liečby retigabínom pri parciálnych epileptických záchvatoch

Vykonané boli tri multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované štúdie s celkovým počtom 1 239 dospelých pacientov hodnotiace účinnosť retigabínu ako prídavnej liečby parciálnych epileptických záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej. Všetci zaradení pacienti museli mať epileptické záchvaty, ktoré neboli dostatočne liečebne zvládané 1 až 3 súběžne užívanými antiepileptickými liekmi a viac než 75 % zo všetkých pacientov užívalo súběžne ≥ 2 antiepileptické lieky. Vo všetkých štúdiách mali pacienti epilepsiu trvajúcu priemerne 22 rokov a priemernú východiskovú frekvenciu výskytu epileptických záchvatov pohybujúcu sa od 8 do 12 v priebehu 28 dní. Pacientom bola náhodne pridelená liečba placebo, alebo retigabínom v dávke 600, 900 alebo 1 200 mg/deň (pozri tabuľku 1). Počas 8-týždňovej úvodnej fázy museli mať pacienti ≥ 4 parciálne epileptické záchvaty v priebehu 28 dní. Pacienti nemohli byť bez epileptických záchvatov ≥ 21 dní. Dĺžka fázy udržiavacej liečby bola 8 alebo 12 týždňov.

Primárne cieľové ukazovatele účinnosti boli:

- percentuálna zmena v 28-dňovej celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov od východiskového stavu po dvojito zaslepenú fázu (kombinujúcu fázu titrácie dávky a fázu udržiavacej liečby) vo všetkých troch štúdiách
- počet pacientov (*responder rate*) odpovedajúcich na liečbu (definovaný ako percento pacientov s ≥ 50 %-ným znížením 28-dňovej celkovej frekvencie výskytu epileptických záchvatov) od východiskového stavu po fázu udržiavacej liečby (iba štúdie 301 a 302).

Retigabín bol účinný v prídavnej liečbe dospelých s parciálnymi epileptickými záchvatmi vo všetkých troch klinických štúdiách (tabuľka 1). Retigabín bol štatisticky významne účinnejší ako placebo, keď sa podával v dávke 600 mg/deň (jedna štúdia), 900 mg/deň (dve štúdie) a 1 200 mg/deň (dve štúdie).

Štúdie neboli navrhnuté tak, aby hodnotili špecifické kombinácie antiepileptických liekov. Účinnosť a bezpečnosť retigabínu súbežne užívaného s antiepileptickými liekmi, ktoré boli menej často používané ako základná liečba v klinických štúdiách, vrátane levetiracetamu, preto neboli definitívne preukázané.

Tabuľka 1. Sumarizácia percentuálnych zmien v 28-dňovej celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov a počtu pacientov odpovedajúcich na liečbu

Štúdia (n=populácia v dvojito zaslepenej fáze; n=populácia vo fáze udržiavacej liečby)	Placebo	Retigabín		
		600 mg/deň	900 mg/deň	1 200 mg/deň
Štúdia 205 (n=396; n=303)				
(Priemerná) % zmena v celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov	13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Počet pacientov odpovedajúcich na liečbu (sekundárny cieľový ukazovateľ)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Štúdia 301 (n=305; n=256)				
(Priemerná) % zmena v celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov	-18 %	~	~	-44 %*
Počet pacientov odpovedajúcich na liečbu	23 %	~	~	56 %*
Štúdia 302 (n=538; n=471)				
(Priemerná) % zmena v celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Počet pacientov odpovedajúcich na liečbu	19 %	39 %*	47 %*	~

* Štatisticky významná, $p \leq 0,05$

~ Dávka sa nesledovala

V otvorených, predĺžených fázach týchto troch placebo kontrolovaných štúdií sa pretrvávanie účinnosti zachovalo počas hodnotiacej doby trvajúcej minimálne 12 mesiacov (365 pacientov).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Trobaltom u pediatrických pacientov vo veku od 0 až po menej ako 2 roky trpiacich Lennoxovým-Gastautovým syndrómom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Trobaltom u pediatrických pacientov vo veku od 2 až po menej ako 18 rokov trpiacich Lennoxovým-Gastautovým syndrómom a u pediatrických pacientov vo veku od 0 až po menej ako 18 rokov trpiacich parciálnymi epileptickými záchvatmi (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po jednorazovej dávke aj po opakovaných perorálnych dávkach sa retigabín rýchlo absorbuje s priemernými hodnotami t_{max} obvykle v rozmedzí 0,5 až 2 hodiny. Absolútna perorálna biologická dostupnosť retigabínu v porovnaní s intravenóznou dávkou je približne 60 %.

Podanie retigabínu s jedlom s vysokým obsahom tuku nemalo za následok žiadnu zmenu celkového rozsahu absorpcie retigabínu, ale jedlo znížilo interindividuálnu variabilitu hodnoty C_{max} (23 %) v porovnaní so stavom nalačno (41 %) a viedlo k zvýšeniu hodnoty C_{max} (38 %). Nepredpokladá sa, že by vplyv jedla na hodnotu C_{max} za bežných klinických podmienok bol klinicky významný. Preto sa Trobalt môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Retigabín sa približne z 80 % viaže na plazmatické bielkoviny pri koncentrácii v rozsahu 0,1 až 2 µg/ml. Distribučný objem retigabínu v rovnovážnom stave je 2 až 3 l/kg po podaní intravenózne dávky.

Biotransformácia

Retigabín sa u ľudí intenzívne metabolizuje. Značná časť dávky retigabínu sa premieňa na inaktívne N-glukuronidy. Retigabín sa metabolizuje aj na N-acetylový metabolit (NAMR), ktorý sa takisto následne glukuronizuje. NAMR má antiepileptický účinok, ale je menej účinný ako retigabín pri zvieracích modeloch epileptických záchvatov.

K dispozícii nie sú dôkazy o hepatálnom oxidačnom metabolizme retigabínu alebo NAMR sprostredkovanom enzýmami cytochrómu P450. Preto je nepravdepodobné, že by súbežné podávanie inhibítorov alebo induktorov enzýmov cytochrómu P450 ovplyvnilo farmakokinetiku retigabínu alebo NAMR.

Štúdie *in vitro* s použitím ľudských pečňových mikrozómov preukázali malý alebo nulový potenciál retigabínu inhibovať hlavné izoenzy my cytochrómu P450 (vrátane CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4/5). Okrem toho retigabín a NAMR neindukovali CYP1A2 alebo CYP3A4/5 v ľudských primárnych hepatocytoch. Preto je nepravdepodobné, že by retigabín ovplyvnil farmakokinetiku substrátov hlavných izoenzýmov cytochrómu P450 prostredníctvom mechanizmu inhibície alebo indukcie.

Eliminácia

K vylučovaniu retigabínu dochádza prostredníctvom kombinácie hepatálneho metabolizmu a renálnej exkrécie. Celkovo sa približne 84 % dávky vylučuje močom, vrátane N-acetylového metabolitu (18 %), N-glukuronidov pôvodnej účinnej látky a N-acetylového metabolitu (24 %), alebo pôvodnej účinnej látky (36 %). Iba 14 % dávky retigabínu sa vylučuje stolicou. Retigabín má plazmatický polčas približne 6 až 10 hodín. Celkový klírens retigabínu z plazmy po podaní intravenózne dávky je spravidla 0,4 až 0,6 l/h/kg.

Linearita

Farmakokinetika retigabínu je v podstate lineárna pri jednorazovej dávke v rozmedzí 25 až 600 mg u zdravých dobrovoľníkov až do 1 200 mg denne u pacientov s epilepsiou, pričom sa neočakáva jeho kumulácia po opakovanom podávaní.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

V štúdií jednorazovej dávky sa hodnota AUC retigabínu zvýšila približne o 30 % u dobrovoľníkov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min) a približne o 100 % u dobrovoľníkov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min), v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Odporúča sa úprava dávky Trobaltu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek, ale neodporúča sa žiadna úprava dávky Trobaltu u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

V štúdií jednorazovej dávky u zdravých dobrovoľníkov a jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek sa hodnota AUC retigabínu zvýšila približne o 100 % u jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

V druhej štúdií jednorazovej dávky u jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, ktorí podstupovali chronickú hemodialýzu (n = 8), malo začatie dialýzy približne 4 hodiny po jednorazovej dávke retigabínu (100 mg) za následok priemerné zníženie plazmatických koncentrácií retigabínu o 52 % od začiatku po koniec dialýzy. Percentuálny pokles plazmatickej koncentrácie počas dialýzy sa pohyboval v rozmedzí od 34 % do 60 % s výnimkou jedného jedinca, u ktorého došlo k 17 % poklesu.

Porucha funkcie pečene

V štúdií jednorazovej dávky sa u dobrovoľníkov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 5 až 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nezistil žiadny klinicky významný vplyv na hodnotu AUC retigabínu. Hodnota AUC retigabínu sa zvýšila približne o 50% u dobrovoľníkov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre 7 až 9 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) a približne o 100 % u dobrovoľníkov s ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre > 9 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča úprava dávky Trobaltu (pozri časť 4.2).

Telesná hmotnosť

V populačnej farmakokinetickú analýze sa klírens retigabínu zvyšoval so zvyšujúcou sa plochou povrchu tela. Avšak toto zvýšenie sa nepovažuje za klinicky významné a keďže dávka retigabínu sa titruje podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu a znášanlivosti liečby, nie je potrebná úprava dávky na základe telesnej hmotnosti.

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov)

V štúdií jednorazovej dávky sa retigabín vylučoval pomalšie u zdravých starších dobrovoľníkov (vo veku 66 až 82 rokov) v porovnaní so zdravými mladšími dospelými dobrovoľníkmi, čo malo za následok vyššiu hodnotu AUC (približne o 40 až 50 %) a dlhší konečný polčas (o 30 %) (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Výsledky štúdie jednorazovej dávky ukázali, že u mladých dospelých dobrovoľníkov bola hodnota C_{max} retigabínu približne o 65 % vyššia u žien ako u mužov a u starších dobrovoľníkov (vo veku 66 až 82 rokov) bola hodnota C_{max} retigabínu približne o 75 % vyššia u žien v porovnaní s mužmi. Keď sa hodnota C_{max} normalizovala vzhľadom na telesnú hmotnosť, hodnoty boli približne o 30 % vyššie u mladých žien ako u mužov a o 40 % vyššie u starších žien v porovnaní s mužmi. Avšak nezistil sa žiaden zjavný rozdiel medzi pohlaviami v klírense normalizovanom vzhľadom na telesnú hmotnosť a keďže dávka retigabínu sa titruje podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu a znášanlivosti liečby, nie je potrebná úprava dávky na základe pohlavia.

Rasa

Post-hoc analýza viacerých štúdií so zdravými dobrovoľníkmi preukázala 20 %-né zníženie klírensu retigabínu u zdravých dobrovoľníkov čiernej pleti v porovnaní so zdravými beloškými dobrovoľníkmi. Avšak tento účinok sa nepovažuje za klinicky významný, a preto sa neodporúča žiadna úprava dávky Trobaltu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika retigabínu u detí mladších ako 12 rokov nebola skúmaná.

Otvorená štúdia zameraná na farmakokinetiku, bezpečnosť a znášanlivosť po opakovanom podávaní vykonaná u piatich osôb vo veku medzi 12 rokmi až menej ako 18 rokmi trpiacich parciálnymi záchvatmi stanovila, že farmakokinetika retigabínu u dospievajúcich sa zhodovala s farmakokinetikou retigabínu u dospelých. Účinnosť a bezpečnosť retigabínu u dospievajúcich však neboli stanovené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Maximálne dávky v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli obmedzené zosilnenými farmakologickými účinkami retigabínu (vrátane ataxie, hypokinézy a tremoru). Pri dávkach, pri ktorých ešte nebol pozorovaný žiaden nežiaduci účinok (*no observed effect level* - NOAEL), bola expozícia zvierat liečivu v týchto štúdiách obvykle nižšia ako expozícia dosiahnutá u ľudí pri odporúčaných klinických dávkach.

V štúdiách na psoch sa zistila distenzia žlčníka, ale nepreukázala sa cholestáza ani iné prejavy dysfunkcie žlčníka a objem vypudenej žlče bol nezmenený. Distenzia žlčníka u psov mala za následok fokálnu kompresiu pečene. Pri klinickom použití sa nezistili žiadne prejavy dysfunkcie žlčníka.

Predklinické údaje získané na základe štúdií genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná toxicita

Retigabín nemá žiaden vplyv na fertilitu ani na celkovú reprodukčnú výkonnosť.

U potkanov prechádzal retigabín a/alebo jeho metabolity placentou, čo viedlo ku koncentráciám v tkanivách, ktoré boli u zvieracích matiek a plodov podobné.

Po podávaní retigabínu gravidným zvieratám počas obdobia organogenézy sa nepreukázala teratogenita. V štúdií perinatálneho a postnatálneho vývoja u potkanov sa retigabín dával do súvislosti so zvýšenou perinatálnou mortalitou po podávaní počas gravidity. Navyše došlo k oneskorenému vzniku sluchovej ťľakovej reakcie. Tieto nálezy boli zjavné pri hladinách expozície nižších ako sú hladiny expozície dosiahnuté pri klinicky odporúčaných dávkach a boli sprevádzané toxickými účinkami na matku (vrátane ataxie, hypokinézy, tremoru a zníženého prírastku telesnej hmotnosti). Toxické účinky na matku bránili podávaniu vyšších dávok zvieracím matkám, a teda aj dedukcii bezpečnostného rozmedzia týkajúceho sa liečby ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Sodná soľ kroskarmelózy
Hypromelóza
Magneziumstearát
Mikrokryštalická celulóza.

Filmový obal

50 mg tablety:
Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec (E553b)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Karmín (E120)
Sójový lecitín
Xantánová guma

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

50 mg tablety:
Nepriehľadné blistre z PVC-PVDC-hliníkovej fólie. Balenia obsahujúce 21 alebo 84 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. marca 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. januára 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Trobalt 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg retigabínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Zelené, okrúhle, filmom obalené tablety s veľkosťou 7,1 mm, s označením „RTC 100“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Trobalt je indikovaný ako prídavná liečba farmakorezistentných parciálnych epileptických záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej pacientom s epilepsiou vo veku 18 rokov alebo starším v prípade, keď sa iné vhodné kombinácie s inými liekmi preukázali ako nedostatočné alebo neboli tolerované.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Trobalt sa musí titrovať podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu, aby sa optimalizovala rovnováha medzi účinnosťou a znášanlivosťou.

Počiatočná celková denná dávka je maximálne 300 mg (100 mg trikrát denne). Následne sa celková denná dávka zvyšuje o maximálne 150 mg každý týždeň, podľa individuálnej odpovede pacienta na liečbu a znášanlivosť liečby. Predpokladá sa, že účinná udržiavacia dávka je v rozmedzí 600 mg/deň a 1 200 mg/deň.

Maximálna celková udržiavacia dávka je 1 200 mg/deň. Bezpečnosť a účinnosť dávok vyšších ako 1 200 mg/deň neboli stanovené.

Ak pacienti vynechajú jednu či viaceré dávky, odporúča sa, aby užili jednotlivú dávku ihneď, ako si na to spomenú.

Po užití zabudnutej dávky sa má počkať minimálne 3 hodiny pred užitím ďalšej dávky a potom sa má pokračovať v obvyklej schéme dávkovania.

Pri vysadzovaní Trobaltu sa dávka musí znižovať postupne počas obdobia aspoň 3 týždňov (pozri časť 4.4).

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov)

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o bezpečnosti a účinnosti retigabínu u pacientov vo veku 65 a viac rokov. U starších pacientov sa odporúča zníženie úvodnej a udržiavacej dávky Trobaltu. Celková denná počiatočná dávka je 150 mg/deň a počas obdobia titrácie dávky sa má celková denná dávka zvyšovať maximálne o 150 mg každý týždeň, podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu a znášanlivosti liečby. Dávky prevyšujúce 900 mg/deň sa neodporúčajú (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Retigabín a jeho metabolity sa vylučujú hlavne renálnou exkréciou.

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min; pozri časť 5.2) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min; pozri časť 5.2) sa odporúča 50 %-né zníženie úvodnej a udržiavacej dávky Trobaltu. Celková denná počiatočná dávka je 150 mg a odporúča sa, aby sa počas obdobia titrácie dávky celková denná dávka zvyšovala o 50 mg každý týždeň, na maximálnu celkovú dávku 600 mg/deň.

Pacienti s ochorením obličiek v konečnom štádiu, ktorí podstupujú hemodialýzu, majú v deň dialýzy užiť tri denné dávky tak, ako zvyčajne. Okrem toho sa bezprostredne po dialýze odporúča jedna doplnková dávka. Ak ku koncu dialýzy dôjde k relapsu epileptických záchvatov, potom sa môže zvážiť podanie ďalšej doplnkovej dávky na začiatku nasledujúcich dialyzačných sedení.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 1 až 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, pozri časť 5.2) nie je potrebné zníženie dávky.

U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre ≥ 7 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, pozri časť 5.2) sa odporúča 50 %-né zníženie úvodnej a udržiavacej dávky Trobaltu. Celková denná počiatočná dávka je 150 mg a odporúča sa, aby sa počas obdobia titrácie dávky celková denná dávka zvyšovala o 50 mg každý týždeň, na maximálnu celkovú dávku 600 mg/deň.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť retigabínu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené (pozri časť 5.2). V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Trobalt je určený na perorálne použitie. Tablety sa musia užívať rozdelené do troch dávok každý deň. Tablety sa majú prehltnúť celé a nemajú sa žuvať, rozdrviť ani rozdeliť.

Trobalt sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Poruchy oka

V dlhodobých klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené pigmentové zmeny (diskolorácia) očných tkanív, vrátane sietnice, ktoré sa niekedy, ale nie vždy, vyskytovali spolu s pigmentovými zmenami kože, pier alebo nechtov (pozri nasledujúci odsek a časť 4.8). U niektorých osôb bola hlásená reverzibilita pigmentácie sietnice po ukončení liečby retigabínom. Dlhodobá prognóza týchto zistení nie je v súčasnosti známa, ale niektoré hlásenia sa spájali so zhoršením zraku.

Navyše sa tiež zistila osobitná forma abnormality makuly s črtami viteliformnej makulopatie (pozri časť 4.8), ktorá bola vo väčšine prípadov diagnostikovaná pomocou zobrazenia optickou koherentnou tomografiou (OCT). Rýchlosť progresie viteliformnej makulopatie a jej vplyv na funkcie sietnice a makuly nie sú jasné. Hlásené boli abnormality zraku (zúženie zorného poľa, strata centrálnej citlivosti a znížená zraková ostrosť).

Všetci pacienti musia podstúpiť komplexné oftalmologické vyšetrenia pred začiatkom liečby a potom minimálne raz za 6 mesiacov, ktoré majú zahŕňať vyšetrenie zrakové ostrosti, vyšetrenie štrbinovou lampou, zhotovenie fotografie očného pozadia s dilatáciou zrenice a zobrazenie makuly pomocou OCT. Ak sa zistia zmeny pigmentácie sietnice, viteliformná makulopatia alebo zmeny zraku, v liečbe Trobaltom sa má pokračovať až po starostlivom prehodnotení vyváženia prínosov a rizík. Ak sa v liečbe pokračuje, pacient musí byť dôkladnejšie sledovaný.

Poruchy kože

V dlhodobých klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené pigmentové zmeny (diskolorácia) kože, pier alebo nechtov, ktoré sa niekedy, ale nie vždy, vyskytovali spolu s pigmentovými zmenami očných tkanív (pozri predchádzajúci odsek a časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa tieto zmeny vyvinú, sa má v liečbe Trobaltom pokračovať až po starostlivom prehodnotení vyváženia prínosov a rizík.

Retencia moču

V kontrolovaných klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené retencia moču, dyzúria a oneskorený začiatok močenia, obvykle v priebehu prvých 8 týždňov liečby (pozri časť 4.8). Trobalt sa musí používať obozretne u pacientov s rizikom retencie moču a odporúča sa upozorniť pacientov na riziko týchto možných účinkov.

QT interval

Štúdia sledujúca vodivosť srdca u zdravých jedincov preukázala, že retigabín titrovaný na 1 200 mg/deň vyvolal predĺženie QT intervalu. Priemerné zvýšenie individuálnej korigovanej hodnoty QT intervalu (QTcI) až o 6,7 ms (horná hranica 95 % jednostranného intervalu spoľahlivosti IS 12,6 ms) bolo pozorované do 3 hodín od podania dávky. Je potrebná obozretnosť pri predpisovaní Trobaltu spolu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a u pacientov s preukázaným predĺžením QT intervalu, kongestívnym srdcovým zlyhaním, hypertrofiou komôr, hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou a u pacientov začínajúcich liečbu, ktorí majú 65 a viac rokov.

U týchto pacientov sa odporúča zaznamenať elektrokardiogram (EKG) pred začiatkom liečby Trobaltom a u pacientov s východiskovou korigovanou hodnotou QT intervalu > 440 ms sa má EKG zaznamenať po dosiahnutí udržiavacej dávky.

Psychické poruchy

V kontrolovaných klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené stavy zmätenosti, psychotické poruchy a halucinácie (pozri časť 4.8). Tieto účinky sa obvykle vyskytli v priebehu prvých 8 týždňov liečby a u postihnutých pacientov často viedli k vysadeniu liečby. Odporúča sa upozorniť pacientov na riziko týchto možných účinkov.

Riziko samovraždy

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií s antiepileptickými liekmi ukázala malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pri retigabíne.

U pacientov je preto potrebné sledovať príznaky suicidálnych myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok alebo správania.

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov)

U starších pacientov môže byť zvýšené riziko nežiaducich účinkov na centrálny nervový systém, retencie moču a fibrilácie predsiení. V tejto skupine pacientov sa Trobalt musí používať obozretne a odporúča sa zníženie úvodnej a udržiavacej dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Epileptické záchvaty z vysadenia lieku

Trobalt sa musí vysadzovať postupne, aby sa minimalizovala možnosť vzniku spontánnych epileptických záchvatov. Odporúča sa znižovať dávku Trobaltu počas obdobia minimálne 3 týždňov, pokiaľ z hľadiska bezpečnosti nie je nutné náhle vysadenie lieku (pozri časť 4.2).

Laboratórne vyšetrenia

Retigabín preukázateľne interferuje s klinickým laboratórnym vyšetrením koncentrácie bilirubínu v sére aj v moči, čo môže viesť k falošne zvýšeným hodnotám.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Ďalšie antiepileptické lieky

Údaje získané *in vitro* preukázali nízky potenciál interakcií s ďalšími antiepileptickými liekmi (pozri časť 5.2). Potenciál liekových interakcií sa preto hodnotil na základe súhrnnej analýzy naprieč klinickými štúdiami a hoci sa nepovažujú za také rozsiahle ako samostatné klinické interakčné štúdie, výsledky podporujú údaje získané *in vitro*.

Na základe týchto súhrnných údajov retigabín nespôsobil klinicky významné účinky na minimálne plazmatické koncentrácie nasledujúcich antiepileptických liekov:

- karbamazepín, klobazam, klonazepam, gabapentín, lamotrigín, levetiracetam, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín, pregabalín, topiramát, valproát, zonisamid.

Okrem toho, na základe súhrnných údajov, nasledujúce antiepileptické lieky nemali žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku retigabínu:

- lamotrigín, levetiracetam, oxkarbazepín, topiramát, valproát.

Táto analýza takisto nepreukázala klinicky významný účinok induktorov (fenytoínu, karbamazepínu a fenobarbitalu) na klírens retigabínu.

Avšak údaje o farmakokinetike v rovnovážnom stave získané z obmedzeného počtu pacientov v menších štúdiách fázy II poukázali na to, že:

- fenytoín môže znížiť systémovú expozíciu retigabínu o 35 %
- karbamazepín môže znížiť systémovú expozíciu retigabínu o 33 %

Interakcia s digoxínom

Údaje zo štúdie *in vitro* ukázali, že N-acetylový metabolit retigabínu (NAMR) inhiboval P-glykoproteínom sprostredkovaný transport digoxínu spôsobom závislým od koncentrácie.

Na základe štúdie vykonanej so zdravými dobrovoľníkmi sa zistilo, že podávanie terapeutických dávok retigabínu (600 - 1 200 mg/deň) viedlo k miernemu (8 - 18 %) zvýšeniu hodnoty AUC digoxínu po perorálnom podaní jednorazovej dávky digoxínu. Toto zvýšenie zrejme nezáviselo od dávky retigabínu a nepovažuje sa za klinicky významné. Nedošlo k žiadnej významnej zmene hodnoty C_{max} digoxínu. Nie je potrebná žiadna úprava dávky digoxínu.

Interakcia s anestetikami

Trobalt môže predĺžiť trvanie anestézie navodenej niektorými anestetikami (napríklad sodnou soľou tiopentalu; pozri časť 5.1).

Interakcia s alkoholom

Súbežné podanie etanolu (1,0 g/kg) s retigabínom (200 mg) malo za následok zintenzívnenie rozmazaného videnia u zdravých dobrovoľníkov. Odporúča sa upozorniť pacientov na možné účinky na zrak, keď Trobalt užijú spolu s alkoholom.

Perorálne kontraceptíva

Pri podávaní retigabínu v dávkach do 750 mg/deň sa nezistil klinicky významný vplyv retigabínu na farmakokinetiku estrogénu (etinylestradiolu) alebo progestagénu (noretindronu), ktoré tvorili zložky perorálnej antikoncepcnej tablety. Okrem toho sa nezistil klinicky významný vplyv nízкодávkovej kombinovanej perorálnej antikoncepcnej tablety na farmakokinetiku retigabínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Všeobecné riziko spojené s antiepileptickými liekmi

Ženám vo fertilnom veku sa musí poskytnúť odborná rada. Keď žena plánuje otehotnieť, potreba liečby antiepileptickými liekmi sa musí prehodnotiť. U žien liečených na epilepsiu je potrebné vyhnúť sa náhlemu prerušeniu liečby antiepileptickými liekmi, pretože to môže viesť k relapsu epileptických záchvatov, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu aj pre plod.

Riziko vrodených malformácií je zvýšené na dvojnásobok až trojnásobok u potomkov matiek liečených antiepileptickými liekmi v porovnaní s očakávaným výskytom vo všeobecnej populácii, ktorý je približne 3 %. Najčastejšie hlásené defekty sú rásžtep pery, kardiovaskulárne malformácie a defekty nervovej trubice. Liečba viacerými antiepileptickými liekmi sa spája s vyšším rizikom vrodených malformácií ako monoterapia, a preto sa má vždy, keď je to možné, použiť monoterapia.

Riziko spojené s Trobaltom

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití retigabínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity, pretože plazmatické hladiny liečiva dosiahnuté v týchto štúdiách boli nižšie ako hladiny dosiahnuté u ľudí pri odporúčaných dávkach (pozri časť 5.3).

V štúdiách sledujúcich vývoj potkanov, ktorých matky boli liečené retigabínom počas gravidity, sa zistil oneskorený vznik sluchovej úľakovej reakcie mláďat (pozri časť 5.3). Klinický význam tohto zistenia nie je známy.

Trobalt sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa retigabín vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie retigabínu a/alebo jeho metabolitov do materského mlieka. Rozhodnutie, či pokračovať v dojčení/ukončiť dojčenie alebo či pokračovať v liečbe/ukončiť liečbu Trobaltom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby Trobaltom pre ženu.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa v súvislosti s liečbou retigabínom nezistili žiadne účinky na fertilitu. Avšak plazmatické hladiny liečiva dosiahnuté v týchto štúdiách boli nižšie ako hladiny dosiahnuté u ľudí pri odporúčaných dávkach (pozri časť 5.3).

Vplyv retigabínu na fertilitu u ľudí nebol stanovený.

4.7 Ovpľyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V kontrolovaných klinických štúdiách boli hlásené nežiaduce reakcie ako závraty, somnolencia, diplopia a rozmazané videnie, a to hlavne počas obdobia titrácie dávky (pozri časť 4.8). Odporúča sa upozorniť pacientov na riziko takýchto nežiaducich reakcií na začiatku liečby a po každej titrácii dávky a upozorniť ich na to, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokiaľ nezistia, ako na nich Trobalt pôsobí.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V súhrnných bezpečnostných údajoch z troch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdií mali nežiaduce reakcie obvykle ľahkú až stredne ťažkú intenzitu a najčastejšie boli hlásené v priebehu prvých 8 týždňov liečby. Zjavná súvislosť s dávkou bola pri závratoch, somnolencii, stave zmätenosti, afázii, poruche koordinácie, tremore, poruche rovnováhy, zhoršení pamäti, poruche chôdze, rozmazanom videní a zápche.

Nežiaduce reakcie, pri ktorých sa najčastejšie hlásilo, že viedli k prerušeniu liečby, boli závraty, somnolencia, únava a stavy zmätenosti.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Na klasifikáciu nežiaducich reakcií sa použilo nasledujúce zadefinovanie frekvencie výskytu:

Veľmi časté:	≥ 1/10
Časté:	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté:	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé:	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé:	< 1/10 000.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy		Zvýšenie telesnej hmotnosti Zvýšená chuť do jedla	
Psychické poruchy		Stav zmätenosti Psychotické poruchy Halucinácie Dezorientácia Úzkosť	
Poruchy nervového systému	Závraty Somnolencia	Amnézia Afázia Porucha koordinácie Vertigo Parestézia Tremor Porucha rovnováhy Zhoršená pamäť Dysfázia Dyzartria Porucha pozornosti Porucha chôdze Myoklónia	Hypokinéza
Poruchy oka	Po niekoľkých rokoch liečby sa pozorovali pigmentové zmeny (diskolorácia) očných tkanív, vrátane sietnice. Niektoré z týchto hlásení sa spájali so zhoršením zraku.	Diplopia Rozmazané videnie Získaná viteliformná makulopatia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea Zápcha Dyspepsia Suchosť v ústach	Dysfágia
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšené hodnoty funkčných vyšetrení pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pozorovalo sa modrosivé sfarbenie nechtov, pier a/alebo kože, zvyčajne pri vyšších dávkach a po niekoľkých rokoch liečby.		Kožná vyrážka Hyperhidróza
Poruchy obličiek a močových ciest		Dyzúria Oneskorený začiatok močenia Hematúria Chromatúria	Retencia moču Nefrolitiáza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Asténia Malátnosť Periférny edém	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V súbore súhrnných bezpečnostných údajov boli nežiaduce reakcie súvisiace s dysfunkciou močenia, vrátane retencie moču, hlásené u 5 % pacientov liečených retigabínom (pozri časť 4.4). Väčšina nežiaducich udalostí sa vyskytla v priebehu prvých 8 týždňov liečby a nebola pri nich zjavná súvislosť s dávkou.

V súbore súhrnných údajov bol u pacientov liečených retigabínom stav zmätenosti hlásený u 9 % pacientov, halucinácie u 2 % pacientov a psychotické poruchy u 1 % pacientov (pozri časť 4.4). Väčšina nežiaducich reakcií sa vyskytla v priebehu prvých 8 týždňov liečby a zjavná súvislosť s dávkou bola iba pri stave zmätenosti.

Údaje o nežiaducich udalostiach získané u osôb v klinických skúšaniach ukázali výskyt udalostí, ktorou bola zmena farby nechťov, pier, kože a/alebo sliznice, na pacientoroky expozície rovnajúci sa 3,6 %. Kumulatívny výskyt tejto udalosti po 1 roku, 2 rokoch, 3 rokoch, 4 rokoch a 5 rokoch expozície je približne 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % a 16,7 %, v uvedenom poradí.

Približne 30 - 40 % osôb v klinických skúšaniach, ktoré boli liečené retigabínom a podstúpili kožné a/alebo oftalmologické vyšetrenie, malo nálezy zmeny farby nechťov, pier, kože a/alebo sliznice alebo pigmentácie očí nepostihujúcej sietnicu a približne 15 - 30 % osôb v klinických skúšaniach, ktoré boli liečené retigabínom a podstúpili oftalmologické vyšetrenie, malo nálezy pigmentácie sietnice. Navyše sa zistili prípady získanej viteliformnej makulopatie, a to v klinických štúdiách ako aj zo spontánnych hlásení.

Údaje získané u starších pacientov poukazujú na to, že sa u nich s väčšou pravdepodobnosťou môžu vyskytnúť niektoré nežiaduce udalosti postihujúce centrálny nervový systém, ktoré zahŕňajú somnolenciu, amnéziu, poruchu koordinácie, vertigo, tremor, poruchu rovnováhy, zhoršenú pamäť a poruchu chôdze.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s predávkovaním retigabínom.

Počas klinických štúdií boli hlásené prípady predávkovania retigabínom v dávkach prevyšujúcich 2 500 mg/dň. Navyše k nežiaducim reakciám zisteným pri terapeutických dávkach zahŕňali príznaky predávkovania retigabínom agitovanosť, agresívne správanie a podráždenosť. Hlásené neboli žiadne následky.

V štúdií s dobrovoľníkmi sa srdcová arytmia (zastavenie srdca/asystólia alebo ventrikulárna tachykardia) vyskytla u dvoch jedincov do 3 hodín od užitia jednorazovej 900 mg dávky retigabínu. Aritmia spontánne odoznela a obaja dobrovoľníci sa zotavili bez následkov.

Postup liečby

V prípade predávkovania sa odporúča poskytnúť pacientovi vhodnú podpornú liečbu tak, ako je to klinicky indikované, vrátane monitorovania elektrokardiogramu (EKG). Ďalší postup liečby má byť v súlade s odporúčaniami národného toxikologického centra, keď sú k dispozícii.

Preukázalo sa, že hemodialýza znižuje plazmatické koncentrácie retigabínu a NAMR približne o 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX21.

Mechanizmus účinku

Draslíkové kanály patria medzi napäťovo riadené iónové kanály nachádzajúce sa v neurónoch a sú dôležitými determinantami neurónovej aktivity. Štúdie *in vitro* poukazujú na to, že retigabín pôsobí hlavne prostredníctvom otvorenia neurónových draslíkových kanálov (KCNQ2 [Kv7.2] a KCNQ3 [Kv7.3]). Týmto sa stabilizuje pokojový membránový potenciál a kontroluje sa podprahová elektrická dráždivosť neurónov, a tak sa bráni vzniku epileptiformných výbojov akčných potenciálov. Mutácie v KCNQ kanáloch sú základom niekoľkých ľudských dedičných porúch vrátane epilepsie (KCNQ2 a 3). Mechanizmus účinku retigabínu na draslíkové kanály je dostatočne zdokumentovaný, avšak ďalšie mechanizmy, prostredníctvom ktorých retigabín môže vykazovať antiepileptický účinok, ešte musia byť plne objasnené.

Pri rôznych modeloch epileptických záchvatov retigabín zvýšil prah pre indukciu epileptických záchvatov vyvolanú maximálnym elektrošokom, pentylenetetrazolom, pikrotoxínom a N-metyl-D-aspartátom (NMDA). Retigabín taktiež vykazoval inhibičné vlastnosti pri viacerých modeloch „roznecovania“ (*kindling*), napríklad v plne „rozsvietenom“ stave a v niektorých prípadoch počas rozvoja „roznecovania“. Navyše bol retigabín účinný v predchádzaní záchvatov typu status epilepticus u hlodavcov s epileptogénnymi léziami vyvolanými kobaltom a v inhibovaní tonických kŕčov extenzorov u geneticky vnímavých myší. Význam týchto modelov pre epilepsiu u ľudí však nie je známy.

Farmakodynamické účinky

U potkanov retigabín predlžil dobu spánku navodenú sodnou soľou tiopentalu z približne 4 min na 53 min a dobu spánku navodenú propofolom z približne 8 min na 12 min. Nezistil sa žiadny účinok na dobu spánku navodenú halotanom alebo sodnou soľou metohexitalu. Retigabín môže predĺžiť trvanie anestézie navodenej niektorými anestetikami (napríklad sodnou soľou tiopentalu).

Klinická účinnosť prídavnej liečby retigabínom pri parciálnych epileptických záchvatoch

Vykonané boli tri multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované štúdie s celkovým počtom 1 239 dospelých pacientov hodnotiace účinnosť retigabínu ako prídavnej liečby parciálnych epileptických záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej. Všetci zaradení pacienti museli mať epileptické záchvaty, ktoré neboli dostatočne liečebne zvládané 1 až 3 súběžne užívanými antiepileptickými liekmi a viac než 75 % zo všetkých pacientov užívalo súběžne ≥ 2 antiepileptické lieky. Vo všetkých štúdiách mali pacienti epilepsiu trvajúcu priemerne 22 rokov a priemernú východiskovú frekvenciu výskytu epileptických záchvatov pohybujúcu sa od 8 do 12 v priebehu 28 dní. Pacientom bola náhodne pridelená liečba placebo, alebo retigabínom v dávke 600, 900 alebo 1 200 mg/deň (pozri tabuľku 1). Počas 8-týždňovej úvodnej fázy museli mať pacienti ≥ 4 parciálne epileptické záchvaty v priebehu 28 dní. Pacienti nemohli byť bez epileptických záchvatov ≥ 21 dní. Dĺžka fázy udržiavacej liečby bola 8 alebo 12 týždňov.

Primárne cieľové ukazovatele účinnosti boli:

- percentuálna zmena v 28-dňovej celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov od východiskového stavu po dvojito zaslepenú fázu (kombinujúcu fázu titrácie dávky a fázu udržiavacej liečby) vo všetkých troch štúdiách
- počet pacientov (*responder rate*) odpovedajúcich na liečbu (definovaný ako percento pacientov s ≥ 50 %-ným znížením 28-dňovej celkovej frekvencie výskytu epileptických záchvatov) od východiskového stavu po fázu udržiavacej liečby (iba štúdie 301 a 302).

Retigabín bol účinný v prídavnej liečbe dospelých s parciálnymi epileptickými záchvatmi vo všetkých troch klinických štúdiách (tabuľka 1). Retigabín bol štatisticky významne účinnejší ako placebo, keď sa podával v dávke 600 mg/deň (jedna štúdia), 900 mg/deň (dve štúdie) a 1 200 mg/deň (dve štúdie).

Štúdie neboli navrhnuté tak, aby hodnotili špecifické kombinácie antiepileptických liekov. Účinnosť a bezpečnosť retigabínu súbežne užívaného s antiepileptickými liekmi, ktoré boli menej často používané ako základná liečba v klinických štúdiách, vrátane levetiracetamu, preto neboli definitívne preukázané.

Tabuľka 1. Sumarizácia percentuálnych zmien v 28-dňovej celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov a počtu pacientov odpovedajúcich na liečbu

Štúdia (n=populácia v dvojito zaslepenej fáze; n=populácia vo fáze udržiavacej liečby)	Placebo	Retigabín		
		600 mg/deň	900 mg/deň	1 200 mg/deň
Štúdia 205 (n=396; n=303)				
(Priemerná) % zmena v celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov	13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Počet pacientov odpovedajúcich na liečbu (sekundárny cieľový ukazovateľ)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Štúdia 301 (n=305; n=256)				
(Priemerná) % zmena v celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov	-18 %	~	~	-44 %*
Počet pacientov odpovedajúcich na liečbu	23 %	~	~	56 %*
Štúdia 302 (n=538; n=471)				
(Priemerná) % zmena v celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Počet pacientov odpovedajúcich na liečbu	19 %	39 %*	47 %*	~

* Štatisticky významná, $p \leq 0,05$

~ Dávka sa nesledovala

V otvorených, predĺžených fázach týchto troch placebom kontrolovaných štúdií sa pretrvávanie účinnosti zachovalo počas hodnotiacej doby trvajúcej minimálne 12 mesiacov (365 pacientov).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Trobaltom u pediatrických pacientov vo veku od 0 až po menej ako 2 roky trpiacich Lennoxovým-Gastautovým syndrómom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Trobaltom u pediatrických pacientov vo veku od 2 až po menej ako 18 rokov trpiacich Lennoxovým-Gastautovým syndrómom a u pediatrických pacientov vo veku od 0 až po menej ako 18 rokov trpiacich parciálnymi epileptickými záchvatmi (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po jednorazovej dávke aj po opakovaných perorálnych dávkach sa retigabín rýchlo absorbuje s priemernými hodnotami $t_{\max}$ obvykle v rozmedzí 0,5 až 2 hodiny. Absolútna perorálna biologická dostupnosť retigabínu v porovnaní s intravenóznou dávkou je približne 60 %.

Podanie retigabínu s jedlom s vysokým obsahom tuku nemalo za následok žiadnu zmenu celkového rozsahu absorpcie retigabínu, ale jedlo znížilo interindividuálnu variabilitu hodnoty $C_{\max}$ (23 %) v porovnaní so stavom nalačno (41 %) a viedlo k zvýšeniu hodnoty $C_{\max}$ (38 %). Nepredpokladá sa, že by vplyv jedla na hodnotu $C_{\max}$ za bežných klinických podmienok bol klinicky významný. Preto sa Trobalt môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Retigabín sa približne z 80 % viaže na plazmatické bielkoviny pri koncentrácii v rozsahu 0,1 až 2 µg/ml. Distribučný objem retigabínu v rovnovážnom stave je 2 až 3 l/kg po podaní intravenózne dávky.

Biotransformácia

Retigabín sa u ľudí intenzívne metabolizuje. Značná časť dávky retigabínu sa premieňa na inaktívne N-glukuronidy. Retigabín sa metabolizuje aj na N-acetylový metabolit (NAMR), ktorý sa takisto následne glukuronizuje. NAMR má antiepileptický účinok, ale je menej účinný ako retigabín pri zvieracích modeloch epileptických záchvatov.

K dispozícii nie sú dôkazy o hepatálnom oxidačnom metabolizme retigabínu alebo NAMR sprostredkovanom enzýmami cytochrómu P450. Preto je nepravdepodobné, že by súbežné podávanie inhibítorov alebo induktorov enzýmov cytochrómu P450 ovplyvnilo farmakokinetiku retigabínu alebo NAMR.

Štúdie *in vitro* s použitím ľudských pečňových mikrozómov preukázali malý alebo nulový potenciál retigabínu inhibovať hlavné izoenzýmy cytochrómu P450 (vrátane CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4/5). Okrem toho retigabín a NAMR neindukovali CYP1A2 alebo CYP3A4/5 v ľudských primárnych hepatocytoch. Preto je nepravdepodobné, že by retigabín ovplyvnil farmakokinetiku substrátov hlavných izoenzýmov cytochrómu P450 prostredníctvom mechanizmu inhibície alebo indukcie.

Eliminácia

K vylučovaniu retigabínu dochádza prostredníctvom kombinácie hepatálneho metabolizmu a renálnej exkrécie. Celkovo sa približne 84 % dávky vylučuje močom, vrátane N-acetylového metabolitu (18 %), N-glukuronidov pôvodnej účinnej látky a N-acetylového metabolitu (24 %), alebo pôvodnej účinnej látky (36 %). Iba 14 % dávky retigabínu sa vylučuje stolicou. Retigabín má plazmatický polčas približne 6 až 10 hodín. Celkový klírens retigabínu z plazmy po podaní intravenózne dávky je spravidla 0,4 až 0,6 l/h/kg.

Linearita

Farmakokinetika retigabínu je v podstate lineárna pri jednorazovej dávke v rozmedzí 25 až 600 mg u zdravých dobrovoľníkov až do 1 200 mg denne u pacientov s epilepsiou, pričom sa neočakáva jeho kumulácia po opakovanom podávaní.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

V štúdií jednorazovej dávky sa hodnota AUC retigabínu zvýšila približne o 30 % u dobrovoľníkov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min) a približne o 100 % u dobrovoľníkov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min), v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Odporúča sa úprava dávky Trobaltu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek, ale neodporúča sa žiadna úprava dávky Trobaltu u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

V štúdií jednorazovej dávky u zdravých dobrovoľníkov a jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek sa hodnota AUC retigabínu zvýšila približne o 100 % u jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

V druhej štúdií jednorazovej dávky u jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, ktorí podstupovali chronickú hemodialýzu (n = 8), malo začatie dialýzy približne 4 hodiny po jednorazovej dávke retigabínu (100 mg) za následok priemerné zníženie plazmatických koncentrácií retigabínu o 52 % od začiatku po koniec dialýzy. Percentuálny pokles plazmatickej koncentrácie počas dialýzy sa pohyboval v rozmedzí od 34 % do 60 % s výnimkou jedného jedinca, u ktorého došlo k 17 % poklesu.

Porucha funkcie pečene

V štúdií jednorazovej dávky sa u dobrovoľníkov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 5 až 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nezistil žiadny klinicky významný vplyv na hodnotu AUC retigabínu. Hodnota AUC retigabínu sa zvýšila približne o 50% u dobrovoľníkov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre 7 až 9 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) a približne o 100 % u dobrovoľníkov s ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre > 9 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča úprava dávky Trobaltu (pozri časť 4.2).

Telesná hmotnosť

V populačnej farmakokinetickú analýze sa klírens retigabínu zvyšoval so zvyšujúcou sa plochou povrchu tela. Avšak toto zvýšenie sa nepovažuje za klinicky významné a keďže dávka retigabínu sa titruje podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu a znášanlivosti liečby, nie je potrebná úprava dávky na základe telesnej hmotnosti.

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov)

V štúdií jednorazovej dávky sa retigabín vylučoval pomalšie u zdravých starších dobrovoľníkov (vo veku 66 až 82 rokov) v porovnaní so zdravými mladšími dospelými dobrovoľníkmi, čo malo za následok vyššiu hodnotu AUC (približne o 40 až 50 %) a dlhší konečný polčas (o 30 %) (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Výsledky štúdie jednorazovej dávky ukázali, že u mladých dospelých dobrovoľníkov bola hodnota C_{max} retigabínu približne o 65 % vyššia u žien ako u mužov a u starších dobrovoľníkov (vo veku 66 až 82 rokov) bola hodnota C_{max} retigabínu približne o 75 % vyššia u žien v porovnaní s mužmi. Keď sa hodnota C_{max} normalizovala vzhľadom na telesnú hmotnosť, hodnoty boli približne o 30 % vyššie u mladých žien ako u mužov a o 40 % vyššie u starších žien v porovnaní s mužmi. Avšak nezistil sa žiaden zjavný rozdiel medzi pohlaviami v klírense normalizovanom vzhľadom na telesnú hmotnosť a keďže dávka retigabínu sa titruje podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu a znášanlivosti liečby, nie je potrebná úprava dávky na základe pohlavia.

Rasa

Post-hoc analýza viacerých štúdií so zdravými dobrovoľníkmi preukázala 20 %-né zníženie klírensu retigabínu u zdravých dobrovoľníkov čiernej pleti v porovnaní so zdravými beloškými dobrovoľníkmi. Avšak tento účinok sa nepovažuje za klinicky významný, a preto sa neodporúča žiadna úprava dávky Trobaltu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika retigabínu u detí mladších ako 12 rokov nebola skúmaná.

Otvorená štúdia zameraná na farmakokinetiku, bezpečnosť a znášanlivosť po opakovanom podávaní vykonaná u piatich osôb vo veku medzi 12 rokmi až menej ako 18 rokmi trpiacich parciálnymi záchvatmi stanovila, že farmakokinetika retigabínu u dospievajúcich sa zhodovala s farmakokinetikou retigabínu u dospelých. Účinnosť a bezpečnosť retigabínu u dospievajúcich však neboli stanovené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Maximálne dávky v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli obmedzené zosilnenými farmakologickými účinkami retigabínu (vrátane ataxie, hypokinézy a tremoru). Pri dávkach, pri ktorých ešte nebol pozorovaný žiaden nežiaduci účinok (*no observed effect level* - NOAEL), bola expozícia zvierat liečivu v týchto štúdiách obvykle nižšia ako expozícia dosiahnutá u ľudí pri odporúčaných klinických dávkach.

V štúdiách na psoch sa zistila distenzia žlčníka, ale nepreukázala sa cholestáza ani iné prejavy dysfunkcie žlčníka a objem vypudenej žlče bol nezmenený. Distenzia žlčníka u psov mala za následok fokálnu kompresiu pečene. Pri klinickom použití sa nezistili žiadne prejavy dysfunkcie žlčníka.

Predklinické údaje získané na základe štúdií genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná toxicita

Retigabín nemá žiaden vplyv na fertilitu ani na celkovú reprodukčnú výkonnosť.

U potkanov prechádzal retigabín a/alebo jeho metabolity placentou, čo viedlo ku koncentráciám v tkanivách, ktoré boli u zvieracích matiek a plodov podobné.

Po podávaní retigabínu gravidným zvieratám počas obdobia organogenézy sa nepreukázala teratogenita. V štúdií perinatálneho a postnatálneho vývoja u potkanov sa retigabín dával do súvislosti so zvýšenou perinatálnou mortalitou po podávaní počas gravidity. Navyše došlo k oneskorenému vzniku sluchovej ťľakovej reakcie. Tieto nálezy boli zjavné pri hladinách expozície nižších ako sú hladiny expozície dosiahnuté pri klinicky odporúčaných dávkach a boli sprevádzané toxickými účinkami na matku (vrátane ataxie, hypokinézy, tremoru a zníženého prírastku telesnej hmotnosti). Toxické účinky na matku bránili podávaniu vyšších dávok zvieracím matkám, a teda aj dedukcii bezpečnostného rozmedzia týkajúceho sa liečby ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Sodná soľ kroskarmelózy
Hypromelóza
Magneziumstearát
Mikrokryštalická celulóza.

Filmový obal

100 mg tablety:
Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec (E553b)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Žltý oxid železitý (E172)
Sójový lecitín
Xantánová guma

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

100 mg tablety:
Nepriehľadné blistre z PVC-PVDC-hliníkovej fólie. Balenia obsahujúce 21 alebo 84 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. marca 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. januára 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Trobalt 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg retigabínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žlté, podlhovasté, filmom obalené tablety s rozmerom 7,1 mm x 14 mm, s označením „RTG-200“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Trobalt je indikovaný ako prídavná liečba farmakorezistentných parciálnych epileptických záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej pacientom s epilepsiou vo veku 18 rokov alebo starším v prípade, keď sa iné vhodné kombinácie s inými liekmi preukázali ako nedostatočné alebo neboli tolerované.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Trobalt sa musí titrovať podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu, aby sa optimalizovala rovnováha medzi účinnosťou a znášanlivosťou.

Počiatočná celková denná dávka je maximálne 300 mg (100 mg trikrát denne). Následne sa celková denná dávka zvyšuje o maximálne 150 mg každý týždeň, podľa individuálnej odpovede pacienta na liečbu a znášanlivosť liečby. Predpokladá sa, že účinná udržiavacia dávka je v rozmedzí 600 mg/deň a 1 200 mg/deň.

Maximálna celková udržiavacia dávka je 1 200 mg/deň. Bezpečnosť a účinnosť dávok vyšších ako 1 200 mg/deň neboli stanovené.

Ak pacienti vynechajú jednu či viaceré dávky, odporúča sa, aby užili jednotlivú dávku ihneď, ako si na to spomenú.

Po užití zabudnutej dávky sa má počkať minimálne 3 hodiny pred užitím ďalšej dávky a potom sa má pokračovať v obvyklej schéme dávkovania.

Pri vysadzovaní Trobaltu sa dávka musí znižovať postupne počas obdobia aspoň 3 týždňov (pozri časť 4.4).

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov)

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o bezpečnosti a účinnosti retigabínu u pacientov vo veku 65 a viac rokov. U starších pacientov sa odporúča zníženie úvodnej a udržiavacej dávky Trobaltu. Celková denná počiatočná dávka je 150 mg/deň a počas obdobia titrácie dávky sa má celková denná dávka zvyšovať maximálne o 150 mg každý týždeň, podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu a znášanlivosti liečby. Dávky prevyšujúce 900 mg/deň sa neodporúčajú (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Retigabín a jeho metabolity sa vylučujú hlavne renálnou exkréciou.

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min; pozri časť 5.2) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min; pozri časť 5.2) sa odporúča 50 %-né zníženie úvodnej a udržiavacej dávky Trobaltu. Celková denná počiatočná dávka je 150 mg a odporúča sa, aby sa počas obdobia titrácie dávky celková denná dávka zvyšovala o 50 mg každý týždeň, na maximálnu celkovú dávku 600 mg/deň.

Pacienti s ochorením obličiek v konečnom štádiu, ktorí podstupujú hemodialýzu, majú v deň dialýzy užiť tri denné dávky tak, ako zvyčajne. Okrem toho sa bezprostredne po dialýze odporúča jedna doplnková dávka. Ak ku koncu dialýzy dôjde k relapsu epileptických záchvatov, potom sa môže zvážiť podanie ďalšej doplnkovej dávky na začiatku nasledujúcich dialyzačných sedení.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 1 až 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, pozri časť 5.2) nie je potrebné zníženie dávky.

U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre ≥ 7 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, pozri časť 5.2) sa odporúča 50 %-né zníženie úvodnej a udržiavacej dávky Trobaltu. Celková denná počiatočná dávka je 150 mg a odporúča sa, aby sa počas obdobia titrácie dávky celková denná dávka zvyšovala o 50 mg každý týždeň, na maximálnu celkovú dávku 600 mg/deň.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť retigabínu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené (pozri časť 5.2). V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Trobalt je určený na perorálne použitie. Tablety sa musia užívať rozdelené do troch dávok každý deň. Tablety sa majú prehltnúť celé a nemajú sa žuvať, rozdrviť ani rozdeliť.

Trobalt sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Poruchy oka

V dlhodobých klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené pigmentové zmeny (diskolorácia) očných tkanív, vrátane sietnice, ktoré sa niekedy, ale nie vždy, vyskytovali spolu s pigmentovými zmenami kože, pier alebo nechťov (pozri nasledujúci odsek a časť 4.8). U niektorých osôb bola hlásená reverzibilita pigmentácie sietnice po ukončení liečby retigabínom. Dlhodobá prognóza týchto zistení nie je v súčasnosti známa, ale niektoré hlásenia sa spájali so zhoršením zraku.

Navyše sa tiež zistila osobitná forma abnormality makuly s črtami viteliformnej makulopatie (pozri časť 4.8), ktorá bola vo väčšine prípadov diagnostikovaná pomocou zobrazenia optickou koherentnou tomografiou (OCT). Rýchlosť progresie viteliformnej makulopatie a jej vplyv na funkcie sietnice a makuly nie sú jasné. Hlásené boli abnormality zraku (zúženie zorného poľa, strata centrálnej citlivosti a znížená zraková ostrosť).

Všetci pacienti musia podstúpiť komplexné oftalmologické vyšetrenia pred začiatkom liečby a potom minimálne raz za 6 mesiacov, ktoré majú zahŕňať vyšetrenie zrakové ostrosti, vyšetrenie štrbinovou lampou, zhotovenie fotografie očného pozadia s dilatáciou zrenice a zobrazenie makuly pomocou OCT. Ak sa zistia zmeny pigmentácie sietnice, viteliformná makulopatia alebo zmeny zraku, v liečbe Trobaltom sa má pokračovať až po starostlivom prehodnotení vyváženia prínosov a rizík. Ak sa v liečbe pokračuje, pacient musí byť dôkladnejšie sledovaný.

Poruchy kože

V dlhodobých klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené pigmentové zmeny (diskolorácia) kože, pier alebo nechťov, ktoré sa niekedy, ale nie vždy, vyskytovali spolu s pigmentovými zmenami očných tkanív (pozri predchádzajúci odsek a časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa tieto zmeny vyvinú, sa má v liečbe Trobaltom pokračovať až po starostlivom prehodnotení vyváženia prínosov a rizík.

Retencia moču

V kontrolovaných klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené retencia moču, dyzúria a oneskorený začiatok močenia, obvykle v priebehu prvých 8 týždňov liečby (pozri časť 4.8). Trobalt sa musí používať obozretne u pacientov s rizikom retencie moču a odporúča sa upozorniť pacientov na riziko týchto možných účinkov.

QT interval

Štúdiá sledujúca vodivosť srdca u zdravých jedincov preukázala, že retigabín titrovaný na 1 200 mg/deň vyvolal predĺženie QT intervalu. Priemerné zvýšenie individuálnej korigovanej hodnoty QT intervalu (QTcI) až o 6,7 ms (horná hranica 95 % jednostranného intervalu spoľahlivosti IS 12,6 ms) bolo pozorované do 3 hodín od podania dávky. Je potrebná obozretnosť pri predpisovaní Trobaltu spolu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a u pacientov s preukázaným predĺžením QT intervalu, kongestívnym srdcovým zlyhaním, hypertrofiou komôr, hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou a u pacientov začínajúcich liečbu, ktorí majú 65 a viac rokov.

U týchto pacientov sa odporúča zaznamenať elektrokardiogram (EKG) pred začiatkom liečby Trobaltom a u pacientov s východiskovou korigovanou hodnotou QT intervalu > 440 ms sa má EKG zaznamenať po dosiahnutí udržiavacej dávky.

Psychické poruchy

V kontrolovaných klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené stavy zmätenosti, psychotické poruchy a halucinácie (pozri časť 4.8). Tieto účinky sa obvykle vyskytli v priebehu prvých 8 týždňov liečby a u postihnutých pacientov často viedli k vysadeniu liečby. Odporúča sa upozorniť pacientov na riziko týchto možných účinkov.

Riziko samovraždy

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií s antiepileptickými liekmi ukázala malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pri retigabíne.

U pacientov je preto potrebné sledovať príznaky suicidálnych myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok alebo správania.

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov)

U starších pacientov môže byť zvýšené riziko nežiaducich účinkov na centrálny nervový systém, retencie moču a fibrilácie predsiení. V tejto skupine pacientov sa Trobalt musí používať obozretne a odporúča sa zníženie úvodnej a udržiavacej dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Epileptické záchvaty z vysadenia lieku

Tak ako iné antiepileptické lieky, aj Trobalt sa musí vysadzovať postupne, aby sa minimalizovala možnosť vzniku spontánnych epileptických záchvatov. Odporúča sa znižovať dávku Trobaltu počas obdobia minimálne 3 týždňov, pokiaľ z hľadiska bezpečnosti nie je nutné náhle vysadenie lieku (pozri časť 4.2).

Laboratórne vyšetrenia

Retigabín preukázateľne interferuje s klinickým laboratórnym vyšetrením koncentrácie bilirubínu v sére aj v moči, čo môže viesť k falošne zvýšeným hodnotám.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Ďalšie antiepileptické lieky

Údaje získané *in vitro* preukázali nízky potenciál interakcií s ďalšími antiepileptickými liekmi (pozri časť 5.2). Potenciál liekových interakcií sa preto hodnotil na základe súhrnnej analýzy naprieč klinickými štúdiami a hoci sa nepovažujú za také rozsiahle ako samostatné klinické interakčné štúdie, výsledky podporujú údaje získané *in vitro*.

Na základe týchto súhrnných údajov retigabín nespôsobil klinicky významné účinky na minimálne plazmatické koncentrácie nasledujúcich antiepileptických liekov:

- karbamazepín, klobazam, klonazepam, gabapentín, lamotrigín, levetiracetam, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín, pregabalín, topiramát, valproát, zonisamid.

Okrem toho, na základe súhrnných údajov, nasledujúce antiepileptické lieky nemali žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku retigabínu:

- lamotrigín, levetiracetam, oxkarbazepín, topiramát, valproát.

Táto analýza takisto nepreukázala klinicky významný účinok induktorov (fenytoínu, karbamazepínu a fenobarbitalu) na klírens retigabínu.

Avšak údaje o farmakokinetike v rovnovážnom stave získané z obmedzeného počtu pacientov v menších štúdiách fázy II poukázali na to, že:

- fenytoín môže znížiť systémovú expozíciu retigabínu o 35 %
- karbamazepín môže znížiť systémovú expozíciu retigabínu o 33 %

Interakcia s digoxínom

Údaje zo štúdie *in vitro* ukázali, že N-acetylový metabolit retigabínu (NAMR) inhiboval P-glykoproteínom sprostredkovaný transport digoxínu spôsobom závislým od koncentrácie.

Na základe štúdie vykonanej so zdravými dobrovoľníkmi sa zistilo, že podávanie terapeutických dávok retigabínu (600 - 1 200 mg/deň) viedlo k miernemu (8 - 18 %) zvýšeniu hodnoty AUC digoxínu po perorálnom podaní jednorazovej dávky digoxínu. Toto zvýšenie zrejme nezáviselo od dávky retigabínu a nepovažuje sa za klinicky významné. Nedošlo k žiadnej významnej zmene hodnoty C_{max} digoxínu. Nie je potrebná žiadna úprava dávky digoxínu.

Interakcia s anestetikami

Trobalt môže predĺžiť trvanie anestézie navodenej niektorými anestetikami (napríklad sodnou soľou tiopentalu; pozri časť 5.1).

Interakcia s alkoholom

Súbežné podanie etanolu (1,0 g/kg) s retigabínom (200 mg) malo za následok zintenzívnenie rozmazaného videnia u zdravých dobrovoľníkov. Odporúča sa upozorniť pacientov na možné účinky na zrak, keď Trobalt užijú spolu s alkoholom.

Perorálne kontraceptíva

Pri podávaní retigabínu v dávkach do 750 mg/deň sa nezistil klinicky významný vplyv retigabínu na farmakokinetiku estrogénu (etinyloestradiolu) alebo progestagénu (noretindronu), ktoré tvorili zložky perorálnej antikoncepčnej tablety. Okrem toho sa nezistil klinicky významný vplyv nízкодávkovej kombinovanej perorálnej antikoncepčnej tablety na farmakokinetiku retigabínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Všeobecné riziko spojené s antiepileptickými liekmi

Ženám vo fertilnom veku sa musí poskytnúť odborná rada. Keď žena plánuje otehotnieť, potreba liečby antiepileptickými liekmi sa musí prehodnotiť. U žien liečených na epilepsiu je potrebné vyhnúť sa náhlemu prerušeniu liečby antiepileptickými liekmi, pretože to môže viesť k relapsu epileptických záchvatov, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu aj pre plod.

Riziko vrodených malformácií je zvýšené na dvojnásobok až trojnásobok u potomkov matiek liečených antiepileptickými liekmi v porovnaní s očakávaným výskytom vo všeobecnej populácii, ktorý je približne 3 %. Najčastejšie hlásené defekty sú rásť pery, kardiovaskulárne malformácie a defekty nervovej trubice. Liečba viacerými antiepileptickými liekmi sa spája s vyšším rizikom vrodených malformácií ako monoterapia, a preto sa má vždy, keď je to možné, použiť monoterapia.

Riziko spojené s Trobaltom

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití retigabínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity, pretože plazmatické hladiny liečiva dosiahnuté v týchto štúdiách boli nižšie ako hladiny dosiahnuté u ľudí pri odporúčaných dávkach (pozri časť 5.3).

V štúdiách sledujúcich vývoj potkanov, ktorých matky boli liečené retigabínom počas gravidity, sa zistil oneskorený vznik sluchovej úľakovej reakcie mláďat (pozri časť 5.3). Klinický význam tohto zistenia nie je známy.

Trobalt sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa retigabín vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie retigabínu a/alebo jeho metabolitov do materského mlieka. Rozhodnutie, či pokračovať v dojčení/ukončiť dojčenie alebo či pokračovať v liečbe/ukončiť liečbu Trobaltom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby Trobaltom pre ženu.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa v súvislosti s liečbou retigabínom nezistili žiadne účinky na fertilitu. Avšak plazmatické hladiny liečiva dosiahnuté v týchto štúdiách boli nižšie ako hladiny dosiahnuté u ľudí pri odporúčaných dávkach (pozri časť 5.3).

Vplyv retigabínu na fertilitu u ľudí nebol stanovený.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V kontrolovaných klinických štúdiách boli hlásené nežiaduce reakcie ako závraty, somnolencia, diplopia a rozmazané videnie, a to hlavne počas obdobia titrácie dávky (pozri časť 4.8). Odporúča sa upozorniť pacientov na riziko takýchto nežiaducich reakcií na začiatku liečby a po každej titrácii dávky a upozorniť ich na to, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokiaľ nezistia, ako na nich Trobalt pôsobí.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V súhrnných bezpečnostných údajoch z troch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdií mali nežiaduce reakcie obvykle ľahkú až stredne ťažkú intenzitu a najčastejšie boli hlásené v priebehu prvých 8 týždňov liečby. Zjavná súvislosť s dávkou bola pri závratoch, somnolencii, stave zmätenosti, afázii, poruche koordinácie, tremore, poruche rovnováhy, zhoršení pamäti, poruche chôdze, rozmazanom videní a zápche.

Nežiaduce reakcie, pri ktorých sa najčastejšie hlásilo, že viedli k prerušeniu liečby, boli závraty, somnolencia, únava a stavy zmätenosti.

Tabuľka v zoznam nežiaducich reakcií

Na klasifikáciu nežiaducich reakcií sa použilo nasledujúce zadefinovanie frekvencie výskytu:

Veľmi časté:	$\geq 1/10$
Časté:	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Menej časté:	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
Zriedkavé:	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
Veľmi zriedkavé:	$< 1/10\,000$

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy		Zvýšenie telesnej hmotnosti Zvýšená chuť do jedla	
Psychické poruchy		Stav zmätenosti Psychotické poruchy Halucinácie Dezorientácia Úzkosť	
Poruchy nervového systému	Závraty Somnolencia	Amnézia Afázia Porucha koordinácie Vertigo Parestézia Tremor Porucha rovnováhy Zhoršená pamäť Dysfázia Dyzartria Porucha pozornosti Porucha chôdze Myoklónia	Hypokinéza
Poruchy oka	Po niekoľkých rokoch liečby sa pozorovali pigmentové zmeny (diskolorácia) očných tkanív, vrátane sietnice. Niektoré z týchto hlásení sa spájali so zhoršením zraku.	Diplopia Rozmazané videnie Získaná vieliiformná makulopatia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea Zápcha Dyspepsia Suchosť v ústach	Dysfágia
Poruchy pečene a žilových ciest		Zvýšené hodnoty funkčných vyšetrení pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pozorovalo sa modrosivé sfarbenie nechto, pier a/alebo kože, zvyčajne pri vyšších dávkach a po niekoľkých rokoch liečby.		Kožná vyrážka Hyperhidróza
Poruchy obličiek a močových ciest		Dyzúria Oneskorený začiatok močenia Hematúria Chromatúria	Retencia moču Nefrolitiáza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Asténia Malátnosť Periférny edém	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V súbore súhrnných bezpečnostných údajov boli nežiaduce reakcie súvisiace s dysfunkciou močenia, vrátane retencie moču, hlásené u 5 % pacientov liečených retigabínom (pozri časť 4.4). Väčšina nežiaducich udalostí sa vyskytla v priebehu prvých 8 týždňov liečby a nebola pri nich zjavná súvislosť s dávkou.

V súbore súhrnných údajov bol u pacientov liečených retigabínom stav zmätenosti hlásený u 9 % pacientov, halucinácie u 2 % pacientov a psychotické poruchy u 1 % pacientov (pozri časť 4.4). Väčšina nežiaducich reakcií sa vyskytla v priebehu prvých 8 týždňov liečby a zjavná súvislosť s dávkou bola iba pri stave zmätenosti.

Údaje o nežiaducich udalostiach získané u osôb v klinických skúšaniach ukázali výskyt udalostí, ktorou bola zmena farby nechtov, pier, kože a/alebo sliznice, na pacientoroky expozície rovnajúci sa 3,6 %. Kumulatívny výskyt tejto udalosti po 1 roku, 2 rokoch, 3 rokoch, 4 rokoch a 5 rokoch expozície je približne 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % a 16,7 %, v uvedenom poradí.

Približne 30 - 40 % osôb v klinických skúšaniach, ktoré boli liečené retigabínom a podstúpili kožné a/alebo oftalmologické vyšetrenie, malo nálezy zmeny farby nechtov, pier, kože a/alebo sliznice alebo pigmentácie očí nepostihujúcej sietnicu a približne 15 - 30 % osôb v klinických skúšaniach, ktoré boli liečené retigabínom a podstúpili oftalmologické vyšetrenie, malo nálezy pigmentácie sietnice. Navyše sa zistili prípady získanej viteliformnej makulopatie, a to v klinických štúdiách ako aj zo spontánnych hlásení.

Údaje získané u starších pacientov poukazujú na to, že sa u nich s väčšou pravdepodobnosťou môžu vyskytnúť niektoré nežiaduce udalosti postihujúce centrálny nervový systém, ktoré zahŕňajú somnolenciu, amnéziu, poruchu koordinácie, vertigo, tremor, poruchu rovnováhy, zhoršenú pamäť a poruchu chôdze.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s predávkovaním retigabínom.

Počas klinických štúdií boli hlásené prípady predávkovania retigabínom v dávkach prevyšujúcich 2 500 mg/dň. Navyše k nežiaducim reakciám zisteným pri terapeutických dávkach zahŕňali príznaky predávkovania retigabínom agitovanosť, agresívne správanie a podráždenosť. Hlásené neboli žiadne následky.

V štúdií s dobrovoľníkmi sa srdcová arytmia (zastavenie srdca/asystólia alebo ventrikulárna tachykardia) vyskytla u dvoch jedincov do 3 hodín od užitia jednorazovej 900 mg dávky retigabínu. Aritmia spontánne odoznela a obaja dobrovoľníci sa zotavili bez následkov.

Postup liečby

V prípade predávkovania sa odporúča poskytnúť pacientovi vhodnú podpornú liečbu tak, ako je to klinicky indikované, vrátane monitorovania elektrokardiogramu (EKG). Ďalší postup liečby má byť v súlade s odporúčaniami národného toxikologického centra, keď sú k dispozícii.

Preukázalo sa, že hemodialýza znižuje plazmatické koncentrácie retigabínu a NAMR približne o 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX21.

Mechanizmus účinku

Draslíkové kanály patria medzi napäťovo riadené iónové kanály nachádzajúce sa v neurónoch a sú dôležitými determinantami neurónovej aktivity. Štúdie *in vitro* poukazujú na to, že retigabín pôsobí hlavne prostredníctvom otvorenia neurónových draslíkových kanálov (KCNQ2 [Kv7.2] a KCNQ3 [Kv7.3]). Týmto sa stabilizuje pokojový membránový potenciál a kontroluje sa podprahová elektrická dráždivosť neurónov, a tak sa bráni vzniku epileptiformných výbojov akčných potenciálov. Mutácie v KCNQ kanáloch sú základom niekoľkých ľudských dedičných porúch vrátane epilepsie (KCNQ2 a 3). Mechanizmus účinku retigabínu na draslíkové kanály je dostatočne zdokumentovaný, avšak ďalšie mechanizmy, prostredníctvom ktorých retigabín môže vykazovať antiepileptický účinok, ešte musia byť plne objasnené.

Pri rôznych modeloch epileptických záchvatov retigabín zvýšil prah pre indukciu epileptických záchvatov vyvolanú maximálnym elektrošokom, pentylenetetrazolom, pikrotoxínom a N-metyl-D-aspartátom (NMDA). Retigabín taktiež vykazoval inhibičné vlastnosti pri viacerých modeloch „roznecovania“ (*kindling*), napríklad v plne „rozsvietenom“ stave a v niektorých prípadoch počas rozvoja „roznecovania“. Navyše bol retigabín účinný v predchádzaní záchvatov typu status epilepticus u hlodavcov s epileptogénnymi léziami vyvolanými kobaltom a v inhibovaní tonických kŕčov extenzorov u geneticky vnímavých myší. Význam týchto modelov pre epilepsiu u ľudí však nie je známy.

Farmakodynamické účinky

U potkanov retigabín predlžil dobu spánku navodenú sodnou soľou tiopentalu z približne 4 min na 53 min a dobu spánku navodenú propofolom z približne 8 min na 12 min. Nezistil sa žiadny účinok na dobu spánku navodenú halotanom alebo sodnou soľou metohexitalu. Retigabín môže predĺžiť trvanie anestézie navodenej niektorými anestetikami (napríklad sodnou soľou tiopentalu).

Klinická účinnosť prídavnej liečby retigabínom pri parciálnych epileptických záchvatoch

Vykonané boli tri multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované štúdie s celkovým počtom 1 239 dospelých pacientov hodnotiace účinnosť retigabínu ako prídavnej liečby parciálnych epileptických záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej. Všetci zaradení pacienti museli mať epileptické záchvaty, ktoré neboli dostatočne liečebne zvládané 1 až 3 súběžne užívanými antiepileptickými liekmi a viac než 75 % zo všetkých pacientov užívalo súběžne ≥ 2 antiepileptické lieky. Vo všetkých štúdiách mali pacienti epilepsiu trvajúcu priemerne 22 rokov a priemernú východiskovú frekvenciu výskytu epileptických záchvatov pohybujúcu sa od 8 do 12 v priebehu 28 dní. Pacientom bola náhodne pridelená liečba placebo, alebo retigabínom v dávke 600, 900 alebo 1 200 mg/deň (pozri tabuľku 1). Počas 8-týždňovej úvodnej fázy museli mať pacienti ≥ 4 parciálne epileptické záchvaty v priebehu 28 dní. Pacienti nemohli byť bez epileptických záchvatov ≥ 21 dní. Dĺžka fázy udržiavacej liečby bola 8 alebo 12 týždňov.

Primárne cieľové ukazovatele účinnosti boli:

- percentuálna zmena v 28-dňovej celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov od východiskového stavu po dvojito zaslepenú fázu (kombinujúcu fázu titrácie dávky a fázu udržiavacej liečby) vo všetkých troch štúdiách
- počet pacientov (*responder rate*) odpovedajúcich na liečbu (definovaný ako percento pacientov s ≥ 50 %-ným znížením 28-dňovej celkovej frekvencie výskytu epileptických záchvatov) od východiskového stavu po fázu udržiavacej liečby (iba štúdie 301 a 302).

Retigabín bol účinný v prídavnej liečbe dospelých s parciálnymi epileptickými záchvatmi vo všetkých troch klinických štúdiách (tabuľka 1). Retigabín bol štatisticky významne účinnejší ako placebo, keď sa podával v dávke 600 mg/deň (jedna štúdia), 900 mg/deň (dve štúdie) a 1 200 mg/deň (dve štúdie).

Štúdie neboli navrhnuté tak, aby hodnotili špecifické kombinácie antiepileptických liekov. Účinnosť a bezpečnosť retigabínu súbežne užívaného s antiepileptickými liekmi, ktoré boli menej často používané ako základná liečba v klinických štúdiách, vrátane levetiracetamu, preto neboli definitívne preukázané.

Tabuľka 1. Sumarizácia percentuálnych zmien v 28-dňovej celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov a počtu pacientov odpovedajúcich na liečbu

Štúdia (n=populácia v dvojito zaslepenej fáze; n=populácia vo fáze udržiavacej liečby)	Placebo	Retigabín		
		600 mg/deň	900 mg/deň	1 200 mg/deň
Štúdia 205 (n=396; n=303)				
(Priemerná) % zmena v celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov	13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Počet pacientov odpovedajúcich na liečbu (sekundárny cieľový ukazovateľ)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Štúdia 301 (n=305; n=256)				
(Priemerná) % zmena v celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov	-18 %	~	~	-44 %*
Počet pacientov odpovedajúcich na liečbu	23 %	~	~	56 %*
Štúdia 302 (n=538; n=471)				
(Priemerná) % zmena v celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Počet pacientov odpovedajúcich na liečbu	19 %	39 %*	47 %*	~

* Štatisticky významná, $p \leq 0,05$

~ Dávka sa nesledovala

V otvorených, predĺžených fázach týchto troch placebom kontrolovaných štúdií sa pretrvávanie účinnosti zachovalo počas hodnotiacej doby trvajúcej minimálne 12 mesiacov (365 pacientov).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Trobaltom u pediatrických pacientov vo veku od 0 až po menej ako 2 roky trpiacich Lennoxovým-Gastautovým syndrómom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Trobaltom u pediatrických pacientov vo veku od 2 až po menej ako 18 rokov trpiacich Lennoxovým-Gastautovým syndrómom a u pediatrických pacientov vo veku od 0 až po menej ako 18 rokov trpiacich parciálnymi epileptickými záchvatmi (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po jednorazovej dávke aj po opakovaných perorálnych dávkach sa retigabín rýchlo absorbuje s priemernými hodnotami $t_{\max}$ obvykle v rozmedzí 0,5 až 2 hodiny. Absolútna perorálna biologická dostupnosť retigabínu v porovnaní s intravenóznou dávkou je približne 60 %.

Podanie retigabínu s jedlom s vysokým obsahom tuku nemalo za následok žiadnu zmenu celkového rozsahu absorpcie retigabínu, ale jedlo znížilo interindividuálnu variabilitu hodnoty $C_{\max}$ (23 %) v porovnaní so stavom nalačno (41 %) a viedlo k zvýšeniu hodnoty $C_{\max}$ (38 %). Nepredpokladá sa, že by vplyv jedla na hodnotu $C_{\max}$ za bežných klinických podmienok bol klinicky významný. Preto sa Trobalt môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Retigabín sa približne z 80 % viaže na plazmatické bielkoviny pri koncentrácii v rozsahu 0,1 až 2 µg/ml. Distribučný objem retigabínu v rovnovážnom stave je 2 až 3 l/kg po podaní intravenózne dávky.

Biotransformácia

Retigabín sa u ľudí intenzívne metabolizuje. Značná časť dávky retigabínu sa premieňa na inaktívne N-glukuronidy. Retigabín sa metabolizuje aj na N-acetylový metabolit (NAMR), ktorý sa takisto následne glukuronizuje. NAMR má antiepileptický účinok, ale je menej účinný ako retigabín pri zvieracích modeloch epileptických záchvatov.

K dispozícii nie sú dôkazy o hepatálnom oxidačnom metabolizme retigabínu alebo NAMR sprostredkovanom enzýmami cytochrómu P450. Preto je nepravdepodobné, že by súbežné podávanie inhibítorov alebo induktorov enzýmov cytochrómu P450 ovplyvnilo farmakokinetiku retigabínu alebo NAMR.

Štúdie *in vitro* s použitím ľudských pečňových mikrozómov preukázali malý alebo nulový potenciál retigabínu inhibovať hlavné izoenzýmy cytochrómu P450 (vrátane CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4/5). Okrem toho retigabín a NAMR neindukovali CYP1A2 alebo CYP3A4/5 v ľudských primárnych hepatocytoch. Preto je nepravdepodobné, že by retigabín ovplyvnil farmakokinetiku substrátov hlavných izoenzýmov cytochrómu P450 prostredníctvom mechanizmu inhibície alebo indukcie.

Eliminácia

K vylučovaniu retigabínu dochádza prostredníctvom kombinácie hepatálneho metabolizmu a renálnej exkrécie. Celkovo sa približne 84 % dávky vylučuje močom, vrátane N-acetylového metabolitu (18 %), N-glukuronidov pôvodnej účinnej látky a N-acetylového metabolitu (24 %), alebo pôvodnej účinnej látky (36 %). Iba 14 % dávky retigabínu sa vylučuje stolicou. Retigabín má plazmatický polčas približne 6 až 10 hodín. Celkový klírens retigabínu z plazmy po podaní intravenózne dávky je spravidla 0,4 až 0,6 l/h/kg.

Linearita

Farmakokinetika retigabínu je v podstate lineárna pri jednorazovej dávke v rozmedzí 25 až 600 mg u zdravých dobrovoľníkov až do 1 200 mg denne u pacientov s epilepsiou, pričom sa neočakáva jeho kumulácia po opakovanom podávaní.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

V štúdií jednorazovej dávky sa hodnota AUC retigabínu zvýšila približne o 30 % u dobrovoľníkov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min) a približne o 100 % u dobrovoľníkov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min), v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Odporúča sa úprava dávky Trobaltu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek, ale neodporúča sa žiadna úprava dávky Trobaltu u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

V štúdií jednorazovej dávky u zdravých dobrovoľníkov a jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek sa hodnota AUC retigabínu zvýšila približne o 100 % u jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

V druhej štúdií jednorazovej dávky u jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, ktorí podstupovali chronickú hemodialýzu (n = 8), malo začatie dialýzy približne 4 hodiny po jednorazovej dávke retigabínu (100 mg) za následok priemerné zníženie plazmatických koncentrácií retigabínu o 52 % od začiatku po koniec dialýzy. Percentuálny pokles plazmatickej koncentrácie počas dialýzy sa pohyboval v rozmedzí od 34 % do 60 % s výnimkou jedného jedinca, u ktorého došlo k 17 % poklesu.

Porucha funkcie pečene

V štúdií jednorazovej dávky sa u dobrovoľníkov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 5 až 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nezistil žiadny klinicky významný vplyv na hodnotu AUC retigabínu. Hodnota AUC retigabínu sa zvýšila približne o 50% u dobrovoľníkov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre 7 až 9 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) a približne o 100 % u dobrovoľníkov s ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre > 9 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča úprava dávky Trobaltu (pozri časť 4.2).

Telesná hmotnosť

V populačnej farmakokinetickú analýze sa klírens retigabínu zvyšoval so zvyšujúcou sa plochou povrchu tela. Avšak toto zvýšenie sa nepovažuje za klinicky významné a keďže dávka retigabínu sa titruje podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu a znášanlivosti liečby, nie je potrebná úprava dávky na základe telesnej hmotnosti.

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov)

V štúdií jednorazovej dávky sa retigabín vylučoval pomalšie u zdravých starších dobrovoľníkov (vo veku 66 až 82 rokov) v porovnaní so zdravými mladšími dospelými dobrovoľníkmi, čo malo za následok vyššiu hodnotu AUC (približne o 40 až 50 %) a dlhší konečný polčas (o 30 %) (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Výsledky štúdie jednorazovej dávky ukázali, že u mladých dospelých dobrovoľníkov bola hodnota C_{max} retigabínu približne o 65 % vyššia u žien ako u mužov a u starších dobrovoľníkov (vo veku 66 až 82 rokov) bola hodnota C_{max} retigabínu približne o 75 % vyššia u žien v porovnaní s mužmi. Keď sa hodnota C_{max} normalizovala vzhľadom na telesnú hmotnosť, hodnoty boli približne o 30 % vyššie u mladých žien ako u mužov a o 40 % vyššie u starších žien v porovnaní s mužmi. Avšak nezistil sa žiaden zjavný rozdiel medzi pohlaviami v klírense normalizovanom vzhľadom na telesnú hmotnosť a keďže dávka retigabínu sa titruje podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu a znášanlivosti liečby, nie je potrebná úprava dávky na základe pohlavia.

Rasa

Post-hoc analýza viacerých štúdií so zdravými dobrovoľníkmi preukázala 20 %-né zníženie klírensu retigabínu u zdravých dobrovoľníkov čiernej pleti v porovnaní so zdravými beloškými dobrovoľníkmi. Avšak tento účinok sa nepovažuje za klinicky významný, a preto sa neodporúča žiadna úprava dávky Trobaltu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika retigabínu u detí mladších ako 12 rokov nebola skúmaná.

Otvorená štúdia zameraná na farmakokinetiku, bezpečnosť a znášanlivosť po opakovanom podávaní vykonaná u piatich osôb vo veku medzi 12 rokmi až menej ako 18 rokmi trpiacich parciálnymi záchvatmi stanovila, že farmakokinetika retigabínu u dospievajúcich sa zhodovala s farmakokinetikou retigabínu u dospelých. Účinnosť a bezpečnosť retigabínu u dospievajúcich však neboli stanovené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Maximálne dávky v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli obmedzené zosilnenými farmakologickými účinkami retigabínu (vrátane ataxie, hypokinézy a tremoru). Pri dávkach, pri ktorých ešte nebol pozorovaný žiaden nežiaduci účinok (*no observed effect level* - NOAEL), bola expozícia zvierat liečivu v týchto štúdiách obvykle nižšia ako expozícia dosiahnutá u ľudí pri odporúčaných klinických dávkach.

V štúdiách na psoch sa zistila distenzia žlčníka, ale nepreukázala sa cholestáza ani iné prejavy dysfunkcie žlčníka a objem vypudenej žlče bol nezmenený. Distenzia žlčníka u psov mala za následok fokálnu kompresiu pečene. Pri klinickom použití sa nezistili žiadne prejavy dysfunkcie žlčníka.

Predklinické údaje získané na základe štúdií genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná toxicita

Retigabín nemá žiaden vplyv na fertilitu ani na celkovú reprodukčnú výkonnosť.

U potkanov prechádzal retigabín a/alebo jeho metabolity placentou, čo viedlo ku koncentráciám v tkanivách, ktoré boli u zvieracích matiek a plodov podobné.

Po podávaní retigabínu gravidným zvieratám počas obdobia organogenézy sa nepreukázala teratogenita. V štúdií perinatálneho a postnatálneho vývoja u potkanov sa retigabín dával do súvislosti so zvýšenou perinatálnou mortalitou po podávaní počas gravidity. Navyše došlo k oneskorenému vzniku sluchovej ťľakovej reakcie. Tieto nálezy boli zjavné pri hladinách expozície nižších ako sú hladiny expozície dosiahnuté pri klinicky odporúčaných dávkach a boli sprevádzané toxickými účinkami na matku (vrátane ataxie, hypokinézy, tremoru a zníženého prírastku telesnej hmotnosti). Toxické účinky na matku bránili podávaniu vyšších dávok zvieracím matkám, a teda aj dedukcii bezpečnostného rozmedzia týkajúceho sa liečby ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Sodná soľ kroskarmelózy
Hypromelóza
Magnéziumstearát
Mikrokryštalická celulóza.

Filmový obal

200 mg tablety:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec (E553b)
Žltý oxid železitý (E172)
Sójový lecitín
Xantánová guma

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

200 mg tablety:

Nepriehľadné blistre z PVC-PVDC-hliníkovej fólie. Balenie obsahujúce 84 filmom obalených tabliet; multibalenie pozostávajúce zo 168 (2 x 84) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. marca 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. januára 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Trobalt 300 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg retigabínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Zelené, podlhovasté, filmom obalené tablety s rozmerom 7,1 mm x 16 mm, s označením „RTG-300“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Trobalt je indikovaný ako prídavná liečba farmakorezistentných parciálnych epileptických záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej pacientom s epilepsiou vo veku 18 rokov alebo starším v prípade, keď sa iné vhodné kombinácie s inými liekmi preukázali ako nedostatočné alebo neboli tolerované.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Trobalt sa musí titrovať podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu, aby sa optimalizovala rovnováha medzi účinnosťou a znášanlivosťou.

Počiatková celková denná dávka je maximálne 300 mg (100 mg trikrát denne). Následne sa celková denná dávka zvyšuje o maximálne 150 mg každý týždeň, podľa individuálnej odpovede pacienta na liečbu a znášanlivosť liečby. Predpokladá sa, že účinná udržiavacia dávka je v rozmedzí 600 mg/deň a 1 200 mg/deň.

Maximálna celková udržiavacia dávka je 1 200 mg/deň. Bezpečnosť a účinnosť dávok vyšších ako 1 200 mg/deň neboli stanovené.

Ak pacienti vynechajú jednu či viaceré dávky, odporúča sa, aby užili jednotlivú dávku ihneď, ako si na to spomenú.

Po užití zabudnutej dávky sa má počkať minimálne 3 hodiny pred užitím ďalšej dávky a potom sa má pokračovať v obvyklej schéme dávkovania.

Pri vysadzovaní Trobaltu sa dávka musí znižovať postupne počas obdobia aspoň 3 týždňov (pozri časť 4.4).

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov)

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o bezpečnosti a účinnosti retigabínu u pacientov vo veku 65 a viac rokov. U starších pacientov sa odporúča zníženie úvodnej a udržiavacej dávky Trobaltu. Celková denná počiatočná dávka je 150 mg/deň a počas obdobia titrácie dávky sa má celková denná dávka zvyšovať maximálne o 150 mg každý týždeň, podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu a znášanlivosti liečby. Dávky prevyšujúce 900 mg/deň sa neodporúčajú (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Retigabín a jeho metabolity sa vylučujú hlavne renálnou exkréciou.

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min; pozri časť 5.2) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min; pozri časť 5.2) sa odporúča 50 %-né zníženie úvodnej a udržiavacej dávky Trobaltu. Celková denná počiatočná dávka je 150 mg a odporúča sa, aby sa počas obdobia titrácie dávky celková denná dávka zvyšovala o 50 mg každý týždeň, na maximálnu celkovú dávku 600 mg/deň.

Pacienti s ochorením obličiek v konečnom štádiu, ktorí podstupujú hemodialýzu, majú v deň dialýzy užiť tri denné dávky tak, ako zvyčajne. Okrem toho sa bezprostredne po dialýze odporúča jedna doplnková dávka. Ak ku koncu dialýzy dôjde k relapsu epileptických záchvatov, potom sa môže zvážiť podanie ďalšej doplnkovej dávky na začiatku nasledujúcich dialyzačných sedení.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 1 až 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, pozri časť 5.2) nie je potrebné zníženie dávky.

U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre ≥ 7 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, pozri časť 5.2) sa odporúča 50 %-né zníženie úvodnej a udržiavacej dávky Trobaltu. Celková denná počiatočná dávka je 150 mg a odporúča sa, aby sa počas obdobia titrácie dávky celková denná dávka zvyšovala o 50 mg každý týždeň, na maximálnu celkovú dávku 600 mg/deň.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť retigabínu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené (pozri časť 5.2). V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Trobalt je určený na perorálne použitie. Tablety sa musia užívať rozdelené do troch dávok každý deň. Tablety sa majú prehltnúť celé a nemajú sa žuvať, rozdrviť ani rozdeliť.

Trobalt sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Poruchy oka

V dlhodobých klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené pigmentové zmeny (diskolorácia) očných tkanív, vrátane sietnice, ktoré sa niekedy, ale nie vždy, vyskytovali spolu s pigmentovými zmenami kože, pier alebo nechtov (pozri nasledujúci odsek a časť 4.8). U niektorých osôb bola hlásená reverzibilita pigmentácie sietnice po ukončení liečby retigabínom. Dlhodobá prognóza týchto zistení nie je v súčasnosti známa, ale niektoré hlásenia sa spájali so zhoršením zraku.

Navyše sa tiež zistila osobitná forma abnormality makuly s črtami viteliformnej makulopatie (pozri časť 4.8), ktorá bola vo väčšine prípadov diagnostikovaná pomocou zobrazenia optickou koherentnou tomografiou (OCT). Rýchlosť progresie viteliformnej makulopatie a jej vplyv na funkcie sietnice a makuly nie sú jasné. Hlásené boli abnormality zraku (zúženie zorného poľa, strata centrálnej citlivosti a znížená zraková ostrosť).

Všetci pacienti musia podstúpiť komplexné oftalmologické vyšetrenia pred začiatkom liečby a potom minimálne raz za 6 mesiacov, ktoré majú zahŕňať vyšetrenie zrakové ostrosti, vyšetrenie štrbinovou lampou, zhotovenie fotografie očného pozadia s dilatáciou zrenice a zobrazenie makuly pomocou OCT. Ak sa zistia zmeny pigmentácie sietnice, viteliformná makulopatia alebo zmeny zraku, v liečbe Trobaltom sa má pokračovať až po starostlivom prehodnotení vyváženia prínosov a rizík. Ak sa v liečbe pokračuje, pacient musí byť dôkladnejšie sledovaný.

Poruchy kože

V dlhodobých klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené pigmentové zmeny (diskolorácia) kože, pier alebo nechtov, ktoré sa niekedy, ale nie vždy, vyskytovali spolu s pigmentovými zmenami očných tkanív (pozri predchádzajúci odsek a časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa tieto zmeny vyvinú, sa má v liečbe Trobaltom pokračovať až po starostlivom prehodnotení vyváženia prínosov a rizík.

Retencia moču

V kontrolovaných klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené retencia moču, dyzúria a oneskorený začiatok močenia, obvykle v priebehu prvých 8 týždňov liečby (pozri časť 4.8). Trobalt sa musí používať obozretne u pacientov s rizikom retencie moču a odporúča sa upozorniť pacientov na riziko týchto možných účinkov.

QT interval

Štúdia sledujúca vodivosť srdca u zdravých jedincov preukázala, že retigabín titrovaný na 1 200 mg/deň vyvolal predĺženie QT intervalu. Priemerné zvýšenie individuálnej korigovanej hodnoty QT intervalu (QTcI) až o 6,7 ms (horná hranica 95 % jednostranného intervalu spoľahlivosti IS 12,6 ms) bolo pozorované do 3 hodín od podania dávky. Je potrebná obozretnosť pri predpisovaní Trobaltu spolu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a u pacientov s preukázaným predĺžením QT intervalu, kongestívnym srdcovým zlyhaním, hypertrofiou komôr, hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou a u pacientov začínajúcich liečbu, ktorí majú 65 a viac rokov.

U týchto pacientov sa odporúča zaznamenať elektrokardiogram (EKG) pred začiatkom liečby Trobaltom a u pacientov s východiskovou korigovanou hodnotou QT intervalu > 440 ms sa má EKG zaznamenať po dosiahnutí udržiavacej dávky.

Psychické poruchy

V kontrolovaných klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené stavy zmätenosti, psychotické poruchy a halucinácie (pozri časť 4.8). Tieto účinky sa obvykle vyskytli v priebehu prvých 8 týždňov liečby a u postihnutých pacientov často viedli k vysadeniu liečby. Odporúča sa upozorniť pacientov na riziko týchto možných účinkov.

Riziko samovraždy

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií s antiepileptickými liekmi ukázala malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pri retigabíne.

U pacientov je preto potrebné sledovať príznaky suicidálnych myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok alebo správania.

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov)

U starších pacientov môže byť zvýšené riziko nežiaducich účinkov na centrálny nervový systém, retencie moču a fibrilácie predsiení. V tejto skupine pacientov sa Trobalt musí používať obozretne a odporúča sa zníženie úvodnej a udržiavacej dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Epileptické záchvaty z vysadenia lieku

Tak ako iné antiepileptické lieky, aj Trobalt sa musí vysadzovať postupne, aby sa minimalizovala možnosť vzniku spontánnych epileptických záchvatov. Odporúča sa znižovať dávku Trobaltu počas obdobia minimálne 3 týždňov, pokiaľ z hľadiska bezpečnosti nie je nutné náhle vysadenie lieku (pozri časť 4.2).

Laboratórne vyšetrenia

Retigabín preukázateľne interferuje s klinickým laboratórnym vyšetrením koncentrácie bilirubínu v sére aj v moči, čo môže viesť k falošne zvýšeným hodnotám.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Ďalšie antiepileptické lieky

Údaje získané *in vitro* preukázali nízky potenciál interakcií s ďalšími antiepileptickými liekmi (pozri časť 5.2). Potenciál liekových interakcií sa preto hodnotil na základe súhrnnej analýzy naprieč klinickými štúdiami a hoci sa nepovažujú za také rozsiahle ako samostatné klinické interakčné štúdie, výsledky podporujú údaje získané *in vitro*.

Na základe týchto súhrnných údajov retigabín nespôsobil klinicky významné účinky na minimálne plazmatické koncentrácie nasledujúcich antiepileptických liekov:

- karbamazepín, klobazam, klonazepam, gabapentín, lamotrigín, levetiracetam, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín, pregabalín, topiramát, valproát, zonisamid.

Okrem toho, na základe súhrnných údajov, nasledujúce antiepileptické lieky nemali žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku retigabínu:

- lamotrigín, levetiracetam, oxkarbazepín, topiramát, valproát.

Táto analýza takisto nepreukázala klinicky významný účinok induktorov (fenytoínu, karbamazepínu a fenobarbitalu) na klírens retigabínu.

Avšak údaje o farmakokinetike v rovnovážnom stave získané z obmedzeného počtu pacientov v menších štúdiách fázy II poukázali na to, že:

- fenytoín môže znížiť systémovú expozíciu retigabínu o 35 %
- karbamazepín môže znížiť systémovú expozíciu retigabínu o 33 %

Interakcia s digoxínom

Údaje zo štúdie *in vitro* ukázali, že N-acetylový metabolit retigabínu (NAMR) inhiboval P-glykoproteínom sprostredkovaný transport digoxínu spôsobom závislým od koncentrácie.

Na základe štúdie vykonanej so zdravými dobrovoľníkmi sa zistilo, že podávanie terapeutických dávok retigabínu (600 - 1 200 mg/deň) viedlo k miernemu (8 - 18 %) zvýšeniu hodnoty AUC digoxínu po perorálnom podaní jednorazovej dávky digoxínu. Toto zvýšenie zrejme nezáviselo od dávky retigabínu a nepovažuje sa za klinicky významné. Nedošlo k žiadnej významnej zmene hodnoty C_{max} digoxínu. Nie je potrebná žiadna úprava dávky digoxínu.

Interakcia s anestetikami

Trobalt môže predĺžiť trvanie anestézie navodenej niektorými anestetikami (napríklad sodnou soľou tiopentalu; pozri časť 5.1).

Interakcia s alkoholom

Súbežné podanie etanolu (1,0 g/kg) s retigabínom (200 mg) malo za následok zintenzívnenie rozmazaného videnia u zdravých dobrovoľníkov. Odporúča sa upozorniť pacientov na možné účinky na zrak, keď Trobalt užijú spolu s alkoholom.

Perorálne kontraceptíva

Pri podávaní retigabínu v dávkach do 750 mg/deň sa nezistil klinicky významný vplyv retigabínu na farmakokinetiku estrogénu (etinyloestradiolu) alebo progestagénu (noretindrónu), ktoré tvorili zložky perorálnej antikoncepcnej tablety. Okrem toho sa nezistil klinicky významný vplyv nízкодávkovej kombinovanej perorálnej antikoncepcnej tablety na farmakokinetiku retigabínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Všeobecné riziko spojené s antiepileptickými liekmi

Ženám vo fertilnom veku sa musí poskytnúť odborná rada. Keď žena plánuje otehotnieť, potreba liečby antiepileptickými liekmi sa musí prehodnotiť. U žien liečených na epilepsiu je potrebné vyhnúť sa náhlemu prerušeniu liečby antiepileptickými liekmi, pretože to môže viesť k relapsu epileptických záchvatov, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu aj pre plod.

Riziko vrodených malformácií je zvýšené na dvojnásobok až trojnásobok u potomkov matiek liečených antiepileptickými liekmi v porovnaní s očakávaným výskytom vo všeobecnej populácii, ktorý je približne 3 %. Najčastejšie hlásené defekty sú rásť pery, kardiovaskulárne malformácie a defekty nervovej trubice. Liečba viacerými antiepileptickými liekmi sa spája s vyšším rizikom vrodených malformácií ako monoterapia, a preto sa má vždy, keď je to možné, použiť monoterapia.

Riziko spojené s Trobaltom

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití retigabínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity, pretože plazmatické hladiny liečiva dosiahnuté v týchto štúdiách boli nižšie ako hladiny dosiahnuté u ľudí pri odporúčaných dávkach (pozri časť 5.3).

V štúdiách sledujúcich vývoj potkanov, ktorých matky boli liečené retigabínom počas gravidity, sa zistil oneskorený vznik sluchovej úľakovej reakcie mláďat (pozri časť 5.3). Klinický význam tohto zistenia nie je známy.

Trobalt sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa retigabín vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie retigabínu a/alebo jeho metabolitov do materského mlieka. Rozhodnutie, či pokračovať v dojčení/ukončiť dojčenie alebo či pokračovať v liečbe/ukončiť liečbu Trobaltom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby Trobaltom pre ženu.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa v súvislosti s liečbou retigabínom nezistili žiadne účinky na fertilitu. Avšak plazmatické hladiny liečiva dosiahnuté v týchto štúdiách boli nižšie ako hladiny dosiahnuté u ľudí pri odporúčaných dávkach (pozri časť 5.3).

Vplyv retigabínu na fertilitu u ľudí nebol stanovený.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V kontrolovaných klinických štúdiách boli hlásené nežiaduce reakcie ako závraty, somnolencia, diplopia a rozmazané videnie, a to hlavne počas obdobia titrácie dávky (pozri časť 4.8). Odporúča sa upozorniť pacientov na riziko takýchto nežiaducich reakcií na začiatku liečby a po každej titrácii dávky a upozorniť ich na to, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokiaľ nezistia, ako na nich Trobalt pôsobí.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V súhrnných bezpečnostných údajoch z troch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdií mali nežiaduce reakcie obvykle ľahkú až stredne ťažkú intenzitu a najčastejšie boli hlásené v priebehu prvých 8 týždňov liečby. Zjavná súvislosť s dávkou bola pri závratoch, somnolencii, stave zmätenosti, afázii, poruche koordinácie, tremore, poruche rovnováhy, zhoršení pamäti, poruche chôdze, rozmazanom videní a zápche.

Nežiaduce reakcie, pri ktorých sa najčastejšie hlásilo, že viedli k prerušeniu liečby, boli závraty, somnolencia, únava a stavy zmätenosti.

Tabuľka v zoznam nežiaducich reakcií

Na klasifikáciu nežiaducich reakcií sa použilo nasledujúce zadefinovanie frekvencie výskytu:

Veľmi časté:	≥ 1/10
Časté:	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté:	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé:	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé:	< 1/10 000.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy		Zvýšenie telesnej hmotnosti Zvýšená chuť do jedla	
Psychické poruchy		Stav zmätenosti Psychotické poruchy Halucinácie Dezorientácia Úzkosť	
Poruchy nervového systému	Závraty Somnolencia	Amnézia Afázia Porucha koordinácie Vertigo Parestézia Tremor Porucha rovnováhy Zhoršená pamäť Dysfázia Dyzartria Porucha pozornosti Porucha chôdze Myoklónia	Hypokinéza
Poruchy oka	Po niekoľkých rokoch liečby sa pozorovali pigmentové zmeny (diskolorácia) očných tkanív, vrátane sietnice. Niektoré z týchto hlásení sa spájali so zhoršením zraku.	Diplopia Rozmazané videnie Získaná vieliiformná makulopatia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea Zápcha Dyspepsia Suchosť v ústach	Dysfágia
Poruchy pečene a žilových ciest		Zvýšené hodnoty funkčných vyšetrení pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pozorovalo sa modrosivé sfarbenie nechťov, pier a/alebo kože, zvyčajne pri vyšších dávkach a po niekoľkých rokoch liečby.		Kožná vyrážka Hyperhidróza
Poruchy obličiek a močových ciest		Dyzúria Oneskorený začiatok močenia Hematúria Chromatúria	Retencia moču Nefrolitiáza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Asténia Malátnosť Periférny edém	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V súbore súhrnných bezpečnostných údajov boli nežiaduce reakcie súvisiace s dysfunkciou močenia, vrátane retencie moču, hlásené u 5 % pacientov liečených retigabínom (pozri časť 4.4). Väčšina nežiaducich udalostí sa vyskytla v priebehu prvých 8 týždňov liečby a nebola pri nich zjavná súvislosť s dávkou.

V súbore súhrnných údajov bol u pacientov liečených retigabínom stav zmätenosti hlásený u 9 % pacientov, halucinácie u 2 % pacientov a psychotické poruchy u 1 % pacientov (pozri časť 4.4). Väčšina nežiaducich reakcií sa vyskytla v priebehu prvých 8 týždňov liečby a zjavná súvislosť s dávkou bola iba pri stave zmätenosti.

Údaje o nežiaducich udalostiach získané u osôb v klinických skúšaniach ukázali výskyt udalostí, ktorou bola zmena farby nechťov, pier, kože a/alebo sliznice, na pacientoroky expozície rovnajúci sa 3,6 %. Kumulatívny výskyt tejto udalosti po 1 roku, 2 rokoch, 3 rokoch, 4 rokoch a 5 rokoch expozície je približne 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % a 16,7 %, v uvedenom poradí.

Približne 30 - 40 % osôb v klinických skúšaniach, ktoré boli liečené retigabínom a podstúpili kožné a/alebo oftalmologické vyšetrenie, malo nálezy zmeny farby nechťov, pier, kože a/alebo sliznice alebo pigmentácie očí nepostihujúcej sietnicu a približne 15 - 30 % osôb v klinických skúšaniach, ktoré boli liečené retigabínom a podstúpili oftalmologické vyšetrenie, malo nálezy pigmentácie sietnice. Navyše sa zistili prípady získanej viteliformnej makulopatie, a to v klinických štúdiách ako aj zo spontánnych hlásení.

Údaje získané u starších pacientov poukazujú na to, že sa u nich s väčšou pravdepodobnosťou môžu vyskytnúť niektoré nežiaduce udalosti postihujúce centrálny nervový systém, ktoré zahŕňajú somnolenciu, amnéziu, poruchu koordinácie, vertigo, tremor, poruchu rovnováhy, zhoršenú pamäť a poruchu chôdze.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s predávkovaním retigabínom.

Počas klinických štúdií boli hlásené prípady predávkovania retigabínom v dávkach prevyšujúcich 2 500 mg/dň. Navyše k nežiaducim reakciám zisteným pri terapeutických dávkach zahŕňali príznaky predávkovania retigabínom agitovanosť, agresívne správanie a podráždenosť. Hlásené neboli žiadne následky.

V štúdií s dobrovoľníkmi sa srdcová arytmia (zastavenie srdca/asystolia alebo ventrikulárna tachykardia) vyskytla u dvoch jedincov do 3 hodín od užitia jednorazovej 900 mg dávky retigabínu. Aritmia spontánne odoznela a obaja dobrovoľníci sa zotavili bez následkov.

Postup liečby

V prípade predávkovania sa odporúča poskytnúť pacientovi vhodnú podpornú liečbu tak, ako je to klinicky indikované, vrátane monitorovania elektrokardiogramu (EKG). Ďalší postup liečby má byť v súlade s odporúčaniami národného toxikologického centra, keď sú k dispozícii.

Preukázalo sa, že hemodialýza znižuje plazmatické koncentrácie retigabínu a NAMR približne o 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX21.

Mechanizmus účinku

Draslíkové kanály patria medzi napäťovo riadené iónové kanály nachádzajúce sa v neurónoch a sú dôležitými determinantami neurónovej aktivity. Štúdie *in vitro* poukazujú na to, že retigabín pôsobí hlavne prostredníctvom otvorenia neurónových draslíkových kanálov (KCNQ2 [Kv7.2] a KCNQ3 [Kv7.3]). Týmto sa stabilizuje pokojový membránový potenciál a kontroluje sa podprahová elektrická dráždivosť neurónov, a tak sa bráni vzniku epileptiformných výbojov akčných potenciálov. Mutácie v KCNQ kanáloch sú základom niekoľkých ľudských dedičných porúch vrátane epilepsie (KCNQ2 a 3). Mechanizmus účinku retigabínu na draslíkové kanály je dostatočne zdokumentovaný, avšak ďalšie mechanizmy, prostredníctvom ktorých retigabín môže vykazovať antiepileptický účinok, ešte musia byť plne objasnené.

Pri rôznych modeloch epileptických záchvatov retigabín zvýšil prah pre indukciu epileptických záchvatov vyvolanú maximálnym elektrošokom, pentylenetetrazolom, pikrotoxínom a N-metyl-D-aspartátom (NMDA). Retigabín taktiež vykazoval inhibičné vlastnosti pri viacerých modeloch „roznecovania“ (*kindling*), napríklad v plne „rozsvietenom“ stave a v niektorých prípadoch počas rozvoja „roznecovania“. Navyše bol retigabín účinný v predchádzaní záchvatov typu status epilepticus u hlodavcov s epileptogénnymi léziami vyvolanými kobaltom a v inhibovaní tonických kŕčov extenzorov u geneticky vnímavých myší. Význam týchto modelov pre epilepsiu u ľudí však nie je známy.

Farmakodynamické účinky

U potkanov retigabín predlžil dobu spánku navodenú sodnou soľou tiopentalu z približne 4 min na 53 min a dobu spánku navodenú propofolom z približne 8 min na 12 min. Nezistil sa žiadny účinok na dobu spánku navodenú halotánom alebo sodnou soľou metohexitalu. Retigabín môže predĺžiť trvanie anestézie navodenej niektorými anestetikami (napríklad sodnou soľou tiopentalu).

Klinická účinnosť prídavnej liečby retigabínom pri parciálnych epileptických záchvatoch

Vykonané boli tri multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované štúdie s celkovým počtom 1 239 dospelých pacientov hodnotiace účinnosť retigabínu ako prídavnej liečby parciálnych epileptických záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej. Všetci zaradení pacienti museli mať epileptické záchvaty, ktoré neboli dostatočne liečebne zvládané 1 až 3 súběžne užívanými antiepileptickými liekmi a viac než 75 % zo všetkých pacientov užívalo súběžne ≥ 2 antiepileptické lieky. Vo všetkých štúdiách mali pacienti epilepsiu trvajúcu priemerne 22 rokov a priemernú východiskovú frekvenciu výskytu epileptických záchvatov pohybujúcu sa od 8 do 12 v priebehu 28 dní. Pacientom bola náhodne pridelená liečba placebo, alebo retigabínom v dávke 600, 900 alebo 1 200 mg/deň (pozri tabuľku 1). Počas 8-týždňovej úvodnej fázy museli mať pacienti ≥ 4 parciálne epileptické záchvaty v priebehu 28 dní. Pacienti nemohli byť bez epileptických záchvatov ≥ 21 dní. Dĺžka fázy udržiavacej liečby bola 8 alebo 12 týždňov.

Primárne cieľové ukazovatele účinnosti boli:

- percentuálna zmena v 28-dňovej celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov od východiskového stavu po dvojito zaslepenú fázu (kombinujúcu fázu titrácie dávky a fázu udržiavacej liečby) vo všetkých troch štúdiách
- počet pacientov (*responder rate*) odpovedajúcich na liečbu (definovaný ako percento pacientov s ≥ 50 %-ným znížením 28-dňovej celkovej frekvencie výskytu epileptických záchvatov) od východiskového stavu po fázu udržiavacej liečby (iba štúdie 301 a 302).

Retigabín bol účinný v prídavnej liečbe dospelých s parciálnymi epileptickými záchvatmi vo všetkých troch klinických štúdiách (tabuľka 1). Retigabín bol štatisticky významne účinnejší ako placebo, keď sa podával v dávke 600 mg/deň (jedna štúdia), 900 mg/deň (dve štúdie) a 1 200 mg/deň (dve štúdie).

Štúdie neboli navrhnuté tak, aby hodnotili špecifické kombinácie antiepileptických liekov. Účinnosť a bezpečnosť retigabínu súbežne užívaného s antiepileptickými liekmi, ktoré boli menej často používané ako základná liečba v klinických štúdiách, vrátane levetiracetamu, preto neboli definitívne preukázané.

Tabuľka 1. Sumarizácia percentuálnych zmien v 28-dňovej celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov a počtu pacientov odpovedajúcich na liečbu

Štúdia (n=populácia v dvojito zaslepenej fáze; n=populácia vo fáze udržiavacej liečby)	Placebo	Retigabín		
		600 mg/deň	900 mg/deň	1 200 mg/deň
Štúdia 205 (n=396; n=303)				
(Priemerná) % zmena v celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov	13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Počet pacientov odpovedajúcich na liečbu (sekundárny cieľový ukazovateľ)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Štúdia 301 (n=305; n=256)				
(Priemerná) % zmena v celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov	-18 %	~	~	-44 %*
Počet pacientov odpovedajúcich na liečbu	23 %	~	~	56 %*
Štúdia 302 (n=538; n=471)				
(Priemerná) % zmena v celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Počet pacientov odpovedajúcich na liečbu	19 %	39 %*	47 %*	~

* Štatisticky významná, $p \leq 0,05$

~ Dávka sa nesledovala

V otvorených, predĺžených fázach týchto troch placebom kontrolovaných štúdií sa pretrvávanie účinnosti zachovalo počas hodnotiacej doby trvajúcej minimálne 12 mesiacov (365 pacientov).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Trobaltom u pediatrických pacientov vo veku od 0 až po menej ako 2 roky trpiacich Lennoxovým-Gastautovým syndrómom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Trobaltom u pediatrických pacientov vo veku od 2 až po menej ako 18 rokov trpiacich Lennoxovým-Gastautovým syndrómom a u pediatrických pacientov vo veku od 0 až po menej ako 18 rokov trpiacich parciálnymi epileptickými záchvatmi (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po jednorazovej dávke aj po opakovaných perorálnych dávkach sa retigabín rýchlo absorbuje s priemernými hodnotami t_{max} obvykle v rozmedzí 0,5 až 2 hodiny. Absolútna perorálna biologická dostupnosť retigabínu v porovnaní s intravenóznou dávkou je približne 60 %.

Podanie retigabínu s jedlom s vysokým obsahom tuku nemalo za následok žiadnu zmenu celkového rozsahu absorpcie retigabínu, ale jedlo znížilo interindividuálnu variabilitu hodnoty C_{max} (23 %) v porovnaní so stavom nalačno (41 %) a viedlo k zvýšeniu hodnoty C_{max} (38 %). Nepredpokladá sa, že by vplyv jedla na hodnotu C_{max} za bežných klinických podmienok bol klinicky významný. Preto sa Trobalt môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Retigabín sa približne z 80 % viaže na plazmatické bielkoviny pri koncentrácii v rozsahu 0,1 až 2 µg/ml. Distribučný objem retigabínu v rovnovážnom stave je 2 až 3 l/kg po podaní intravenózne dávky.

Biotransformácia

Retigabín sa u ľudí intenzívne metabolizuje. Značná časť dávky retigabínu sa premieňa na inaktívne N-glukuronidy. Retigabín sa metabolizuje aj na N-acetylový metabolit (NAMR), ktorý sa takisto následne glukuronizuje. NAMR má antiepileptický účinok, ale je menej účinný ako retigabín pri zvieracích modeloch epileptických záchvatov.

K dispozícii nie sú dôkazy o hepatálnom oxidačnom metabolizme retigabínu alebo NAMR sprostredkovanom enzýmami cytochrómu P450. Preto je nepravdepodobné, že by súbežné podávanie inhibítorov alebo induktorov enzýmov cytochrómu P450 ovplyvnilo farmakokinetiku retigabínu alebo NAMR.

Štúdie *in vitro* s použitím ľudských pečenevých mikrozómov preukázali malý alebo nulový potenciál retigabínu inhibovať hlavné izoenzy my cytochrómu P450 (vrátane CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4/5). Okrem toho retigabín a NAMR neindukovali CYP1A2 alebo CYP3A4/5 v ľudských primárnych hepatocytoch. Preto je nepravdepodobné, že by retigabín ovplyvnil farmakokinetiku substrátov hlavných izoenzýmov cytochrómu P450 prostredníctvom mechanizmu inhibície alebo indukcie.

Eliminácia

K vylučovaniu retigabínu dochádza prostredníctvom kombinácie hepatálneho metabolizmu a renálnej exkrécie. Celkovo sa približne 84 % dávky vylučuje močom, vrátane N-acetylového metabolitu (18 %), N-glukuronidov pôvodnej účinnej látky a N-acetylového metabolitu (24 %), alebo pôvodnej účinnej látky (36 %). Iba 14 % dávky retigabínu sa vylučuje stolicou. Retigabín má plazmatický polčas približne 6 až 10 hodín. Celkový klírens retigabínu z plazmy po podaní intravenózne dávky je spravidla 0,4 až 0,6 l/h/kg.

Linearita

Farmakokinetika retigabínu je v podstate lineárna pri jednorazovej dávke v rozmedzí 25 až 600 mg u zdravých dobrovoľníkov až do 1 200 mg denne u pacientov s epilepsiou, pričom sa neočakáva jeho kumulácia po opakovanom podávaní.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

V štúdií jednorazovej dávky sa hodnota AUC retigabínu zvýšila približne o 30 % u dobrovoľníkov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min) a približne o 100 % u dobrovoľníkov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min), v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Odporúča sa úprava dávky Trobaltu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek, ale neodporúča sa žiadna úprava dávky Trobaltu u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

V štúdií jednorazovej dávky u zdravých dobrovoľníkov a jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek sa hodnota AUC retigabínu zvýšila približne o 100 % u jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

V druhej štúdií jednorazovej dávky u jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, ktorí podstupovali chronickú hemodialýzu (n = 8), malo začatie dialýzy približne 4 hodiny po jednorazovej dávke retigabínu (100 mg) za následok priemerné zníženie plazmatických koncentrácií retigabínu o 52 % od začiatku po koniec dialýzy. Percentuálny pokles plazmatickej koncentrácie počas dialýzy sa pohyboval v rozmedzí od 34 % do 60 % s výnimkou jedného jedinca, u ktorého došlo k 17 % poklesu.

Porucha funkcie pečene

V štúdií jednorazovej dávky sa u dobrovoľníkov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 5 až 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nezistil žiadny klinicky významný vplyv na hodnotu AUC retigabínu. Hodnota AUC retigabínu sa zvýšila približne o 50% u dobrovoľníkov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre 7 až 9 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) a približne o 100 % u dobrovoľníkov s ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre > 9 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča úprava dávky Trobaltu (pozri časť 4.2).

Telesná hmotnosť

V populačnej farmakokinetickej analýze sa klírens retigabínu zvyšoval so zvyšujúcou sa plochou povrchu tela. Avšak toto zvýšenie sa nepovažuje za klinicky významné a keďže dávka retigabínu sa titruje podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu a znášanlivosti liečby, nie je potrebná úprava dávky na základe telesnej hmotnosti.

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov)

V štúdií jednorazovej dávky sa retigabín vylučoval pomalšie u zdravých starších dobrovoľníkov (vo veku 66 až 82 rokov) v porovnaní so zdravými mladšími dospelými dobrovoľníkmi, čo malo za následok vyššiu hodnotu AUC (približne o 40 až 50 %) a dlhší konečný polčas (o 30 %) (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Výsledky štúdie jednorazovej dávky ukázali, že u mladých dospelých dobrovoľníkov bola hodnota C_{max} retigabínu približne o 65 % vyššia u žien ako u mužov a u starších dobrovoľníkov (vo veku 66 až 82 rokov) bola hodnota C_{max} retigabínu približne o 75 % vyššia u žien v porovnaní s mužmi. Keď sa hodnota C_{max} normalizovala vzhľadom na telesnú hmotnosť, hodnoty boli približne o 30 % vyššie u mladých žien ako u mužov a o 40 % vyššie u starších žien v porovnaní s mužmi. Avšak nezistil sa žiaden zjavný rozdiel medzi pohlaviami v klírense normalizovanom vzhľadom na telesnú hmotnosť a keďže dávka retigabínu sa titruje podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu a znášanlivosti liečby, nie je potrebná úprava dávky na základe pohlavia.

Rasa

Post-hoc analýza viacerých štúdií so zdravými dobrovoľníkmi preukázala 20 %-né zníženie klírensu retigabínu u zdravých dobrovoľníkov čiernej pleti v porovnaní so zdravými beloškými dobrovoľníkmi. Avšak tento účinok sa nepovažuje za klinicky významný, a preto sa neodporúča žiadna úprava dávky Trobaltu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika retigabínu u detí mladších ako 12 rokov nebola skúmaná.

Otvorená štúdia zameraná na farmakokinetiku, bezpečnosť a znášanlivosť po opakovanom podávaní vykonaná u piatich osôb vo veku medzi 12 rokmi až menej ako 18 rokmi trpiacich parciálnymi záchvatmi stanovila, že farmakokinetika retigabínu u dospievajúcich sa zhodovala s farmakokinetikou retigabínu u dospelých. Účinnosť a bezpečnosť retigabínu u dospievajúcich však neboli stanovené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Maximálne dávky v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli obmedzené zosilnenými farmakologickými účinkami retigabínu (vrátane ataxie, hypokinézy a tremoru). Pri dávkach, pri ktorých ešte nebol pozorovaný žiaden nežiaduci účinok (*no observed effect level* - NOAEL), bola expozícia zvierat liečivu v týchto štúdiách obvykle nižšia ako expozícia dosiahnutá u ľudí pri odporúčaných klinických dávkach.

V štúdiách na psoch sa zistila distenzia žlčníka, ale nepreukázala sa cholestáza ani iné prejavy dysfunkcie žlčníka a objem vypudenej žlče bol nezmenený. Distenzia žlčníka u psov mala za následok fokálnu kompresiu pečene. Pri klinickom použití sa nezistili žiadne prejavy dysfunkcie žlčníka.

Predklinické údaje získané na základe štúdií genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná toxicita

Retigabín nemá žiaden vplyv na fertilitu ani na celkovú reprodukčnú výkonnosť.

U potkanov prechádzal retigabín a/alebo jeho metabolity placentou, čo viedlo ku koncentráciám v tkanivách, ktoré boli u zvieracích matiek a plodov podobné.

Po podávaní retigabínu gravidným zvieratám počas obdobia organogenézy sa nepreukázala teratogenita. V štúdií perinatálneho a postnatálneho vývoja u potkanov sa retigabín dával do súvislosti so zvýšenou perinatálnou mortalitou po podávaní počas gravidity. Navyše došlo k oneskorenému vzniku sluchovej úľakovej reakcie. Tieto nálezy boli zjavné pri hladinách expozície nižších ako sú hladiny expozície dosiahnuté pri klinicky odporúčaných dávkach a boli sprevádzané toxickými účinkami na matku (vrátane ataxie, hypokinézy, tremoru a zníženého prírastku telesnej hmotnosti). Toxické účinky na matku bránili podávaniu vyšších dávok zvieracím matkám, a teda aj dedukcii bezpečnostného rozmedzia týkajúceho sa liečby ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Sodná soľ kroskarmelózy
Hypromelóza
Magnéziumstearát
Mikrokryštalická celulóza.

Filmový obal

300 mg tablety:
Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec (E553b)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Žltý oxid železitý (E172)
Sójový lecitín
Xantánová guma

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

300 mg tablety:
Nepriehľadné blistre z PVC-PVDC-hliníkovej fólie. Balenie obsahujúce 84 filmom obalených tabliet;
multibalenie pozostávajúce zo 168 (2 x 84) filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. marca 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. januára 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Trobalt 400 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg retigabínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Purpurové, podlhovasté, filmom obalené tablety s rozmerom 8,1 mm x 18 mm, s označením „RTG-400“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Trobalt je indikovaný ako prídavná liečba farmakorezistentných parciálnych epileptických záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej pacientom s epilepsiou vo veku 18 rokov alebo starším v prípade, keď sa iné vhodné kombinácie s inými liekmi preukázali ako nedostatočné alebo neboli tolerované.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Trobalt sa musí titrovať podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu, aby sa optimalizovala rovnováha medzi účinnosťou a znášanlivosťou.

Počiatková celková denná dávka je maximálne 300 mg (100 mg trikrát denne). Následne sa celková denná dávka zvyšuje o maximálne 150 mg každý týždeň, podľa individuálnej odpovede pacienta na liečbu a znášanlivosť liečby. Predpokladá sa, že účinná udržiavacia dávka je v rozmedzí 600 mg/deň a 1 200 mg/deň.

Maximálna celková udržiavacia dávka je 1 200 mg/deň. Bezpečnosť a účinnosť dávok vyšších ako 1 200 mg/deň neboli stanovené.

Ak pacienti vynechajú jednu či viaceré dávky, odporúča sa, aby užili jednotlivú dávku ihneď, ako si na to spomenú.

Po užití zabudnutej dávky sa má počkať minimálne 3 hodiny pred užitím ďalšej dávky a potom sa má pokračovať v obvyklej schéme dávkovania.

Pri vysadzovaní Trobaltu sa dávka musí znižovať postupne počas obdobia aspoň 3 týždňov (pozri časť 4.4).

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov)

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o bezpečnosti a účinnosti retigabínu u pacientov vo veku 65 a viac rokov. U starších pacientov sa odporúča zníženie úvodnej a udržiavacej dávky Trobaltu. Celková denná počiatočná dávka je 150 mg/deň a počas obdobia titrácie dávky sa má celková denná dávka zvyšovať maximálne o 150 mg každý týždeň, podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu a znášanlivosti liečby. Dávky prevyšujúce 900 mg/deň sa neodporúčajú (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Retigabín a jeho metabolity sa vylučujú hlavne renálnou exkréciou.

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min; pozri časť 5.2) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min; pozri časť 5.2) sa odporúča 50 %-né zníženie úvodnej a udržiavacej dávky Trobaltu. Celková denná počiatočná dávka je 150 mg a odporúča sa, aby sa počas obdobia titrácie dávky celková denná dávka zvyšovala o 50 mg každý týždeň, na maximálnu celkovú dávku 600 mg/deň.

Pacienti s ochorením obličiek v konečnom štádiu, ktorí podstupujú hemodialýzu, majú v deň dialýzy užiť tri denné dávky tak, ako zvyčajne. Okrem toho sa bezprostredne po dialýze odporúča jedna doplnková dávka. Ak ku koncu dialýzy dôjde k relapsu epileptických záchvatov, potom sa môže zvážiť podanie ďalšej doplnkovej dávky na začiatku nasledujúcich dialyzačných sedení.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 1 až 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, pozri časť 5.2) nie je potrebné zníženie dávky.

U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre ≥ 7 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, pozri časť 5.2) sa odporúča 50 %-né zníženie úvodnej a udržiavacej dávky Trobaltu. Celková denná počiatočná dávka je 150 mg a odporúča sa, aby sa počas obdobia titrácie dávky celková denná dávka zvyšovala o 50 mg každý týždeň, na maximálnu celkovú dávku 600 mg/deň.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť retigabínu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené (pozri časť 5.2). V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Trobalt je určený na perorálne použitie. Tablety sa musia užívať rozdelené do troch dávok každý deň. Tablety sa majú prehltnúť celé a nemajú sa žuvať, rozdrviť ani rozdeliť.

Trobalt sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Poruchy oka

V dlhodobých klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené pigmentové zmeny (diskolorácia) očných tkanív, vrátane sietnice, ktoré sa niekedy, ale nie vždy, vyskytovali spolu s pigmentovými zmenami kože, pier alebo nechťov (pozri nasledujúci odsek a časť 4.8). U niektorých osôb bola hlásená reverzibilita pigmentácie sietnice po ukončení liečby retigabínom. Dlhodobá prognóza týchto zistení nie je v súčasnosti známa, ale niektoré hlásenia sa spájali so zhoršením zraku.

Navyše sa tiež zistila osobitná forma abnormality makuly s črtami viteliformnej makulopatie (pozri časť 4.8), ktorá bola vo väčšine prípadov diagnostikovaná pomocou zobrazenia optickou koherentnou tomografiou (OCT). Rýchlosť progresie viteliformnej makulopatie a jej vplyv na funkcie sietnice a makuly nie sú jasné. Hlásené boli abnormality zraku (zúženie zorného poľa, strata centrálnej citlivosti a znížená zraková ostrosť).

Všetci pacienti musia podstúpiť komplexné oftalmologické vyšetrenia pred začiatkom liečby a potom minimálne raz za 6 mesiacov, ktoré majú zahŕňať vyšetrenie zrakové ostrosti, vyšetrenie štrbinovou lampou, zhotovenie fotografie očného pozadia s dilatáciou zrenice a zobrazenie makuly pomocou OCT. Ak sa zistia zmeny pigmentácie sietnice, viteliformná makulopatia alebo zmeny zraku, v liečbe Trobaltom sa má pokračovať až po starostlivom prehodnotení vyváženia prínosov a rizík. Ak sa v liečbe pokračuje, pacient musí byť dôkladnejšie sledovaný.

Poruchy kože

V dlhodobých klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené pigmentové zmeny (diskolorácia) kože, pier alebo nechťov, ktoré sa niekedy, ale nie vždy, vyskytovali spolu s pigmentovými zmenami očných tkanív (pozri predchádzajúci odsek a časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa tieto zmeny vyvinú, sa má v liečbe Trobaltom pokračovať až po starostlivom prehodnotení vyváženia prínosov a rizík.

Retencia moču

V kontrolovaných klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené retencia moču, dyzúria a oneskorený začiatok močenia, obvykle v priebehu prvých 8 týždňov liečby (pozri časť 4.8). Trobalt sa musí používať obozretne u pacientov s rizikom retencie moču a odporúča sa upozorniť pacientov na riziko týchto možných účinkov.

QT interval

Štúdia sledujúca vodivosť srdca u zdravých jedincov preukázala, že retigabín titrovaný na 1 200 mg/deň vyvolal predĺženie QT intervalu. Priemerné zvýšenie individuálnej korigovanej hodnoty QT intervalu (QTcI) až o 6,7 ms (horná hranica 95 % jednostranného intervalu spoľahlivosti IS 12,6 ms) bolo pozorované do 3 hodín od podania dávky. Je potrebná obozretnosť pri predpisovaní Trobaltu spolu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a u pacientov s preukázaným predĺžením QT intervalu, kongestívnym srdcovým zlyhaním, hypertrofiou komôr, hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou a u pacientov začínajúcich liečbu, ktorí majú 65 a viac rokov.

U týchto pacientov sa odporúča zaznamenať elektrokardiogram (EKG) pred začiatkom liečby Trobaltom a u pacientov s východiskovou korigovanou hodnotou QT intervalu > 440 ms sa má EKG zaznamenať po dosiahnutí udržiavacej dávky.

Psychické poruchy

V kontrolovaných klinických štúdiách s retigabínom boli hlásené stavy zmätenosti, psychotické poruchy a halucinácie (pozri časť 4.8). Tieto účinky sa obvykle vyskytli v priebehu prvých 8 týždňov liečby a u postihnutých pacientov často viedli k vysadeniu liečby. Odporúča sa upozorniť pacientov na riziko týchto možných účinkov.

Riziko samovraždy

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií s antiepileptickými liekmi ukázala malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pri retigabíne.

U pacientov je preto potrebné sledovať príznaky suicidálnych myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok alebo správania.

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov)

U starších pacientov môže byť zvýšené riziko nežiaducich účinkov na centrálny nervový systém, retencie moču a fibrilácie predsiení. V tejto skupine pacientov sa Trobalt musí používať obozretne a odporúča sa zníženie úvodnej a udržiavacej dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Epileptické záchvaty z vysadenia lieku

Tak ako iné antiepileptické lieky, aj Trobalt sa musí vysadzovať postupne, aby sa minimalizovala možnosť vzniku spontánnych epileptických záchvatov. Odporúča sa znižovať dávku Trobaltu počas obdobia minimálne 3 týždňov, pokiaľ z hľadiska bezpečnosti nie je nutné náhle vysadenie lieku (pozri časť 4.2).

Laboratórne vyšetrenia

Retigabín preukázateľne interferuje s klinickým laboratórnym vyšetrením koncentrácie bilirubínu v sére aj v moči, čo môže viesť k falošne zvýšeným hodnotám.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Ďalšie antiepileptické lieky

Údaje získané *in vitro* preukázali nízky potenciál interakcií s ďalšími antiepileptickými liekmi (pozri časť 5.2). Potenciál liekových interakcií sa preto hodnotil na základe súhrnnej analýzy naprieč klinickými štúdiami a hoci sa nepovažujú za také rozsiahle ako samostatné klinické interakčné štúdie, výsledky podporujú údaje získané *in vitro*.

Na základe týchto súhrnných údajov retigabín nespôsobil klinicky významné účinky na minimálne plazmatické koncentrácie nasledujúcich antiepileptických liekov:

- karbamazepín, klobazam, klonazepam, gabapentín, lamotrigín, levetiracetam, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín, pregabalín, topiramát, valproát, zonisamid.

Okrem toho, na základe súhrnných údajov, nasledujúce antiepileptické lieky nemali žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku retigabínu:

- lamotrigín, levetiracetam, oxkarbazepín, topiramát, valproát.

Táto analýza takisto nepreukázala klinicky významný účinok induktorov (fenytoínu, karbamazepínu a fenobarbitalu) na klírens retigabínu.

Avšak údaje o farmakokinetike v rovnovážnom stave získané z obmedzeného počtu pacientov v menších štúdiách fázy II poukázali na to, že:

- fenytoín môže znížiť systémovú expozíciu retigabínu o 35 %
- karbamazepín môže znížiť systémovú expozíciu retigabínu o 33 %

Interakcia s digoxínom

Údaje zo štúdie *in vitro* ukázali, že N-acetylový metabolit retigabínu (NAMR) inhiboval P-glykoproteínom sprostredkovaný transport digoxínu spôsobom závislým od koncentrácie.

Na základe štúdie vykonanej so zdravými dobrovoľníkmi sa zistilo, že podávanie terapeutických dávok retigabínu (600 - 1 200 mg/deň) viedlo k miernemu (8 - 18 %) zvýšeniu hodnoty AUC digoxínu po perorálnom podaní jednorazovej dávky digoxínu. Toto zvýšenie zrejme nezáviselo od dávky retigabínu a nepovažuje sa za klinicky významné. Nedošlo k žiadnej významnej zmene hodnoty C_{max} digoxínu. Nie je potrebná žiadna úprava dávky digoxínu.

Interakcia s anestetikami

Trobalt môže predĺžiť trvanie anestézie navodenej niektorými anestetikami (napríklad sodnou soľou tiopentalu; pozri časť 5.1).

Interakcia s alkoholom

Súbežné podanie etanolu (1,0 g/kg) s retigabínom (200 mg) malo za následok zintenzívnenie rozmazaného videnia u zdravých dobrovoľníkov. Odporúča sa upozorniť pacientov na možné účinky na zrak, keď Trobalt užijú spolu s alkoholom.

Perorálne kontraceptíva

Pri podávaní retigabínu v dávkach do 750 mg/deň sa nezistil klinicky významný vplyv retigabínu na farmakokinetiku estrogénu (etinyles radiolu) alebo progestagénu (noretindronu), ktoré tvorili zložky perorálnej antikoncepcnej tablety. Okrem toho sa nezistil klinicky významný vplyv nízкодávkovej kombinovanej perorálnej antikoncepcnej tablety na farmakokinetiku retigabínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Všeobecné riziko spojené s antiepileptickými liekmi

Ženám vo fertilnom veku sa musí poskytnúť odborná rada. Keď žena plánuje otehotnieť, potreba liečby antiepileptickými liekmi sa musí prehodnotiť. U žien liečených na epilepsiu je potrebné vyhnúť sa náhlemu prerušeniu liečby antiepileptickými liekmi, pretože to môže viesť k relapsu epileptických záchvatov, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu aj pre plod.

Riziko vrodených malformácií je zvýšené na dvojnásobok až trojnásobok u potomkov matiek liečených antiepileptickými liekmi v porovnaní s očakávaným výskytom vo všeobecnej populácii, ktorý je približne 3 %. Najčastejšie hlásené defekty sú rásť pery, kardiovaskulárne malformácie a defekty nervovej trubice. Liečba viacerými antiepileptickými liekmi sa spája s vyšším rizikom vrodených malformácií ako monoterapia, a preto sa má vždy, keď je to možné, použiť monoterapia.

Riziko spojené s Trobaltom

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití retigabínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity, pretože plazmatické hladiny liečiva dosiahnuté v týchto štúdiách boli nižšie ako hladiny dosiahnuté u ľudí pri odporúčaných dávkach (pozri časť 5.3).

V štúdiách sledujúcich vývoj potkanov, ktorých matky boli liečené retigabínom počas gravidity, sa zistil oneskorený vznik sluchovej úľakovej reakcie mláďat (pozri časť 5.3). Klinický význam tohto zistenia nie je známy.

Trobalt sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa retigabín vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie retigabínu a/alebo jeho metabolitov do materského mlieka. Rozhodnutie, či pokračovať v dojčení/ukončiť dojčenie alebo či pokračovať v liečbe/ukončiť liečbu Trobaltom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby Trobaltom pre ženu.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa v súvislosti s liečbou retigabínom nezistili žiadne účinky na fertilitu. Avšak plazmatické hladiny liečiva dosiahnuté v týchto štúdiách boli nižšie ako hladiny dosiahnuté u ľudí pri odporúčaných dávkach (pozri časť 5.3).

Vplyv retigabínu na fertilitu u ľudí nebol stanovený.

4.7 Ovpľyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V kontrolovaných klinických štúdiách boli hlásené nežiaduce reakcie ako závraty, somnolencia, diplopia a rozmazané videnie, a to hlavne počas obdobia titrácie dávky (pozri časť 4.8). Odporúča sa upozorniť pacientov na riziko takýchto nežiaducich reakcií na začiatku liečby a po každej titrácii dávky a upozorniť ich na to, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokiaľ nezistia, ako na nich Trobalt pôsobí.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V súhrnných bezpečnostných údajoch z troch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdií mali nežiaduce reakcie obvykle ľahkú až stredne ťažkú intenzitu a najčastejšie boli hlásené v priebehu prvých 8 týždňov liečby. Zjavná súvislosť s dávkou bola pri závratoch, somnolencii, stave zmätenosti, afázii, poruche koordinácie, tremore, poruche rovnováhy, zhoršení pamäti, poruche chôdze, rozmazanom videní a zápche.

Nežiaduce reakcie, pri ktorých sa najčastejšie hlásilo, že viedli k prerušeniu liečby, boli závraty, somnolencia, únava a stavy zmätenosti.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Na klasifikáciu nežiaducich reakcií sa použilo nasledujúce zadefinovanie frekvencie výskytu:

Veľmi časté:	≥ 1/10
Časté:	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté:	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé:	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé:	< 1/10 000.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy		Zvýšenie telesnej hmotnosti Zvýšená chuť do jedla	
Psychické poruchy		Stav zmätenosti Psychotické poruchy Halucinácie Dezorientácia Úzkosť	
Poruchy nervového systému	Závraty Somnolencia	Amnézia Afázia Porucha koordinácie Vertigo Parestézia Tremor Porucha rovnováhy Zhoršená pamäť Dysfázia Dyzartria Porucha pozornosti Porucha chôdze Myoklónia	Hypokinéza
Poruchy oka	Po niekoľkých rokoch liečby sa pozorovali pigmentové zmeny (diskolorácia) očných tkanív, vrátane sietnice. Niektoré z týchto hlásení sa spájali so zhoršením zraku.	Diplopia Rozmazané videnie Získaná viteliformná makulopatia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea Zápcha Dyspepsia Suchosť v ústach	Dysfágia
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšené hodnoty funkčných vyšetrení pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pozorovalo sa modrosivé sfarbenie nechtov, pier a/alebo kože, zvyčajne pri vyšších dávkach a po niekoľkých rokoch liečby.		Kožná vyrážka Hyperhidróza
Poruchy obličiek a močových ciest		Dyzúria Oneskorený začiatok močenia Hematúria Chromatúria	Retencia moču Nefrolitiáza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Asténia Malátnosť Periférny edém	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V súbore súhrnných bezpečnostných údajov boli nežiaduce reakcie súvisiace s dysfunkciou močenia, vrátane retencie moču, hlásené u 5 % pacientov liečených retigabínom (pozri časť 4.4). Väčšina nežiaducich udalostí sa vyskytla v priebehu prvých 8 týždňov liečby a nebola pri nich zjavná súvislosť s dávkou.

V súbore súhrnných údajov bol u pacientov liečených retigabínom stav zmätenosti hlásený u 9 % pacientov, halucinácie u 2 % pacientov a psychotické poruchy u 1 % pacientov (pozri časť 4.4). Väčšina nežiaducich reakcií sa vyskytla v priebehu prvých 8 týždňov liečby a zjavná súvislosť s dávkou bola iba pri stave zmätenosti.

Údaje o nežiaducich udalostiach získané u osôb v klinických skúšaniach ukázali výskyt udalostí, ktorou bola zmena farby nechtov, pier, kože a/alebo sliznice, na pacientoroky expozície rovnajúci sa 3,6 %. Kumulatívny výskyt tejto udalosti po 1 roku, 2 rokoch, 3 rokoch, 4 rokoch a 5 rokoch expozície je približne 1 %, 1,8 %, 4,4 %, 10,2 % a 16,7 %, v uvedenom poradí.

Približne 30 - 40 % osôb v klinických skúšaniach, ktoré boli liečené retigabínom a podstúpili kožné a/alebo oftalmologické vyšetrenie, malo nálezy zmeny farby nechtov, pier, kože a/alebo sliznice alebo pigmentácie očí nepostihujúcej sietnicu a približne 15 - 30 % osôb v klinických skúšaniach, ktoré boli liečené retigabínom a podstúpili oftalmologické vyšetrenie, malo nálezy pigmentácie sietnice. Navyše sa zistili prípady získanej viteliformnej makulopatie, a to v klinických štúdiách ako aj zo spontánnych hlásení.

Údaje získané u starších pacientov poukazujú na to, že sa u nich s väčšou pravdepodobnosťou môžu vyskytnúť niektoré nežiaduce udalosti postihujúce centrálny nervový systém, ktoré zahŕňajú somnolenciu, amnéziu, poruchu koordinácie, vertigo, tremor, poruchu rovnováhy, zhoršenú pamäť a poruchu chôdze.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s predávkovaním retigabínom.

Počas klinických štúdií boli hlásené prípady predávkovania retigabínom v dávkach prevyšujúcich 2 500 mg/dň. Navyše k nežiaducim reakciám zisteným pri terapeutických dávkach zahŕňali príznaky predávkovania retigabínom agitovanosť, agresívne správanie a podráždenosť. Hlásené neboli žiadne následky.

V štúdií s dobrovoľníkmi sa srdcová arytmia (zastavenie srdca/asystólia alebo ventrikulárna tachykardia) vyskytla u dvoch jedincov do 3 hodín od užitia jednorazovej 900 mg dávky retigabínu. Aritmia spontánne odoznela a obaja dobrovoľníci sa zotavili bez následkov.

Postup liečby

V prípade predávkovania sa odporúča poskytnúť pacientovi vhodnú podpornú liečbu tak, ako je to klinicky indikované, vrátane monitorovania elektrokardiogramu (EKG). Ďalší postup liečby má byť v súlade s odporúčaniami národného toxikologického centra, keď sú k dispozícii.

Preukázalo sa, že hemodialýza znižuje plazmatické koncentrácie retigabínu a NAMR približne o 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX21.

Mechanizmus účinku

Draslíkové kanály patria medzi napäťovo riadené iónové kanály nachádzajúce sa v neurónoch a sú dôležitými determinantami neurónovej aktivity. Štúdie *in vitro* poukazujú na to, že retigabín pôsobí hlavne prostredníctvom otvorenia neurónových draslíkových kanálov (KCNQ2 [Kv7.2] a KCNQ3 [Kv7.3]). Týmto sa stabilizuje pokojový membránový potenciál a kontroluje sa podprahová elektrická dráždivosť neurónov, a tak sa bráni vzniku epileptiformných výbojov akčných potenciálov. Mutácie v KCNQ kanáloch sú základom niekoľkých ľudských dedičných porúch vrátane epilepsie (KCNQ2 a 3). Mechanizmus účinku retigabínu na draslíkové kanály je dostatočne zdokumentovaný, avšak ďalšie mechanizmy, prostredníctvom ktorých retigabín môže vykazovať antiepileptický účinok, ešte musia byť plne objasnené.

Pri rôznych modeloch epileptických záchvatov retigabín zvýšil prah pre indukciu epileptických záchvatov vyvolanú maximálnym elektrošokom, pentylenetetrazolom, pikrotoxínom a N-metyl-D-aspartátom (NMDA). Retigabín taktiež vykazoval inhibičné vlastnosti pri viacerých modeloch „roznecovania“ (*kindling*), napríklad v plne „rozsvietenom“ stave a v niektorých prípadoch počas rozvoja „roznecovania“. Navyše bol retigabín účinný v predchádzaní záchvatov typu status epilepticus u hlodavcov s epileptogénnymi léziami vyvolanými kobaltom a v inhibovaní tonických kŕčov extenzorov u geneticky vnímavých myší. Význam týchto modelov pre epilepsiu u ľudí však nie je známy.

Farmakodynamické účinky

U potkanov retigabín predlžil dobu spánku navodenú sodnou soľou tiopentalu z približne 4 min na 53 min a dobu spánku navodenú propofolom z približne 8 min na 12 min. Nezistil sa žiadny účinok na dobu spánku navodenú halotanom alebo sodnou soľou metohexitalu. Retigabín môže predĺžiť trvanie anestézie navodenej niektorými anestetikami (napríklad sodnou soľou tiopentalu).

Klinická účinnosť prídavnej liečby retigabínom pri parciálnych epileptických záchvatoch

Vykonané boli tri multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované štúdie s celkovým počtom 1 239 dospelých pacientov hodnotiace účinnosť retigabínu ako prídavnej liečby parciálnych epileptických záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej. Všetci zaradení pacienti museli mať epileptické záchvaty, ktoré neboli dostatočne liečebne zvládané 1 až 3 súběžne užívanými antiepileptickými liekmi a viac než 75 % zo všetkých pacientov užívalo súběžne ≥ 2 antiepileptické lieky. Vo všetkých štúdiách mali pacienti epilepsiu trvajúcu priemerne 22 rokov a priemernú východiskovú frekvenciu výskytu epileptických záchvatov pohybujúcu sa od 8 do 12 v priebehu 28 dní. Pacientom bola náhodne pridelená liečba placebo, alebo retigabínom v dávke 600, 900 alebo 1 200 mg/deň (pozri tabuľku 1). Počas 8-týždňovej úvodnej fázy museli mať pacienti ≥ 4 parciálne epileptické záchvaty v priebehu 28 dní. Pacienti nemohli byť bez epileptických záchvatov ≥ 21 dní. Dĺžka fázy udržiavacej liečby bola 8 alebo 12 týždňov.

Primárne cieľové ukazovatele účinnosti boli:

- percentuálna zmena v 28-dňovej celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov od východiskového stavu po dvojito zaslepenú fázu (kombinujúcu fázu titrácie dávky a fázu udržiavacej liečby) vo všetkých troch štúdiách
- počet pacientov (*responder rate*) odpovedajúcich na liečbu (definovaný ako percento pacientov s ≥ 50 %-ným znížením 28-dňovej celkovej frekvencie výskytu epileptických záchvatov) od východiskového stavu po fázu udržiavacej liečby (iba štúdie 301 a 302).

Retigabín bol účinný v prídavnej liečbe dospelých s parciálnymi epileptickými záchvatmi vo všetkých troch klinických štúdiách (tabuľka 1). Retigabín bol štatisticky významne účinnejší ako placebo, keď sa podával v dávke 600 mg/deň (jedna štúdia), 900 mg/deň (dve štúdie) a 1 200 mg/deň (dve štúdie).

Štúdie neboli navrhnuté tak, aby hodnotili špecifické kombinácie antiepileptických liekov. Účinnosť a bezpečnosť retigabínu súbežne užívaného s antiepileptickými liekmi, ktoré boli menej často používané ako základná liečba v klinických štúdiách, vrátane levetiracetamu, preto neboli definitívne preukázané.

Tabuľka 1. Sumarizácia percentuálnych zmien v 28-dňovej celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov a počtu pacientov odpovedajúcich na liečbu

Štúdia (n=populácia v dvojito zaslepenej fáze; n=populácia vo fáze udržiavacej liečby)	Placebo	Retigabín		
		600 mg/deň	900 mg/deň	1 200 mg/deň
Štúdia 205 (n=396; n=303)				
(Priemerná) % zmena v celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov	13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Počet pacientov odpovedajúcich na liečbu (sekundárny cieľový ukazovateľ)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Štúdia 301 (n=305; n=256)				
(Priemerná) % zmena v celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov	-18 %	~	~	-44 %*
Počet pacientov odpovedajúcich na liečbu	23 %	~	~	56 %*
Štúdia 302 (n=538; n=471)				
(Priemerná) % zmena v celkovej frekvencii výskytu parciálnych epileptických záchvatov	-16 %	-28 %*	-40 %*	~
Počet pacientov odpovedajúcich na liečbu	19 %	39 %*	47 %*	~

* Štatisticky významná, $p \leq 0,05$

~ Dávka sa nesledovala

V otvorených, predĺžených fázach týchto troch placebom kontrolovaných štúdií sa pretrvávanie účinnosti zachovalo počas hodnotiacej doby trvajúcej minimálne 12 mesiacov (365 pacientov).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Trobaltom u pediatrických pacientov veku od 0 až po menej ako 2 roky trpiacich Lennoxovým-Gastautovým syndrómom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Trobaltom u pediatrických pacientov vo veku od 2 až po menej ako 18 rokov trpiacich Lennoxovým-Gastautovým syndrómom a u pediatrických pacientov vo veku od 0 až po menej ako 18 rokov trpiacich parciálnymi epileptickými záchvatmi (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po jednorazovej dávke aj po opakovaných perorálnych dávkach sa retigabín rýchlo absorbuje s priemernými hodnotami $t_{\max}$ obvykle v rozmedzí 0,5 až 2 hodiny. Absolútna perorálna biologická dostupnosť retigabínu v porovnaní s intravenóznou dávkou je približne 60 %.

Podanie retigabínu s jedlom s vysokým obsahom tuku nemalo za následok žiadnu zmenu celkového rozsahu absorpcie retigabínu, ale jedlo znížilo interindividuálnu variabilitu hodnoty $C_{\max}$ (23 %) v porovnaní so stavom nalačno (41 %) a viedlo k zvýšeniu hodnoty $C_{\max}$ (38 %). Nepredpokladá sa, že by vplyv jedla na hodnotu $C_{\max}$ za bežných klinických podmienok bol klinicky významný. Preto sa Trobalt môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Retigabín sa približne z 80 % viaže na plazmatické bielkoviny pri koncentrácii v rozsahu 0,1 až 2 µg/ml. Distribučný objem retigabínu v rovnovážnom stave je 2 až 3 l/kg po podaní intravenózne dávky.

Biotransformácia

Retigabín sa u ľudí intenzívne metabolizuje. Značná časť dávky retigabínu sa premieňa na inaktívne N-glukuronidy. Retigabín sa metabolizuje aj na N-acetylový metabolit (NAMR), ktorý sa takisto následne glukuronizuje. NAMR má antiepileptický účinok, ale je menej účinný ako retigabín pri zvieracích modeloch epileptických záchvatov.

K dispozícii nie sú dôkazy o hepatálnom oxidačnom metabolizme retigabínu alebo NAMR sprostredkovanom enzýmami cytochrómu P450. Preto je nepravdepodobné, že by súbežné podávanie inhibítorov alebo induktorov enzýmov cytochrómu P450 ovplyvnilo farmakokinetiku retigabínu alebo NAMR.

Štúdie *in vitro* s použitím ľudských pečňových mikrozómov preukázali malý alebo nulový potenciál retigabínu inhibovať hlavné izoenzýmy cytochrómu P450 (vrátane CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4/5). Okrem toho retigabín a NAMR neindukovali CYP1A2 alebo CYP3A4/5 v ľudských primárnych hepatocytoch. Preto je nepravdepodobné, že by retigabín ovplyvnil farmakokinetiku substrátov hlavných izoenzýmov cytochrómu P450 prostredníctvom mechanizmu inhibície alebo indukcie.

Eliminácia

K vylučovaniu retigabínu dochádza prostredníctvom kombinácie hepatálneho metabolizmu a renálnej exkrécie. Celkovo sa približne 84 % dávky vylučuje močom, vrátane N-acetylového metabolitu (18 %), N-glukuronidov pôvodnej účinnej látky a N-acetylového metabolitu (24 %), alebo pôvodnej účinnej látky (36 %). Iba 14 % dávky retigabínu sa vylučuje stolicou. Retigabín má plazmatický polčas približne 6 až 10 hodín. Celkový klírens retigabínu z plazmy po podaní intravenózne dávky je spravidla 0,4 až 0,6 l/h/kg.

Linearita

Farmakokinetika retigabínu je v podstate lineárna pri jednorazovej dávke v rozmedzí 25 až 600 mg u zdravých dobrovoľníkov až do 1 200 mg denne u pacientov s epilepsiou, pričom sa neočakáva jeho kumulácia po opakovanom podávaní.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

V štúdií jednorazovej dávky sa hodnota AUC retigabínu zvýšila približne o 30 % u dobrovoľníkov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min) a približne o 100 % u dobrovoľníkov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min), v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Odporúča sa úprava dávky Trobaltu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek, ale neodporúča sa žiadna úprava dávky Trobaltu u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

V štúdií jednorazovej dávky u zdravých dobrovoľníkov a jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek sa hodnota AUC retigabínu zvýšila približne o 100 % u jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

V druhej štúdií jednorazovej dávky u jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, ktorí podstupovali chronickú hemodialýzu (n = 8), malo začatie dialýzy približne 4 hodiny po jednorazovej dávke retigabínu (100 mg) za následok priemerné zníženie plazmatických koncentrácií retigabínu o 52 % od začiatku po koniec dialýzy. Percentuálny pokles plazmatickej koncentrácie počas dialýzy sa pohyboval v rozmedzí od 34 % do 60 % s výnimkou jedného jedinca, u ktorého došlo k 17 % poklesu.

Porucha funkcie pečene

V štúdií jednorazovej dávky sa u dobrovoľníkov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 5 až 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nezistil žiadny klinicky významný vplyv na hodnotu AUC retigabínu. Hodnota AUC retigabínu sa zvýšila približne o 50% u dobrovoľníkov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre 7 až 9 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) a približne o 100 % u dobrovoľníkov s ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre > 9 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča úprava dávky Trobaltu (pozri časť 4.2).

Telesná hmotnosť

V populačnej farmakokinetickej analýze sa klírens retigabínu zvyšoval so zvyšujúcou sa plochou povrchu tela. Avšak toto zvýšenie sa nepovažuje za klinicky významné a keďže dávka retigabínu sa titruje podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu a znášanlivosti liečby, nie je potrebná úprava dávky na základe telesnej hmotnosti.

Staršie osoby (vo veku 65 a viac rokov)

V štúdií jednorazovej dávky sa retigabín vylučoval pomalšie u zdravých starších dobrovoľníkov (vo veku 66 až 82 rokov) v porovnaní so zdravými mladšími dospelými dobrovoľníkmi, čo malo za následok vyššiu hodnotu AUC (približne o 40 až 50 %) a dlhší konečný polčas (o 30 %) (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Výsledky štúdie jednorazovej dávky ukázali, že u mladých dospelých dobrovoľníkov bola hodnota C_{max} retigabínu približne o 65 % vyššia u žien ako u mužov a u starších dobrovoľníkov (vo veku 66 až 82 rokov) bola hodnota C_{max} retigabínu približne o 75 % vyššia u žien v porovnaní s mužmi. Keď sa hodnota C_{max} normalizovala vzhľadom na telesnú hmotnosť, hodnoty boli približne o 30 % vyššie u mladých žien ako u mužov a o 40 % vyššie u starších žien v porovnaní s mužmi. Avšak nezistil sa žiaden zjavný rozdiel medzi pohlaviami v klírense normalizovanom vzhľadom na telesnú hmotnosť a keďže dávka retigabínu sa titruje podľa pacientovej individuálnej odpovede na liečbu a znášanlivosti liečby, nie je potrebná úprava dávky na základe pohlavia.

Rasa

Post-hoc analýza viacerých štúdií so zdravými dobrovoľníkmi preukázala 20 %-né zníženie klírensu retigabínu u zdravých dobrovoľníkov čiernej pleti v porovnaní so zdravými beloškými dobrovoľníkmi. Avšak tento účinok sa nepovažuje za klinicky významný, a preto sa neodporúča žiadna úprava dávky Trobaltu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika retigabínu u detí mladších ako 12 rokov nebola skúmaná.

Otvorená štúdia zameraná na farmakokinetiku, bezpečnosť a znášanlivosť po opakovanom podávaní vykonaná u piatich osôb vo veku medzi 12 rokmi až menej ako 18 rokmi trpiacich parciálnymi záchvatmi stanovila, že farmakokinetika retigabínu u dospievajúcich sa zhodovala s farmakokinetikou retigabínu u dospelých. Účinnosť a bezpečnosť retigabínu u dospievajúcich však neboli stanovené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Maximálne dávky v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli obmedzené zosilnenými farmakologickými účinkami retigabínu (vrátane ataxie, hypokinézy a tremoru). Pri dávkach, pri ktorých ešte nebol pozorovaný žiaden nežiaduci účinok (*no observed effect level* - NOAEL), bola expozícia zvierat liečivu v týchto štúdiách obvykle nižšia ako expozícia dosiahnutá u ľudí pri odporúčaných klinických dávkach.

V štúdiách na psoch sa zistila distenzia žlčníka, ale nepreukázala sa cholestáza ani iné prejavy dysfunkcie žlčníka a objem vypudenej žlče bol nezmenený. Distenzia žlčníka u psov mala za následok fokálnu kompresiu pečene. Pri klinickom použití sa nezistili žiadne prejavy dysfunkcie žlčníka.

Predklinické údaje získané na základe štúdií genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná toxicita

Retigabín nemá žiaden vplyv na fertilitu ani na celkovú reprodukčnú výkonnosť.

U potkanov prechádzal retigabín a/alebo jeho metabolity placentou, čo viedlo ku koncentráciám v tkanivách, ktoré boli u zvieracích matiek a plodov podobné.

Po podávaní retigabínu gravidným zvieratám počas obdobia organogenézy sa nepreukázala teratogenita. V štúdií perinatálneho a postnatálneho vývoja u potkanov sa retigabín dával do súvislosti so zvýšenou perinatálnou mortalitou po podávaní počas gravidity. Navyše došlo k oneskorenému vzniku sluchovej ťľakovej reakcie. Tieto nálezy boli zjavné pri hladinách expozície nižších ako sú hladiny expozície dosiahnuté pri klinicky odporúčaných dávkach a boli sprevádzané toxickými účinkami na matku (vrátane ataxie, hypokinézy, tremoru a zníženého prírastku telesnej hmotnosti). Toxické účinky na matku bránili podávaniu vyšších dávok zvieracím matkám, a teda aj dedukcii bezpečnostného rozmedzia týkajúceho sa liečby ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Sodná soľ kroskarmelózy
Hypromelóza
Magneziumstearát
Mikrokryštalická celulóza.

Filmový obal

400 mg tablety:
Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec (E553b)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Karmín (E120)
Sójový lecitín
Xantánová guma

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

400 mg tablety:
Nepriehľadné blistre z PVC-PVDC-hliníkovej fólie. Balenie obsahujúce 84 filmom obalených tabliet;
multibalenie pozostávajúce zo 168 (2 x 84) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. marca 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. januára 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A UCINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonáva požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatkové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa musí predtým, ako bude liek uvedený na trh v každom členskom štáte, taktiež po zmenách v kľúčových zložkách vzdelávacieho materiálu, dohodnúť s národným kompetentným úradom na konečnej verzii vzdelávacieho materiálu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, že pri uvedení lieku na trh a po uvedení lieku na trh, bude neurológom, oftalmológom a iným zdravotníckym pracovníkom (podľa národných požiadaviek) poskytnutý informačný balík pre lekára obsahujúci nasledujúce zložky:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Odporúčania na predpisovanie lieku pre lekára. V prípade potreby má byť vo vzdelávacích materiáloch zahrnutý aj sprievodný list zdôrazňujúci hlavné zmeny.. Odporúčania na predpisovanie lieku pre lekára majú zahŕňať nasledujúce kľúčové odkazy:
 - Potreba informovať pacientov, že TROBALT môže vyvolať alebo zosilniť príznaky retencie moču/oneskoreného začiatku močenia

- Potreba informovať pacientov o nežiaducich udalostiach súvisiacich s predĺžením QT intervalu
- Obozretnosť pri používaní TROBALTu u pacientov s ochorením srdca alebo u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, o ktorých je známe, že vyvolávajú predĺženie QT intervalu
- Potreba informovať pacientov, že TROBALT môže vyvolať stav zmätenosti, halucinácie a psychotické poruchy a potreba dodržiavať titrovanie dávky, aby sa minimalizovali tieto riziká
- Potreba informovať pacientov, že TROBALT môže spôsobiť pigmentové zmeny očných tkanív, vrátane sietnice, ako aj kože, pier a/alebo nechtov, ako aj osobitnú formu abnormality makuly s črtami viteliformnej makulopatie.
- Potreba komplexných oftalmologických vyšetrení vrátane vyšetrenia zrakovkej ostrosti, vyšetrenia štrbinovou lampou, zhotovenia fotografie očného pozadia s dilatáciou zrenice, a zobrazenia makuly optickou koherentnou tomografiou (OCT) pred začiatkom liečby a potom minimálne raz za 6 mesiacov počas pokračujúcej liečby. Ak sa zistia zmeny pigmentácie sietnice, viteliformná makulopatia alebo zmeny zraku, v liečbe Trobaltom sa má pokračovať až po starostlivom prehodnotení vyváženosti prínosov a rizík. Ak sa v liečbe pokračuje, pacient musí byť dôkladnejšie sledovaný.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Trobalt 50 mg filmom obalené tablety
retigabín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 50 mg retigabínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

21 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

trobalt 50 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Trobalt 50 mg filmom obalené tablety
retigabín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glaxo Group Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Trobalt 100 mg filmom obalené tablety
retigabín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 100 mg retigabínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

21 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

trobalt 100 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Trobalt 100 mg filmom obalené tablety
retigabín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glaxo Group Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Trobalt 200 mg filmom obalené tablety
retigabín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 200 mg retigabínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

84 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/681/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

trobalt 200 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Trobalt 200 mg filmom obalené tablety
retigabín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glaxo Group Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Trobalt 300 mg filmom obalené tablety
retigabín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 300 mg retigabínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

84 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/681/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

trobalt 300 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Trobalt 300 mg filmom obalené tablety
retigabín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glaxo Group Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Trobalt 400 mg filmom obalené tablety
retigabín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 400 mg retigabínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

84 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/681/011

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

trobalt 400 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Trobalt 400 mg filmom obalené tablety
retigabín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glaxo Group Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠTÍTOK NA VONKAJŠOM OBALE (S BLUE BOXOM - IBA MULTIBALENIE)****1. NÁZOV LIEKU**

Trobalt 200 mg filmom obalené tablety
retigabín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 200 mg retigabínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Multibalenie: 168 (2 balenia po 84) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/681/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠTÍTOK NA VONKAJŠOM OBALE (S BLUE BOXOM - IBA MULTIBALENIE)****1. NÁZOV LIEKU**

Trobalt 300 mg filmom obalené tablety
retigabín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 300 mg retigabínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Multibalenie: 168 (2 balenia po 84) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/681/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠTÍTOK NA VONKAJŠOM OBALE (S BLUE BOXOM - IBA MULTIBALENIE)****1. NÁZOV LIEKU**

Trobalt 400 mg filmom obalené tablety
retigabín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 400 mg retigabínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Multibalenie: 168 (2 balenia po 84) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/681/012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PROSTREDNÁ ŠKATUĽA (BEZ BLUE BOXU - IBA MULTIBALENIE)

1. NÁZOV LIEKU

Trobalt 200 mg filmom obalené tablety
retigabín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 200 mg retigabínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

84 filmom obalených tabliet
Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať samostatne

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/681/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

trobalt 200 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PROSTREDNÁ ŠKATUĽA (BEZ BLUE BOXU - IBA MULTIBALENIE)

1. NÁZOV LIEKU

Trobalt 300 mg filmom obalené tablety
retigabín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 300 mg retigabínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

84 filmom obalených tabliet
Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať samostatne

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/681/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

trobalt 300 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PROSTREDNÁ ŠKATUĽA (BEZ BLUE BOXU - IBA MULTIBALENIE)

1. NÁZOV LIEKU

Trobalt 400 mg filmom obalené tablety
retigabín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 400 mg retigabínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

84 filmom obalených tabliet
Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať samostatne

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/681/012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

trobalt 400 mg

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Trobalt 50 mg filmom obalené tablety
Trobalt 100 mg filmom obalené tablety
Trobalt 200 mg filmom obalené tablety
Trobalt 300 mg filmom obalené tablety
Trobalt 400 mg filmom obalené tablety
retigabín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Trobalt a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Trobalt
3. Ako užívať Trobalt
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Trobalt
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Trobalt a na čo sa používa

Trobalt obsahuje liečivo retigabín. Trobalt patrí do skupiny liekov nazývaných *antiepileptiká*.

Účinkuje tak, že zabraňuje nadmernej aktivite mozgu, ktorá vyvoláva epileptické záchvaty (nazývané aj záchvaty kŕčov).

Trobalt sa používa na liečbu epileptických záchvatov, ktoré postihujú jednu časť mozgu (parciálne epileptické záchvaty), ktoré sa môžu alebo nemusia rozšíriť na rozsiahlejšie oblasti oboch strán mozgu (sekundárna generalizácia). Používa sa spolu s ďalšími antiepileptickými liekmi na liečbu dospelých, u ktorých sa naďalej vyskytujú epileptické záchvaty a v prípade, keď iné kombinácie antiepileptických liekov dostatočne neúčinkovali.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Trobalt

Neužívajte Trobalt

- ak ste alergický na retigabín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Trobaltu (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Trobalt, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte 65 alebo viac rokov.
- ak máte problémy s obličkami alebo s pečeňou.

Ak sa vás niektoré z uvedeného týka, povedzte to svojmu lekárovi. Lekár sa môže rozhodnúť, že vám predpíše zníženú dávku.

Dávajte si pozor na závažné príznaky

Trobalt môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky zahŕňajúce neschopnosť močiť (*retencia moču*) a problémy s duševným zdravím. Počas užívania Trobaltu si musíte dávať pozor na niektoré príznaky, aby ste znížili riziko vzniku akýchkoľvek problémov. Pozrite si „Dávajte si pozor na závažné príznaky“ v časti 4.

Zmena farby kože, nechtov, pier a očí a poruchy očí spôsobené zmenami v centrálnej časti sietnice (makulopatia)

U ľudí, ktorí užívali Trobalt niekoľko rokov, bola hlásená zmena farby časti oka, vrátane sietnice (zadná vnútorná vrstva oka) (pozri časť 4).

U ľudí, ktorí užívali Trobalt, boli hlásené poruchy očí spôsobené zmenami v centrálnej časti sietnice (makulopatia) (pozri časť 4).

Váš lekár by vám mal odporučiť, aby ste pred začiatkom liečby podstúpili očné vyšetrenie. Očné vyšetrenie sa má zopakovať aspoň raz za šesť mesiacov počas užívania Trobaltu. Ak sa zistia akékoľvek problémy, liečba sa ukončí, pokiaľ budú k dispozícii iné vhodné spôsoby liečby. Ak sa v liečbe Trobaltom bude pokračovať, váš lekár vás bude dôkladnejšie sledovať.

Ak sa u vás počas liečby Trobaltom objavia akékoľvek zmeny zraku, povedzte to svojmu lekárovi.

U ľudí, ktorí užívali Trobalt niekoľko rokov, bolo hlásené aj modrosivé sfarbenie kože, pier alebo nechtov (pozri časť 4). Niekedy sa vyskytuje spolu so zmenou farby časti oka. Ak si počas užívania tohto lieku takéto zmeny všimnete, povedzte to svojmu lekárovi.

Váš lekár si s vami pohovorí o tom, či sa má v liečbe Trobaltom pokračovať.

Ochorenia srdca

Trobalt môže ovplyvniť srdcový rytmus. Pravdepodobnosť výskytu tohto účinku je u vás vyššia:

- ak užívate ďalšie lieky.
- ak už máte zdravotný problém so srdcom.
- ak máte v krvi nízke množstvo draslíka (*hypokaliémia*) alebo nízke množstvo horčíka (*hypomagneziémia*).
- ak máte 65 alebo viac rokov

Ak sa u vás niektoré z uvedeného týka, alebo ak spozorujete akékoľvek nezvyčajné zmeny tlkotu srdca (akým je príliš rýchly alebo príliš pomalý tlkot), povedzte to svojmu lekárovi. Počas užívania Trobaltu môžete potrebovať dodatočné vyšetrenia (vrátane elektrokardiogramu [EKG], čo je vyšetrenie, pri ktorom sa zaznamenáva elektrická aktivita srdca).

Myšlienky na sebaopokodenie alebo na samovraždu

Malý počet ľudí liečených antiepileptikami ako je Trobalt mal myšlienky na sebaopokodenie alebo na samovraždu. Ak budete mať kedykoľvek takéto myšlienky, ihneď sa obráťte na svojho lekára.

Ak potrebujete krvné vyšetrenie alebo vyšetrenie moču

Trobalt môže ovplyvniť výsledky niektorých vyšetrení. Ak potrebujete krvné vyšetrenie alebo vyšetrenie moču:

Povedzte osobe, ktorá takéto vyšetrenie nariaďuje, že užívate Trobalt.

Deti a dospelávajúci

Trobalt sa neodporúča pre deti a dospelávajúcich mladších ako 18 rokov. Bezpečnosť a účinnosť v tejto vekovej skupine doteraz nie sú známe.

Iné lieky a Trobalt

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Trobalt môže ovplyvniť účinok niektorých anestetík (napríklad sodnej soli tiopentalu). Ak máte naplánovanú operáciu v celkovej anestézii:

Lekárovi v dostatočnom časovom predstihu povedzte, že užívate Trobalt.

Trobalt a alkohol

Pitie alkoholu pri užívaní Trobaltu u vás môže spôsobiť rozmazané videnie. Buďte nanajvýš obozretný, pokiaľ nezistíte, ako na vás Trobalt a alkohol pôsobia.

Tehotenstvo a dojčenie

K dispozícii nie sú žiadne informácie o bezpečnosti Trobaltu u tehotných žien. Používanie Trobaltu počas tehotenstva sa preto neodporúča. Musíte používať spoľahlivý spôsob antikoncepcie (zabránenia počatiu), aby ste sa vyhli otehotneniu počas liečby Trobaltom.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Neukončujte liečbu bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojím lekárom. Lekár zváži, aký má počas tehotenstva liečba Trobaltom prínos pre vás oproti akémukoľvek riziku pre vaše dieťa.

Nie je známe, či sa liečivo obsiahnuté v Trobalte môže vylučovať do materského mlieka. Poradte sa so svojím lekárom o dojčení počas užívania Trobaltu. Váš lekár zváži, aký má počas dojčenia liečba Trobaltom prínos pre vás oproti akémukoľvek riziku pre vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Trobalt u vás môže vyvolať závraty alebo ospalosť a spôsobiť dvojité alebo rozmazané videnie. Nevedzte vodiť ani neobsluhujte stroje, pokiaľ nezistíte, ako na vás Trobalt pôsobí.

So svojím lekárom sa musíte porozprávať o vplyve vašej epilepsie na vedenie vozidiel a obsluhu strojov.

3. Ako užívať Trobalt

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Aké množstvo lieku užívať

Najvyššia počiatočná dávka Trobaltu je 100 mg užívaných trikrát denne (celkovo 300 mg denne). Váš lekár vám môže dávku postupne upravovať počas niekoľkých týždňov, aby ste mali epileptické záchvaty pod lepšou kontrolou, a aby sa udržala najnižšia miera výskytu vedľajších účinkov. Najvyššia dávka je 400 mg užívaných trikrát denne (celkovo 1 200 mg denne). Ak máte viac ako 65 rokov, zvyčajne vám bude predpísaná znížená počiatočná dávka a váš lekár môže obmedziť najvyššiu dávku na 900 mg denne.

Ak máte problémy s obličkami alebo s pečeňou, váš lekár vám môže predpísať zníženú dávku Trobaltu.

Nezvyšujte väčšiu dávku Trobaltu, ako vám odporučil Váš lekár. Môže trvať niekoľko týždňov, kým sa zistí správna dávka Trobaltu pre vás.

Ako liek užívať

Trobalt je určený na perorálne použitie (užíva sa ústami). Tabletú prehltajte celú. Tabletú nežuvajte, nedrťte ani nerozdeľujte. Trobalt môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac Trobaltu, ako máte

Ak užijete priveľa tabliet Trobaltu, môže sa u vás zvýšiť pravdepodobnosť výskytu vedľajších účinkov alebo niektorého z týchto príznakov:

- agitovanosť (telesný nepokoj), agresivita alebo podráždenosť
- účinky na srdcový rytmus.

Ak niekedy užijete väčšiu dávku Trobaltu, ako je vaša predpísaná dávka, obráťte sa o radu na svojho lekára alebo lekárnika. Ak je to možné, ukážte mu balenie lieku.

Ak zabudnete užiť Trobalt

Ak vynecháte nejaké dávky, stačí, ak užijete jednu dávku hneď, ako si na to spomeniete. Potom počkajte aspoň 3 hodiny pred užitím ďalšej dávky.

Neužívajte viac než jednu dávku naraz, aby ste nahradili vynechané dávky. Ak si nie ste istý, čo máte robiť, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Neprestaňte užívať Trobalt bez odporúčania

Trobalt užívajte tak dlho, ako vám to odporučil váš lekár. Neprestaňte ho užívať, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Ak prestanete užívať Trobalt

Ak Trobalt prestanete užívať náhle, epileptické záchvaty sa vám môžu vrátiť alebo sa môžu zhoršiť. Neznižujte si dávku, pokiaľ vám to nenariadi váš lekár. Pri ukončovaní liečby Trobaltom je dôležité postupné znižovanie dávky počas minimálne 3 týždňov.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Dávajte si pozor na závažné príznaky

Zmena farby častí oka, vrátane sietnice (zadná vnútorná vrstva oka): môže byť veľmi častá u ľudí, ktorí Trobalt užívajú niekoľko rokov.

Poruchy očí spôsobené zmenami v centrálnej časti sietnice (makulopatia): môžu byť časté u ľudí, ktorí užívajú Trobalt. Môžete si uvedomiť, že vaše centrálné videnie je rozmazané a zistiť, že máte ťažkosti s čítaním alebo s rozpoznávaním tvárí. Tieto zmeny spočiatku nemusia nepriaznivo ovplyvniť váš zrak, ale v priebehu času sa vám zrak môže zhoršiť.

V niektorých prípadoch môžu zmeny pigmentácie očí (zmeny farby častí očí) vymiznúť po tom, ako ukončíte užívanie Trobaltu.

Váš lekár by vám mal odporučiť, aby ste pred začiatkom liečby podstúpili očné vyšetrenie. Očné vyšetrenie sa má zopakovať aspoň raz za šesť mesiacov počas užívania Trobaltu. Ak sa zistia akékoľvek problémy, liečba sa ukončí, pokiaľ budú k dispozícii iné vhodné spôsoby liečby. Ak sa v liečbe Trobaltom bude pokračovať, váš lekár vás bude dôkladnejšie sledovať.

Modrosivé sfarbenie kože, pier alebo nechtov: môže byť veľmi časté u ľudí, ktorí Trobalt užívajú niekoľko rokov. Niekedy sa vyskytuje spolu so zmenou farby častí oka. Váš lekár si s vami pohovorí o tom, či máte v liečbe Trobaltom pokračovať.

Problémy s močením

U ľudí užívajúcich Trobalt sú časté a môžu viesť k úplnej neschopnosti močiť. Najpravdepodobnejšie sa objavia v priebehu niekoľkých prvých mesiacov liečby Trobaltom. Príznaky zahŕňajú:

- bolesť pri močení (*dyszúria*)
- ťažkosti so začatím močenia (*oneskorený začiatok močenia*)
- neschopnosť močiť (*retencia moču*).

Ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z uvedených príznakov, bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.

Problémy s duševným zdravím

U ľudí užívajúcich Trobalt sú časté a najpravdepodobnejšie sa objavia v priebehu niekoľkých prvých mesiacov liečby Trobaltom. Príznaky zahŕňajú:

- zmätenosť
- psychotické poruchy (závažné problémy s duševným zdravím)
- halucinácie (videnie vecí alebo počutie zvukov, ktoré nie sú skutočné).

Ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z uvedených príznakov, čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že Trobalt nie je pre vás vhodný.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:

- závraty
- ospalosť
- nedostatok energie.

Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:

- krv v moči; neobvyklé sfarbenie moču
- pocit dezorientovanosti; úzkosť
- problémy s pamäťou (*amnézia*)
- ťažkosti s čítaním, písaním alebo s vyjadrovaním sa, alebo ťažkosti s porozumením slov
- problémy s pozornosťou
- nedostatočná koordinácia pohybov; pocit točenia (*vertigo*); problémy s rovnováhou; problémy s chôdzou
- chvenie rúk; náhle zášklby svalov (*myoklónia*)
- mravčenie alebo necitlivosť v rukách alebo v chodidlách
- dvojité alebo rozmazané videnie
- zápcha; napínanie na vrácanie (*nauzea*); poruchy trávenia; suchosť v ústach
- prírastok telesnej hmotnosti; zvýšená chuť do jedla
- opuch dolných častí nôh a chodidiel
- pocit slabosti alebo celkový pocit choroby
- zmeny funkcie pečene, ktoré sa môžu prejavovať pri krvných vyšetreniach.

Menej časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:

- pomalý alebo obmedzený pohyb svalov
- ťažkosti s prehĺtaním
- kožná vyrážka
- nadmerné potenie
- obličkové kamene.

Staršie osoby

Ak máte 65 alebo viac rokov, výskyt nasledujúcich príznakov je u vás pravdepodobnejší ako u mladšieho dospelého:

- ospalosť
- problémy s pamäťou
- problémy s rovnováhou, nedostatočná koordinácia pohybov, pocit točenia (*vertigo*), problémy s chôdzou
- chvenie rúk

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Trobalt

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na balení. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Trobalt obsahuje

Liečivo je retigabín. Každá tableta obsahuje 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg alebo 400 mg retigabínu. Ďalšie zložky sú: sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza, magnéziumstearát, mikrokryštalická celulóza, polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), sójový lecitín a xantánová guma.

50 mg a 400 mg tablety obsahujú aj hlinitý lak indigokarmínu (E132) a karmín (E120).

100 mg a 300 mg tablety obsahujú aj hlinitý lak indigokarmínu (E132) a žltý oxid železitý (E172).

200 mg tablety obsahujú aj žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Trobalt a obsah balenia

50 mg filmom obalené tablety Trobaltu sú purpurové, okrúhle a s označením „RTG 50“ na jednej strane. Každé balenie obsahuje blistre s 21 alebo 84 filmom obalenými tabletami.

100 mg filmom obalené tablety Trobaltu sú zelené, okrúhle a s označením „RTG 100“ na jednej strane. Každé balenie obsahuje blistre s 21 alebo 84 filmom obalenými tabletami.

200 mg filmom obalené tablety Trobaltu sú žlté, podlhovasté a s označením „RTG-200“ na jednej strane. Každé balenie obsahuje blistre s 84 alebo 2 x 84 filmom obalenými tabletami.

300 mg filmom obalené tablety Trobaltu sú zelené, podlhovasté a s označením „RTG-300“ na jednej strane. Každé balenie obsahuje blistre s 84 alebo 2 x 84 filmom obalenými tabletami.

400 mg filmom obalené tablety Trobaltu sú purpurové, podlhovasté a s označením „RTG-400“ na jednej strane. Každé balenie obsahuje blistre s 84 alebo 2 x 84 filmom obalenými tabletami.

Vo vašej krajine nemusia byť k dispozícii všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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
nl.info@gsk.com

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
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
recepacia.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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA IV

ZDÔVODNENIE JEDNÉHO DODATOČNÉHO PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ZDÔVODNENIE JEDNÉHO DODATOČNÉHO PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Na základe údajov, ktoré sa stali dostupnými od udelenia prvého rozhodnutia o registrácii, sa Výbor pre humánne lieky (CHMP) domnieva, že pomer prínosu a rizika Trobaltu zostáva pozitívny, ale považuje za potrebné pozorné monitorovanie jeho bezpečnostného profilu, a to z nasledujúcich dôvodov:

Pri používaní Trobaltu boli pozorované poruchy oka vrátane pigmentových zmien sietnice. Vplyv tohto rizika na pacientov zostáva neistý, pretože existuje možnosť funkčných abnormalít súvisiacich s retinopatiou, ktoré zahŕňajú potenciálne závažnú poruchu zraku.

Na základe bezpečnostného profilu Trobaltu preto CHMP dospel k záveru, že držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) má po 5 rokoch predložiť žiadosť o jedno dodatočné predĺženie registrácie.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie