

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Trobalt 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg retigabina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Škrlatne, okrogle filmsko obložene tablete velikosti 5,6 mm z oznako "RTG 50" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Trobalt je indicirano za dodatno zdravljenje proti zdravilom odpornih konvulzij s parcialnim začetkom (s sekundarno generalizacijo ali brez nje) pri bolnikih z epilepsijo, starih 18 let ali več, v primerih, ko se druge primerne kombinacije z drugimi zdravili izkažejo za nezadostne ali jih bolnik ne prenaša.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Trobalt je treba titrirati glede na odziv posameznega bolnika, da bi optimizirali ravnovesje med učinkovitostjo in prenašanjem.

Največji celotni začetni dnevni odmerek je 300 mg (100 mg trikrat na dan). Potem je treba celotni dnevni odmerek povečevati po največ 150 mg na teden, upoštevaje bolnikov odziv in prenašanje. Pričakovani učinkoviti vzdrževalni odmerek je med 600 mg/dan in 1.200 mg/dan.

Največji celotni vzdrževalni odmerek je 1.200 mg/dan. Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 1.200 mg/dan, nista ugotovljeni.

Če bolnik izpusti enega ali več odmerkov, je priporočljivo, da vzame en odmerek, takoj ko se spomni.

Po zaužitju izpuščenega odmerka morajo preteči vsaj 3 ure, preden vzame naslednji odmerek; nato mora zdravilo jemati naprej po običajni shemi.

V primeru prenehanja zdravljenja z zdravilom Trobalt je treba odmerek zmanjševati postopoma v obdobju vsaj 3 tednov (glejte poglavje 4.4).

Starejši (stari 65 let in več)

Podatkov o učinkovitosti in varnosti retigabina pri bolnikih, starih 65 let in več, je malo. Pri starejših bolnikih je priporočljivo zmanjšati začetni in vzdrževalni odmerek zdravila Trobalt. Celotni začetni dnevni odmerek je 150 mg/dan in med obdobjem titriranja, je treba celotni dnevni odmerek povečevati

po največ 150 mg na teden, upoštevaje bolnikov odziv in prenašanje. Odmerki nad 900 mg/dan niso priporočljivi (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Retigabin in njegovi presnovki se v glavnem izločijo skozi ledvice.

Bolnikom z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 50 do 80 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Bolnikom z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min; glejte poglavje 5.2) je priporočljivo začetni in vzdrževalni odmerek zdravila Trobalt zmanjšati za 50 %. Celotni začetni dnevni odmerek je 150 mg; med obdobjem titriranja je priporočljivo celotni dnevni odmerek povečevati po 50 mg na teden do največjega celotnega odmerka 600 mg/dan.

Bolniki z ledvično okvaro v končnem stadiju, ki so na hemodializi, naj vzamejo na dan dialize dnevni odmerek kot ponavadi. Priporoča se, da bolnik takoj po hemodializi vzame še en odmerek. V primeru izbruha napadov proti koncu dialize pride v poštev uporaba dodatnega odmerka na začetku vseh nadaljnjih dializ.

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter (5 do 6 po Child-Pughu; glejte poglavje 5.2) odmerka ni treba zmanjšati.

Bolnikom z zmerno ali hudo okvaro jeter (≥ 7 po Child-Pughu; glejte poglavje 5.2) je priporočljivo začetni in vzdrževalni odmerek zdravila Trobalt zmanjšati za 50 %. Celotni začetni dnevni odmerek je 150 mg; med obdobjem titriranja je priporočljivo celotni dnevni odmerek povečevati po 50 mg na teden do največjega celotnega odmerka 600 mg/dan.

Pediatrska populacija

Varnost in učinkovitost retigabina pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista ugotovljeni (glejte poglavje 5.2). Farmakokinetični podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče podati.

Način uporabe

Zdravilo Trobalt je za peroralno uporabo. Tablete je treba vzeti v treh deljenih odmerkih vsak dan. Bolnik mora tablete zaužiti cele in jih ne sme griziti, drobiti ali lomiti.

Zdravilo Trobalt se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Priporočljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Očesne bolezni

V dolgotrajnih kliničnih študijah retigabina so bile opisane pigmentne spremembe (spremembe barve) očesnih tkiv, vključno z mrežnico, včasih - a ne vedno - skupaj s pigmentnimi spremembami na koži, ustnicah ali nohtih (glejte spodnji odstavek in poglavje 4.8). Pri nekaterih posameznikih so poročali o reverzibilnosti pigmentacije mrežnice po prenehanju uporabe retigabina. Dolgoročna prognoza teh izsledkov trenutno ni znana, a nekateri opisani primeri so bili povezani z okvaro vida.

Dodatno so poročali o posebni obliki nepravilnosti makule z značilnostmi viteliformne makulopatije (glejte poglavje 4.8). V večini primerov je bila diagnosticirana z optično koherentno tomografijo

(OCT). Hitrost napredovanja viteliformne makulopatije in njenega vpliva na funkcijo mrežnice in makule ter vida ni jasna. Poročali so o motnjah vida (zoženje vidnega polja, izguba centralne občutljivosti in zmanjšana ostrina vida).

Pri vseh bolnikih je treba izhodiščno in vsaj vsakih 6 mesecev opraviti izčrpen oftalmološki pregled, ki mora vključevati pregled ostrine vida, pregled s špransko svetilko, slikanje očesnega ozadja ob dilataciji in optično koherentno tomografijo (OCT) makule. V primeru ugotovljenih sprememb pigmentacije mrežnice, viteliformne makulopatije ali sprememb vida se sme zdravljenje z zdravilom Trobalt nadaljevati le po skrbni ponovni oceni možnega tveganja v primerjavi s koristmi zdravljenja. V primeru nadaljevanja zdravljenja je treba bolnika natančneje spremljati.

Bolezni kože

V dolgotrajnih kliničnih študijah retigabina so bile opisane pigmentne spremembe (spremembe barve) kože, ustnic in nohtov, včasih - a ne vedno - skupaj s pigmentnimi spremembami očesnih tkiv (glejte zgornji odstavek in poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki se jim razvijejo takšne spremembe se sme zdravljenje z zdravilom Trobalt nadaljevati le po skrbni ponovni oceni možnega tveganja v primerjavi s koristmi zdravljenja.

Zastoj urina

V kontroliranih kliničnih študijah retigabina so bile opisane retenca urina, dižurija in zastajanje curka urina, na splošno v prvih 8 tednih zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Zdravilo Trobalt je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo tveganje za pojav retence urina; bolnike je priporočljivo sezniniti o tveganju za pojav takih neželenih učinkov.

Interval QT

V študiji srčnega prevajanja je retigabin pri zdravih prostovoljcih ob titriranju do 1.200 mg/dan povzročil podaljšanje intervala QT. Vpliv na podaljšanje QT se je pojavil v 3 urah po uporabi 1.200 mg/dan. V treh urah po uporabi so opazili povprečno podaljšanje individualnega korigiranega intervala QT (QTcI) do 6,7 ms (zgornja meja enostranskega 95% IZ: 12,6 ms). Previdnost je potrebna, če je zdravilo Trobalt predpisano z zdravili, ki podaljšajo interval QT, in pri bolnikih z znanim podaljšanim QT intervalom, kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo prekatov, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo in pri bolnikih, ki začnejo zdravljenje in so stari 65 let ali več.

Takšnim bolnikom je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Trobalt priporočljivo posneti elektrokardiogram (EKG); tistim, ki imajo korigirani interval QT izhodiščno > 440 ms, je treba EKG posneti, ko dosežejo vzdrževalni odmerek.

Psihiatrične motnje

V kontroliranih kliničnih študijah z retigabinom so bili opisani stanje zmedenosti, psihotične motnje in halucinacije (glejte poglavje 4.8). Ti učinki so se na splošno pojavili v prvih 8 tednih zdravljenja in so pri prizadetih bolnikih pogosto povzročili prenehanje zdravljenja. Bolnike je priporočljivo sezniniti s tveganjem teh možnih učinkov.

Tveganje samomora

Pri bolnikih, ki so zaradi različnih indikacij dobivali antiepileptična zdravila, so opisane samomorilne misli in samomorilno vedenje. Metaanaliza randomiziranih, s placebo kontroliranih preskušanj antiepileptikov je tudi pokazala majhno povečanje tveganja samomorilnega razmišljanja in vedenja. Mehanizem tega tveganja ni znan in razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti večjega tveganja z retigabinom.

Zato je treba bolnike nadzirati glede samomorilnih misli in samomorilnega vedenja ter pretehtati ustrezno zdravljenje. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba naročiti, da morajo poiskati zdravniško pomoč, če bi se pojavile samomorilne misli ali samomorilno vedenje.

Starejši (stari 65 let in več)

Starejši bolniki imajo lahko večje tveganje za pojave v centralnem živčnem sistemu, retence urina in atrijske fibrilacije. Zdravilo Trobalt je treba v tej populaciji uporabljati previdno in priporočljiva sta manjši začetni in vzdrževalni odmerki (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Odtegnitveni napadi

Zdravilo Trobalt je treba opustiti postopoma, da bi čim bolj zmanjšali možnost pojava odtegnitvenih napadov ("rebound"). Odmerek zdravila Trobalt je priporočljivo zmanjševati v obdobju vsaj 3 tednov, razen če je zaradi varnostnih razlogov potrebna nenadna prekinitev (glejte poglavje 4.2).

Laboratorijske preiskave

Ugotovljeno je, da retigabin moti klinične laboratorijske teste bilirubina v serumu in urinu; posledice so lahko lažno zvišane vrednosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Drugi antiepileptiki

Podatki *in vitro* so pokazali majhno možnost medsebojnega delovanja z drugimi antiepileptiki (glejte poglavje 5.2). Možnost medsebojnega delovanja je bila zato ocenjena na podlagi kumulativne analize kliničnih študij; ti rezultati sicer ne veljajo za tako trdne kot rezultati samostojne klinične študije medsebojnega delovanja, vendar podpirajo podatke, dobljene *in vitro*.

Na podlagi teh kumulativnih podatkov retigabin ni klinično pomembno vplival na najmanjšo plazemsko koncentracijo naslednjih antiepileptikov:

- karbamazepina, klobazama, klonazepama, gabapentina, lamotrigina, levetiracetama, okskarbazepina, fenobarbitona, fenitoina, pregabalina, topiramata, valproata, zonisamida.

Razen tega na podlagi kumulativnih podatkov naslednji antiepileptiki niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko retigabina:

- lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramat, valproat.

Ta analiza tudi ni pokazala klinično pomembnega učinka induktorjev (fenitoina, karbamazepina in fenobarbitala) na očistek retigabina.

Toda podatki v stanju dinamičnega ravnovesja pri majhnem številu bolnikov v manjših študijah II. faze so pokazali, da:

- lahko fenitoin zmanjša sistemsko izpostavljenost retigabinu za 35 %,
- lahko karbamazepin zmanjša sistemsko izpostavljenost retigabinu za 33 %.

Medsebojno delovanje z digoksinom

Podatki iz študije *in vitro* so pokazali, da N-acetilni presnovek retigabina (NAMR) od koncentracije odvisno zavre transport digoksina, posredovan s P-glikoproteinom.

Študija pri zdravih prostovoljcih je pokazala, da so terapevtski odmerki retigabina (600-1.200 mg/dan) povzročili majhno (8-18%) povečanje AUC digoksina po enem samem peroralnem odmerku digoksina. Ni bilo videti, da bi bilo povečanje odvisno od odmerka retigabina in zato ne velja za klinično pomembno. C_{max} digoksina se ni pomembno spremenila. Odmerka digoksina ni treba prilagoditi.

Medsebojno delovanje z anestetiki

Zdravilo Trobalt lahko podaljša trajanje anestezije z nekaterimi anestetiki (npr. z natrijevim tiopentalom, glejte poglavje 5.1).

Medsebojno delovanje z alkoholom

Sočasna uporaba etanola (1,0 g/kg) in retigabina (200 mg) je pri zdravih prostovoljcih povzročila povečanje zamegljenosti vida. Bolnike je priporočljivo seznaniti, kakšni so možni učinki na vid, če vzamejo zdravilo Trobalt skupaj z alkoholom.

Peroralni kontraceptivi

Retigabin v odmerkih do 750 mg/dan ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko estrogenske (etinilestradiol) ali progestagenske (noretindron) sestavine peroralnih kontracepcijskih tablet. Prav tako tudi nizkoodmerne kombinirane peroralne kontracepcijske tablete niso klinično pomembno vplivale na farmakokinetiko retigabina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tveganje, povezano z antiepileptiki na splošno

Ženske v rodni dobi potrebujejo nasvet specialista. Če ženska načrtuje nosečnost, je treba znova pretehtati potrebo po zdravljenju z antiepileptiki. Pri ženskah, ki se zdravijo zaradi epilepsije, se je treba izogniti nenadni prekinitvi antiepileptikov, kajti to namreč lahko povzroči izbruh napadov, ki imajo lahko resne posledice za žensko in nerojenega otroka.

Pri otrocih mater, zdravljenih z antiepileptiki, je tveganje za prirojene hibe 2- do 3-krat večje od pričakovane incidence med prebivalstvom na splošno, ki je približno 3 %. Najpogosteje opisane hibe so heiloshiza, malformacije srca in ožilja in defekti nevralne cevi. Zdravljenje z več antiepileptiki spremlja večje tveganje prirojenih hib kot monoterapijo, zato je treba uporabiti monoterapijo, kadar je le mogoče.

Tveganje, povezano z zdravilom Trobalt

Za uporabo retigabina pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pomankljive v smislu preučevanja toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja, kajti koncentracija v plazmi, dosežena v teh študijah, je bila manjša, kot je dosežena pri človeku v priporočenih odmerkih (glejte poglavje 5.3). V razvojni študiji podgan so pri mladičih samic, ki so med nosečnostjo prejemale retigabin, ugotovili zapoznel razvoj zdrznitve na slušni dražljaj (glejte poglavje 5.3). Klinični pomen tega izsledka ni znan.

Zdravilo Trobalt se med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ne priporoča.

Dojenje

Ni znano, ali se retigabin pri človeku izloča v materinem mleku. Študije na živalih so pokazale izločanje retigabina in/ali njegovih presnovkov v materinem mleku. Pri odločitvi za

nadaljevanje/prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje/prekinitev zdravljenja z zdravilom Trobalt je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom Trobalt za žensko.

Plodnost

V študijah na živalih niso ugotovili z retigabinom povezanih učinkov na plodnost. Toda koncentracija v plazmi, dosežena v teh študijah, je bila manjša, kot je dosežena pri človeku v priporočenih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

Vpliv retigabina na plodnost pri človeku ni ugotovljen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

V kliničnih študijah so bili, zlasti med titriranjem, opisani neželeni učinki, npr. omotica, zaspanost, diplopija in zamegljen vid (glejte poglavje 4.8). Bolnike je priporočljivo seznaniti s tveganimi takšnih neželenih učinkov na začetku zdravljenja in po vsaki stopnji titriranja odmerka ter jim svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, dokler ne ugotovijo, kako zdravilo Trobalt vpliva nanje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Na podlagi kumulativnih podatkov o varnosti iz treh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij so bili neželeni učinki na splošno blagi do zmerni in so bili najpogostejše opisani v prvih 8 tednih zdravljenja. Očitno z odmerkom povezano razmerje so ugotovili za omotico, somnolentnost, stanje zmedenosti, afazijo, nenormalno koordinacijo, tremor, motnje ravnotežja, okvaro spomina, motnje hoje, zamegljen vid in zaprtost.

Neželeni učinki, ki so najpogostejše povzročili prenehanje zdravljenja, so bili omotica, somnolentnost, utrujenost in stanje zmedenosti.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Za razvrstitev neželenih učinkov je uporabljen naslednji dogovor:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$
Pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$
Občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
Redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
Zelo redki: $< 1/10.000$.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Presnovne in prehranske motnje		povečanje telesne mase, večji apetit	
Psihiatrične motnje		stanje zmedenosti, psihotične motnje, halucinacije, dezorientiranost, anksioznost	
Bolezni živčevja	omotica, zaspanost ¹	amnezija ¹ , afazija,	hipokinezija

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
		nenormalna koordinacija ¹ , vrtočlavica ¹ , parestezije, tremor ¹ , motnja ravnotežja ¹ , okvara spomina ¹ , disfazija, dizartrija, motena pozornost, motnje hoje ¹ , mioklonus	
Očesne bolezni	Po več letih zdravljenja so opazili pigmentne spremembe (spremembe barve) očesnih tkiv, vključno z mrežnico. Nekatera od teh poročil so bila povezana z okvaro vida.	diplopija, zamegljen vid, pridobljena viteliformna makulopatija	
Bolezni prebavil		navzea, zaprtost, dispepsija, suha usta	disfagija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje jetrnih funkcijskih testov	
Bolezni kože in podkožja	Opazili so modro-sivo obarvanje nohtov, ustnic in/ali kože, praviloma med uporabo višjih odmerkov in po več letih zdravljenja.		kožni izpuščaj, hiperhidroza
Bolezni seči		dizurija, zastajanje curka urina, hematurija, kromaturija	zastoj urina, nefrolitaza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	astenija, splošno slabo počutje, periferni edemi	

Opis izbranih neželenih učinkov

V kumulativnem naboru podatkov o varnosti so neželene učinke, povezane z mikcijo (vključno z retenco urina) zabeležili pri 5 % bolnikov, zdravljenih z retigabinom (glejte poglavje 4.4). Večina učinkov se je pojavila v prvih 8 mesecih zdravljenja in očitne povezanosti z odmerkom ni bilo opaziti.

V kumulativnem naboru podatkov je bilo pri bolnikih, zdravljenih z retigabinom, stanje zmedenosti zabeleženo pri 9 % bolnikov, halucinacija pri 2 % bolnikov in psihotične motnje pri 1 % bolnikov (glejte poglavje 4.4). Večina neželenih učinkov se je pojavila v prvih 8 mesecih zdravljenja, očitna povezanost z odmerkom pa je bila le pri stanju zmedenosti.

Podatki o neželenih učinkih, zbrani pri preiskovancih kliničnih preskušanj, so pokazali 3,6-odstoten delež sprememb barve nohtov, ustnic, kože in/ali sluznic na bolnikov-let izpostavljenosti.

Kumulativne incidence tega učinka so: 1 % po 1 letu, 1,8 % po 2 letih, 4,4 % po 3 letih, 10,2 % po 4 letih in 16,7 % po 5 letih izpostavljenosti.

Približno 30 do 40 % preiskovancev kliničnih preskušanj, ki so prejeli retigabin in so opravili pregled kože in/ali oftalmološki pregled, je imelo spremembe barve nohtov, ustnic, kože in/ali sluznic ali mrežnične pigmentacije v očesu, približno 15 do 30 % preiskovancev kliničnih preskušanj, ki so prejeli retigabin in so opravili oftalmološki pregled, pa je imelo pigmentacije mrežnice. Dodatno so bili v kliničnih študijah in spontano poročani primeri pridobljene viteliformne makulopatije.

Podatki pri starejših bolnikih kažejo, da je verjetneje, da bodo starejši imeli določene neželene učinke centralnega živčnega sistema, vključno s somnolenco, amnezijo, nenormalno koordinacijo, vrtoглаvico, tremorjem, motnjami ravnotežja, okvaro spomina in motnjami hoje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem retigabina je malo.

Med kliničnimi študijami so bili opisani primeri prevelikega odmerjanja retigabina preko 2.500 mg/dan. Poleg neželenih učinkov, ugotovljenih pri terapevtskih odmerkih, so simptomi prevelikega odmerjanja retigabina vključevali agitiranost, agresivno vedenje in razdražljivost. Opisanih ni bilo nobenih posledic.

V študiji prostovoljcev so se dvema osebama v treh urah po enem 900-mg odmerku retigabina pojavile motnje srčnega ritma (zastoj srca/asistolija oz. ventrikularna tahikardija). Motnje srčnega ritma so minile spontano in oba prostovoljca sta okrevala brez posledic.

Ukrepanje

V primeru prevelikega odmerjanja je bolniku priporočljivo zagotoviti podporno zdravljenje, kot je klinično indicirano, vključno z elektrokardiografskim (EKG) spremljanjem. Nadaljnje ukrepanje mora upoštevati priporočila nacionalnega centra za zastrupitve, če so ta na voljo.

Ugotovljeno je, da hemodializa za približno 50 % zniža koncentracijo retigabina in NAMR v plazmi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki. Oznaka ATC: N03AX21.

Mehanizem delovanja

Kalijevi kanali so eni od napetostno odvisnih ionskih kanalov v nevronskih celicah in pomembno določajo aktivnost nevronov. Študije *in vitro* kažejo, da retigabin deluje predvsem z odpiranjem

nevronskih kalijevih kanalov (KCNQ2 [Kv7.2] in KCNQ3 [Kv7.3]). To stabilizira membranski potencial v mirovanju, uravnava podprazno električno vzdražnost v nevronih in tako prepreči začetek epileptiformnih izbruhov akcijskega potenciala. Mutacije kanalov KCNQ so pri človeku osnova za več prirojenih motenj, vključno z epilepsijo (KCNQ2 in 3). Mehanizem delovanja retigabina na kalijeve kanale je dobro dokumentiran, medtem ko bo druge mehanizme, po katerih retigabin morda deluje antiepileptično, treba v celoti še pojasniti.

V različnih modelih napadov je retigabin zvišal prag sprožitve napadov, izzvanih z največjim elektrošokom, pentilentetrazolom, pikrotoksinom in N-metil-D-aspartatom (NMDA). Retigabin je pokazal tudi zaviralne lastnosti v več modelih raznetenja ("kindling"), npr. v polno raznetenem stanju in v nekaterih primerih med razvojem raznetenja. Poleg tega je retigabin učinkovito preprečil napade statusa epilepticusa pri glodalcih, ki so imeli s kobaltom povzročene epileptogene lezije, in je zaviral tonične ekstenzorske napade pri genetsko dovzetnih miših. Vendar pomen teh modelov za epilepsijo pri človeku ni znan.

Farmakodinamski učinki

Pri podganah je retigabin podaljšal čas spanja, povzročena z natrijevim tiopentalom, s približno 4 na 53 minut in čas spanja, povzročena s propofolom, s približno 8 na 12 minut. Na čas spanja, povzročena s halotanom ali natrijevim metoheksitalatom, ni vplival. Retigabin lahko podaljša trajanje anestezije z nekaterimi anestetiki (npr. z natrijevim tiopentalom).

Klinična učinkovitost dodatnega zdravljenja z retigabinom pri napadih s parcialnim začetkom

Za oceno učinkovitosti retigabina kot dodatnega zdravljenja napadov s parcialnim začetkom (s sekundarno generalizacijo ali brez nje) so bile opravljene tri multicentrične, randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ki so skupaj zajele 1239 odraslih bolnikov. Vsi vključeni bolniki so imeli napade, ki niso bili ustrezno obvladani z 1 do 3 sočasnimi antiepileptiki, in več kot 75 % vseh bolnikov je jemalo ≥ 2 antiepileptika hkrati. V vseh študijah so imeli bolniki epilepsijo povprečno 22 let in mediano izhodiščno pogostnost napadov od 8 do 12 na 28 dni. Bolnike so randomizirali na placebo ali na 600, 900 ali 1.200 mg retigabina na dan (glejte preglednico 1). Med 8-tedenskim izhodiščnim obdobjem so se morali bolnikom pojaviti ≥ 4 napadi s parcialnim začetkom v 28 dneh. Bolniki niso smeli biti brez napadov ≥ 21 dni. Vzdrževalna faza je trajala 8 ali 12 tednov.

Primarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila:

- odstotna sprememba 28-dnevne celotne pogostnosti parcialnih napadov od izhodišča do dvojno slepe faze (kombinirani fazi utrjevanja in vzdrževanja) v vseh treh študijah,
- delež odzivnih bolnikov (opredeljen kot odstotek bolnikov s ≥ 50 % zmanjšanjem 28-dnevne celotne pogostnosti parcialnih napadov) od izhodišča do vzdrževalne faze (samo študiji 301 in 302).

Retigabin je bil v vseh treh kliničnih študijah učinkovit kot dodatno zdravilo za zdravljenje odraslih bolnikov z napadi s parcialnim začetkom (preglednica 1). Retigabin je bil statistično značilno superioren placebu v odmerku 600 mg/dan (ena študija), 900 mg/dan (dve študiji) in 1.200 mg/dan (dve študiji).

Študije niso bile oblikovane tako, da bi raziskale specifične kombinacije aniepileptičnih zdravil. Poleg učinkovitosti in varnosti retigabina, ko se jemlje istočasno z antiepileptičnimi zdravili, ki se uporabljajo manj pogosto kot nadomestno zdravljenje v kliničnih študijah, vključno z levetiracetamom, ni bila jasno dokazana.

Preglednica 1. Povzetek odstotnih sprememb v 28-dnevni celotni pogostnosti parcialnih napadov in deležev odzivnih bolnikov

Študija (n = populacija v dvojno slepi fazi, n = populacija v vzdrževalni fazi)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dan	900 mg/dan	1.200 mg/dan
Študija 205 (n = 396, n = 303)				
Celotna odstotna sprememba pogostnosti parcialnih napadov (mediana)	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Delež odzivnih (sekundarni opazovani dogodek)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Študija 301 (n = 305, n = 256)				
Celotna odstotna sprememba pogostnosti parcialnih napadov (mediana)	-18 %	~	~	14 %*
Delež odzivnih	23 %	~	~	56 %*
Študija 302 (n = 538, n = 471)				
Celotna odstotna sprememba pogostnosti parcialnih napadov (mediana)	-16 %	-28 %*	-29 %*	~
Delež odzivnih	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statistično značilno, $p \leq 0,05$

~ Odmerek ni raziskan

V odprtih podaljšanih treh s placebom kontroliranih študij se je učinkovitost ohranila v vsaj 12-mesečnem obdobju ocenjevanja (365 bolnikov).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Trobalt pri pediatričnih bolnikih v starosti od 0 do manj kot 2 leti z Lennox-Gastautovim sindromom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila (EMA) je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Trobalt pri pediatričnih bolnikih v starosti od 2 do manj kot 18 let, ki imajo Lennox-Gastautov sindrom, in pri pediatričnih bolnikih v starosti od 0 do manj kot 18 let, ki imajo napade s parcialnim začetkom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Retigabin se po enem in večkratnih peroralnih odmerkih hitro absorbira in mediana t_{max} je na splošno med 0,5 in 2 uri. Absolutna peroralna biološka uporabnost retigabina glede na intravenski odmerek je približno 60 %.

Uporaba retigabina z zelo mastnim obrokom je sicer povzročila, da se celotni delež absorpcije retigabina ni spremenil, vendar hrana zmanjša interindividualno variabilnost C_{max} (23 %) v primerjavi z jemanjem na prazen želodec (41 %) in poveča C_{max} (38 %). Ni pričakovati, da bi bil vpliv hrane na C_{max} pod normalnimi kliničnimi pogoji klinično pomemben. Zato se lahko zdravilo Trobalt jemlje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

V razponu koncentracij od 0,1 do 2 µg/ml je retigabin približno 80 % vezan na beljakovine v plazmi. Po intravenski uporabi je volumen porazdelitve retigabina v stanju dinamičnega ravnovesja od 2 do 3 l/kg.

Biotransformacija

Presnova retigabina je pri človeku izdatna. Znatno delež odmerka retigabina se spremeni v neaktivne N-glukuronide. Retigabin se presnovi tudi v N-acetilni presnovek (NAMR), ki se nato prav tako glukuronira. NAMR deluje antiepileptično, vendar je v modelih napadov pri živalih manj močan kot retigabin.

Dokazov o jetrni oksidativni presnovi retigabina ali NAMR z encimi citokroma P450 ni. Zato ni verjetno, da bi sočasna uporaba z zaviralci ali induktorji encimov citokroma P450 vplivala na farmakokinetiko retigabina ali NAMR.

Študije *in vitro* z uporabo človeških jetrnih mikrosomov so pokazale, da ima retigabin majhen potencial ali sploh nima potenciala za zavrtje glavnih izoenzimov citokroma P450 (vključno s CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A4/5). Poleg tega retigabin in NAMR nista inducirala CYP1A2 ali CYP3A4/5 v človeških primarnih hepatocitih. Zato ni verjetno, da bi retigabin vplival na farmakokinetiko substratov glavnih izoenzimov citokroma P450 z mehanizmom zavrtja ali indukcije.

Odstranjevanje

Odstranjevanje retigabina poteka s kombinacijo presnove v jetrih in izločanja skozi ledvice. V celoti se v urinu pojavi približno 84 % odmerka, vključno z N-acetilnim presnovkom (18 %), N-glukuronidi matične učinkovine in N-acetilnega presnovka (24 %) ali matične učinkovine (36 %). Samo 14 % retigabina se izloči v blatu. Plazemski razpolovni čas retigabina je približno 6 do 10 ur. Celotni očistek retigabina iz plazme po intravenski uporabi je po navadi od 0,4 do 0,6 l/uro/kg.

Linearnost

Farmakokinetika retigabina je v bistvu linearna v območju enkratnega odmerka od 25 do 600 mg pri zdravih prostovoljcih ter do 1.200 mg na dan pri bolnikih z epilepsijo. Večkratna uporaba ne povzroči nepričakovanega kopičenja.

Posebne populacije bolnikov

Okvara ledvic

V študiji enega odmerka se je AUC retigabina v primerjavi z zdravimi prostovoljci pri prostovoljcih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 50 do 80 ml/min) povečala za približno 30 % in pri prostovoljcih z zmerno do hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) za približno 100 %. Prilagoditev odmerka zdravila Trobalt se priporoča pri bolnikih z zmerno do resno okvaro ledvic, vendar pri bolnikih z blago okvaro ledvic prilagoditev odmerka zdravila Trobalt ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

V študiji enkratnega odmerka pri zdravih prostovoljcih in preiskovancih s končno odpovedjo ledvic je bila AUC retigabina približno 100 % večja pri preiskovancih s končno odpovedjo ledvic kot pri zdravih prostovoljcih.

V drugi študiji enkratnih odmerkov pri preiskovancih s končno odpovedjo ledvic na kronični hemodializi (n = 8) je začetek dialize približno 4 ure po enkratnem odmerku retigabina (100 mg) povzročil mediano znižanje koncentracije retigabina v plazmi od začetka do konca dialize za 52 %. Odstotek znižanja koncentracije v plazmi med dializo je segal od 34 % do 60 % razen pri enem preiskovancu, pri katerem je bilo znižanje 17 %.

Okvara jeter

V študiji enega odmerka pri prostovoljcih z blago okvaro jeter (5 do 6 po Child-Pughu) ni bilo pomembnih učinkov na AUC retigabina. V primerjavi z zdravimi prostovoljci je bila AUC retigabina pri prostovoljcih z zmerno okvaro jeter (7 do 9 po Child-Pughu) približno 50 % večja in pri prostovoljcih s hudo okvaro jeter (> 9 po Child-Pughu) približno 100 % večja. Bolnikom z zmerno do hudo okvaro jeter je priporočljivo prilagoditi odmerek zdravila Trobalt (glejte poglavje 4.2).

Telesna masa

V populacijski farmakokinetični analizi se je očistek retigabina povečeval s povečevanjem telesne površine. Vendar to povečanje ne velja za klinično pomembno; ker titriranje retigabina poteka glede na odziv in prenašanje posameznega bolnika, prilagajanje odmerka glede na telesno maso ni potrebno.

Starejši (stari 65 let in več)

V študiji enega odmerka je bilo odstranjevanje retigabina počasnejše pri zdravih starejših prostovoljcih (starih od 66 do 82 let) kot pri zdravih mlajših odraslih prostovoljcih; posledica sta bili večja AUC (približno 40 do 50 %) in daljši terminalni razpolovni čas (30 %) (glejte poglavje 4.2).

Spol

Rezultati študije enega odmerka so pokazali, da je C_{max} retigabina pri mladih odraslih prostovoljcih približno 65 % večja pri ženskah kot pri moških ter pri starejših prostovoljcih (starih od 66 do 82 let) približno 75 % večja pri ženskah kot pri moških. Po normalizaciji C_{max} za telesno maso so bile vrednosti pri mladih ženskah približno 30 % večje kot pri moških in pri starejših ženskah 40 % večje kot pri moških. Vendar se za telesno maso normalizirani očistek med spoloma ni očitno razlikoval; ker titriranje retigabina poteka glede na odziv in prenašanje posameznega bolnika, prilagajanje odmerka glede na spol ni potrebno.

Rasa

Post hoc analiza več študij zdravih prostovoljcev je pokazala pri zdravih prostovoljcih črnske rase 20 % manjši očistek retigabina kot pri zdravih prostovoljcih bele rase. Vendar ta učinek ne velja za klinično pomemben, zato prilagoditev odmerka zdravila Trobalt ni potrebna.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika retigabina pri otrocih mlajših od 12 let ni raziskana.

Pri petih preiskovancih starih med 12 in manj kot 18 let, ki imajo konvulzije s parcialnim začetkom, so z odprto, farmakokinetično, varnostno in tolerančno študijo večkratnega odmejanja ugotovili, da je farmakokinetika retigabina pri mladostnikih skladna s farmakokinetiko pri odraslih. Učinkovitost in varnost pri mladostnikih še nista bili ugotovljeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Največje odmerke v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so omejili čezmerni farmakološki učinki retigabina (vključno z ataksijo, hipokinezijo in tremorjem). Pri ravni brez opaznega učinka (NOEL) je bila izpostavljenost živali v teh študijah na splošno manjša, kot je dosežena z uporabo priporočenih kliničnih odmerkov pri človeku.

Pri psih so ugotovili razširitev žolčnika, ni pa bilo znakovolestaze ali drugih znakov motenega delovanja žolčnika; tudi iztisni volumen žolča ni bil spremenjen. Razširitev žolčnika pri psih je povzročila fokalno kompresijo jeter. Klinično niso opazili znakov motenega delovanja žolčnika.

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Reprodukтивna toksičnost

Retigabin ne vpliva na plodnost ali splošno sposobnost razmnoževanja.

Pri podganah retigabin in/ali njegovi presnovki prehajajo skozi placento in dosežejo pri samicah in plodovih podobne tkivne koncentracije.

Po uporabi retigabina pri brejih živalih med obdobjem organogeneze niso ugotovili znakov teratogenosti. V študiji peri- in postnatalnega razvoja pri podganah je bil retigabin po uporabi med brejostjo povezan z večjo perinatalno umrljivostjo. Poleg tega je bil razvoj zdrznitve na slušni dražljaj zapoznel. Ti izsledki so bili opazni pri izpostavljenosti, ki je manjša, kot je dosežena s klinično priporočenimi odmerki; spremljali so jih toksični učinki pri materi (vključno z ataksijo, hipokinezijo, tremorjem in manjšim pridobivanjem telesne mase). Maternalni toksični učinki so ovirali večje odmerjanje pri samicah in s tem sklepanje o varnostnih mejah, kar zadeva zdravljenje pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza

Filmska obloga

50 mg tablete:
polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
indigotin (E132)
karmin (E120)
sojin lecitin
ksantanski gumi

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabe

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50-mg tablete:
Motni pretisni omoti iz PVC-PVDC-aluminijske folije. Pakiranja z 21 ali 84 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 28.3.2011
Datum zadnjega podaljšanja: 14.01.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Trobalt 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg retigabina.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Zelene, okrogle filmsko obložene tablete velikosti 7,1 mm z oznako "RTG 100" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Trobalt je indicirano za dodatno zdravljenje proti zdravilom odpornih konvulzij s parcialnim začetkom (s sekundarno generalizacijo ali brez nje) pri bolnikih z epilepsijo, starih 18 let ali več, v primerih, ko se druge primerne kombinacije z drugimi zdravili izkažejo za nezadostne ali jih bolnik ne prenaša.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Trobalt je treba titrirati glede na odziv posameznega bolnika, da bi optimizirali ravnovesje med učinkovitostjo in prenašanjem.

Največji celotni začetni dnevni odmerek je 300 mg (100 mg trikrat na dan). Potem je treba celotni dnevni odmerek povečevati po največ 150 mg na teden, upoštevaje bolnikov odziv in prenašanje. Pričakovani učinkoviti vzdrževalni odmerek je med 600 mg/dan in 1.200 mg/dan.

Največji celotni vzdrževalni odmerek je 1.200 mg/dan. Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 1.200 mg/dan, nista ugotovljeni.

Če bolnik izpusti enega ali več odmerkov, je priporočljivo, da vzame en odmerek, takoj ko se spomni.

Po zaužitju izpuščenega odmerka morajo preteči vsaj 3 ure, preden vzame naslednji odmerek; nato mora zdravilo jemati naprej po običajni shemi.

V primeru prenehanja zdravljenja z zdravilom Trobalt je treba odmerek zmanjševati postopoma v obdobju vsaj 3 tednov (glejte poglavje 4.4).

Starejši (stari 65 let in več)

Podatkov o učinkovitosti in varnosti retigabina pri bolnikih, starih 65 let in več, je malo. Pri starejših bolnikih je priporočljivo zmanjšati začetni in vzdrževalni odmerek zdravila Trobalt. Celotni začetni dnevni odmerek je 150 mg/dan in med obdobjem titriranja, je treba celotni dnevni odmerek povečevati po največ 150 mg na teden, upoštevaje bolnikov odziv in prenašanje. Odmerki nad 900 mg/dan niso priporočljivi (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Retigabin in njegovi presnovki se v glavnem izločijo skozi ledvice.

Bolnikom z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 50 do 80 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Bolnikom z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min; glejte poglavje 5.2) je priporočljivo začetni in vzdrževalni odmerek zdravila Trobalt zmanjšati za 50 %. Celotni začetni dnevni odmerek je 150 mg; med obdobjem titriranja je priporočljivo celotni dnevni odmerek povečevati po 50 mg na teden do največjega celotnega odmerka 600 mg/dan.

Bolniki z ledvično okvaro v končnem stadiju, ki so na hemodializi, naj vzamejo na dan dialize dnevni odmerek kot ponavadi. Priporoča se, da bolnik takoj po hemodializi vzame še en odmerek. V primeru izbruha napadov proti koncu dialize pride v poštev uporaba dodatnega odmerka na začetku vseh nadaljnjih dializ.

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter (5 do 6 po Child-Pughu; glejte poglavje 5.2) odmerka ni treba zmanjšati.

Bolnikom z zmerno ali hudo okvaro jeter (≥ 7 po Child-Pughu; glejte poglavje 5.2) je priporočljivo začetni in vzdrževalni odmerek zdravila Trobalt zmanjšati za 50 %. Celotni začetni dnevni odmerek je 150 mg; med obdobjem titriranja je priporočljivo celotni dnevni odmerek povečevati po 50 mg na teden do največjega celotnega odmerka 600 mg/dan.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost retigabina pri otrocih, mlajših od 18. let, še nista ugotovljeni (glejte poglavje 5.2). Farmakokinetični podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče podati.

Način uporabe

Zdravilo Trobalt je za peroralno uporabo. Tablete je treba vzeti v treh deljenih odmerkih vsak dan. Bolnik mora tablete zaužiti cele in jih ne sme grizti, drobiti ali lomiti.

Zdravilo Trobalt se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Očesne bolezni

V dolgotrajnih kliničnih študijah retigabina so bile opisane pigmentne spremembe (spremembe barve) očesnih tkiv, vključno z mrežnico, včasih - a ne vedno - skupaj s pigmentnimi spremembami na koži, ustnicah ali nohtih (glejte spodnji odstavek in poglavje 4.8). Pri nekaterih posameznikih so poročali o reverzibilnosti pigmentacije mrežnice po prenehanju uporabe retigabina.

Dolgoročna prognoza teh izsledkov trenutno ni znana, a nekateri opisani primeri so bili povezani z okvaro vida.

Dodatno so poročali o posebni obliki nepravilnosti makule z značilnostmi viteliformne makulopatije (glejte poglavje 4.8). V večini primerov je bila diagnosticirana z optično koherentno tomografijo (OCT). Hitrost napredovanja viteliformne makulopatije in njenega vpliva na funkcijo mrežnice in

makule ter vida ni jasna. Poročali so o motnjah vida (zoženje vidnega polja, izguba centralne občutljivosti in zmanjšana ostrina vida).

Pri vseh bolnikih je treba izhodiščno in vsaj vsakih 6 mesecev opraviti izčrpen oftalmološki pregled, ki mora vključevati pregled ostrine vida, pregled s špransko svetilko, slikanje očesnega ozadja ob dilataciji in optično koherentno tomografijo (OCT) makule. V primeru ugotovljenih sprememb pigmentacije mrežnice, viteliformne makulopatije ali sprememb vida se sme zdravljenje z zdravilom Trobalt nadaljevati le po skrbni ponovni oceni možnega tveganja v primerjavi s koristmi zdravljenja. V primeru nadaljevanja zdravljenja je treba bolnika natančneje spremljati.

Bolezni kože

V dolgotrajnih kliničnih študijah retigabina so bile opisane pigmentne spremembe (spremembe barve) kože, ustnic in nohtov, včasih - a ne vedno - skupaj s pigmentnimi spremembami očesnih tkiv (glejte zgornji odstavek in poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki se jim razvijejo takšne spremembe, se sme zdravljenje z zdravilom Trobalt nadaljevati le po skrbni ponovni oceni možnega tveganja v primerjavi s koristmi zdravljenja.

Zastoj urina

V kontroliranih kliničnih študijah retigabina so bile opisane retenca urina, dizurija in zastajanje curka urina, na splošno v prvih 8 tednih zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Zdravilo Trobalt je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo tveganje za pojav retence urina; bolnike je priporočljivo sezniniti o tveganju za pojav takih neželenih učinkov.

Interval QT

V študiji srčnega prevajanja je retigabin pri zdravih prostovoljcih ob titriranju do 1.200 mg/dan povzročil podaljšanje intervala QT. Vpliv na podaljšanje QT se je pojavil v 3 urah po uporabi 1.200 mg/dan. V treh urah po uporabi so opazili povprečno podaljšanje individualnega korigiranega intervala QT (QTcI) do 6,7 ms (zgornja meja enostranskega 95% IZ: 12,6 ms). Previdnost je potrebna, če je zdravilo Trobalt predpisano z zdravili, ki podaljšajo interval QT, in pri bolnikih z znanim podaljšanim QT intervalom, kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo prekatov, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo in pri bolnikih, ki začnejo zdravljenje in so stari 65 let ali več.

Takšnim bolnikom je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Trobalt priporočljivo posneti elektrokardiogram (EKG); tistim, ki imajo korigirani interval QT izhodiščno > 440 ms, je treba EKG posneti, ko dosežejo vzdrževalni odmerek.

Psihiatrične motnje

V kontroliranih kliničnih študijah z retigabinom so bili opisani stanje zmedenosti, psihotične motnje in halucinacije (glejte poglavje 4.8). Ti učinki so se na splošno pojavili v prvih 8 tednih zdravljenja in so pri prizadetih bolnikih pogosto povzročili prenehanje zdravljenja. Bolnike je priporočljivo sezniniti s tveganjem teh možnih učinkov.

Tveganje samomora

Pri bolnikih, ki so zaradi različnih indikacij dobivali antiepileptična zdravila, so opisane samomorilne misli in samomorilno vedenje. Metaanaliza randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanj antiepileptikov je tudi pokazala majhno povečanje tveganja samomorilnega razmišljanja in vedenja. Mehanizem tega tveganja ni znan in razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti večjega tveganja z retigabinom.

Zato je treba bolnike nadzirati glede samomorilnih misli in samomorilnega vedenja ter pretehtati ustrezno zdravljenje. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba naročiti, da morajo poiskati zdravniško pomoč, če bi se pojavile samomorilne misli ali samomorilno vedenje.

Starejši (stari 65 let in več)

Starejši bolniki imajo lahko večje tveganje za pojave v centralnem živčnem sistemu, retence urina in atrijske fibrilacije. Zdravilo Trobalt je treba v tej populaciji uporabljati previdno in priporočljiva sta manjši začetni in vzdrževalni odmerki (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Odtegnitveni napadi

Zdravilo Trobalt je treba opustiti postopoma, da bi čim bolj zmanjšali možnost pojava odtegnitvenih napadov ("rebound"). Odmerek zdravila Trobalt je priporočljivo zmanjševati v obdobju vsaj 3 tednov, razen če je zaradi varnostnih razlogov potrebna nenadna prekinitev (glejte poglavje 4.2).

Laboratorijske preiskave

Ugotovljeno je, da retigabin moti klinične laboratorijske teste bilirubina v serumu in urinu; posledice so lahko lažno zvišane vrednosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Drugi antiepileptiki

Podatki *in vitro* so pokazali majhno možnost medsebojnega delovanja z drugimi antiepileptiki (glejte poglavje 5.2). Možnost medsebojnega delovanja je bila zato ocenjena na podlagi kumulativne analize kliničnih študij; ti rezultati sicer ne veljajo za tako trdne kot rezultati samostojne klinične študije medsebojnega delovanja, vendar podpirajo podatke, dobljene *in vitro*.

Na podlagi teh kumulativnih podatkov retigabin ni klinično pomembno vplival na najmanjšo plazemsko koncentracijo naslednjih antiepileptikov:

- karbamazepina, klobazama, klonazepama, gabapentina, lamotrigina, levetiracetama, okskarbazepina, fenobarbitona, fenitoina, pregabalina, topiramata, valproata, zonisamida.

Razen tega na podlagi kumulativnih podatkov naslednji antiepileptiki niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko retigabina:

- lamotigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramat, valproat.

Ta analiza tudi ni pokazala klinično pomembnega učinka induktorjev (fenitoina, karbamazepina in fenobarbitala) na očistek retigabina.

Toda podatki v stanju dinamičnega ravnovesja pri majhnem številu bolnikov v manjših študijah II. faze so pokazali, da:

- lahko fenitoin zmanjša sistemsko izpostavljenost retigabinu za 35 %,
- lahko karbamazepin zmanjša sistemsko izpostavljenost retigabinu za 33 %.

Medsebojno delovanje z digoksinom

Podatki iz študije *in vitro* so pokazali, da N-acetilni presnovek retigabina (NAMR) od koncentracije odvisno zavre transport digoksina, posredovan s P-glikoproteinom.

Študija pri zdravih prostovoljcih je pokazala, da so terapevtski odmerki retigabina (600-1.200 mg/dan) povzročili majhno (8-18%) povečanje AUC digoksina po enem samem peroralnem odmerku digoksina. Ni bilo videti, da bi bilo povečanje odvisno od odmerka retigabina in zato ne velja za klinično pomembno. C_{max} digoksina se ni pomembno spremenila. Odmerka digoksina ni treba prilagoditi.

Medsebojno delovanje z anestetiki

Zdravilo Trobalt lahko podaljša trajanje anestezije z nekaterimi anestetiki (npr. z natrijevim tiopentalom, glejte poglavje 5.1).

Medsebojno delovanje z alkoholom

Sočasna uporaba etanola (1,0 g/kg) in retigabina (200 mg) je pri zdravih prostovoljcih povzročila povečanje zamegljenosti vida. Bolnike je priporočljivo seznaniti, kakšni so možni učinki na vid, če vzamejo zdravilo Trobalt skupaj z alkoholom.

Peroralni kontraceptivi

Retigabin v odmerkih do 750 mg/dan ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko estrogenske (etinilestradiol) ali progestagenske (noretindron) sestavine peroralnih kontracepcijskih tablet. Prav tako tudi nizkoodmerne kombinirane peroralne kontracepcijske tablete niso klinično pomembno vplivale na farmakokinetiko retigabina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tveganje, povezano z antiepileptiki na splošno

Ženske v rodni dobi potrebujejo nasvet specialista. Če ženska načrtuje nosečnost, je treba znova pretehtati potrebo po zdravljenju z antiepileptiki. Pri ženskah, ki se zdravijo zaradi epilepsije, se je treba izogniti nenadni prekinitvi antiepileptikov, kajti to namreč lahko povzroči izbruh napadov, ki imajo lahko resne posledice za žensko in nerojenega otroka.

Pri otrocih mater, zdravljenih z antiepileptiki, je tveganje za prirojene hibe 2- do 3-krat večje od pričakovane incidence med prebivalstvom na splošno, ki je približno 3 %. Najpogosteje opisane hibe so heiloshiza, malformacije srca in ožilja in defekti nevralne cevi. Zdravljenje z več antiepileptiki spremlja večje tveganje prirojenih hib kot monoterapijo, zato je treba uporabiti monoterapijo, kadar je le mogoče.

Tveganje, povezano z zdravilom Trobalt

Za uporabo retigabina pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pomankljive v smislu preučevanja toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja, kajti koncentracija v plazmi, dosežena v teh študijah, je bila manjša, kot je dosežena pri človeku v priporočenih odmerkih (glejte poglavje 5.3). V razvojni študiji podgan so pri mladičih samic, ki so med nosečnostjo prejemale retigabin, ugotovili zapoznel razvoj zdrznitve na slušni dražljaj (glejte poglavje 5.3). Klinični pomen tega izsledka ni znan.

Zdravilo Trobalt se med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ne priporoča.

Dojenje

Ni znano, ali se retigabin pri človeku izloča v materinem mleku. Študije na živalih so pokazale izločanje retigabina in/ali njegovih presnovkov v materinem mleku. Pri odločitvi za

nadaljevanje/prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje/prekinitev zdravljenja z zdravilom Trobalt je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom Trobalt za žensko.

Plodnost

V študijah na živalih niso ugotovili z retigabinom povezanih učinkov na plodnost. Toda koncentracija v plazmi, dosežena v teh študijah, je bila manjša, kot je dosežena pri človeku v priporočenih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

Vpliv retigabina na plodnost pri človeku ni ugotovljen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

V kliničnih študijah so bili, zlasti med titriranjem, opisani neželeni učinki, npr. omotica, zaspanost, diplopija in zamegljen vid (glejte poglavje 4.8). Bolnike je priporočljivo seznaniti s tveganimi takšnih neželenih učinkov na začetku zdravljenja in po vsaki stopnji titriranja odmerka ter jim svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, dokler ne ugotovijo, kako zdravilo Trobalt vpliva nanje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Na podlagi kumulativnih podatkov o varnosti iz treh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij so bili neželeni učinki na splošno blagi do zmerni in so bili najpogostejše opisani v prvih 8 tednih zdravljenja. Očitno z odmerkom povezano razmerje so ugotovili za omotico, somnolentnost, stanje zmedenosti, afazijo, nenormalno koordinacijo, tremor, motnje ravnotežja, okvaro spomina, motnje hoje, zamegljen vid in zaprtost.

Neželeni učinki, ki so najpogostejše povzročili prenehanje zdravljenja, so bili omotica, somnolentnost, utrujenost in stanje zmedenosti.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Za razvrstitev neželenih učinkov je uporabljen naslednji dogovor:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$
Pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$
Občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
Redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
Zelo redki: $< 1/10.000$.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Presežne in prehranske motnje		povečanje telesne mase, večji apetit	
Psihiatrične motnje		stanje zmedenosti, psihotične motnje, halucinacije, dezorientiranost, anksioznost	
Bolezni živčevja	omotica, zaspanost ¹	amnezija ¹ , afazija,	hipokinezija

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
		nenormalna koordinacija ¹ , vrtočlavičica ¹ , parestezije, tremor ¹ , motnja ravnotežja ¹ , okvara spomina ¹ , disfazija, dizartrija, motena pozornost, motnje hoje ¹ , mioklonus	
Očesne bolezni	Po več letih zdravljenja so opazili pigmentne spremembe (spremembe barve) očesnih tkiv, vključno z mrežnico. Nekatera od teh poročil so bila povezana z okvaro vida.	diplopija, zamegljen vid, pridobljena viteliformna makulopatija	
Bolezni prebavil		navzea, zaprtost, dispepsija, suha usta	disfagija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje jetrnih funkcijskih testov	
Bolezni kože in podkožja	Opazili so modro-sivo obarvanje nohtov, ustnic in/ali kože, praviloma med uporabo višjih odmerkov in po več letih zdravljenja.		kožni izpuščaj, hiperhidroza
Bolezni seči		dizurija, zastajanje curka urina, hematurija, kromaturija	zastoj urina, nefrolitiza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	astenija, splošno slabo počutje, periferni edemi	

Opis izbranih neželenih učinkov

V kumulativnem naboru podatkov o varnosti so neželene učinke, povezane z mikcijo (vključno z retenco urina) zabeležili pri 5 % bolnikov, zdravljenih z retigabinom (glejte poglavje 4.4). Večina učinkov se je pojavila v prvih 8 mesecih zdravljenja in očitne povezanosti z odmerkom ni bilo opaziti.

V kumulativnem naboru podatkov je bilo pri bolnikih, zdravljenih z retigabinom, stanje zmedenosti zabeleženo pri 9 % bolnikov, halucinacija pri 2 % bolnikov in psihotične motnje pri 1 % bolnikov (glejte poglavje 4.4). Večina neželenih učinkov se je pojavila v prvih 8 mesecih zdravljenja, očitna povezanost z odmerkom pa je bila le pri stanju zmedenosti.

Podatki o neželenih učinkih, zbrani pri preiskovancih kliničnih preskušanj, so pokazali 3,6-odstoten delež sprememb barve nohtov, ustnic, kože in/ali sluznic na bolnikov-let izpostavljenosti.

Kumulativne incidence tega učinka so: 1 % po 1 letu, 1,8 % po 2 letih, 4,4 % po 3 letih, 10,2 % po 4 letih in 16,7 % po 5 letih izpostavljenosti.

Približno 30 do 40 % preiskovancev kliničnih preskušanj, ki so prejeli retigabin in so opravili pregled kože in/ali oftalmološki pregled, je imelo spremembe barve nohtov, ustnic, kože in/ali sluznic ali mrežnične pigmentacije v očesu, približno 15 do 30 % preiskovancev kliničnih preskušanj, ki so prejeli retigabin in so opravili oftalmološki pregled, pa je imelo pigmentacije mrežnice. Dodatno so bili v kliničnih študijah in spontano poročani primeri pridobljene viteliformne makulopatije.

Podatki pri starejših bolnikih kažejo, da je verjetneje, da bodo starejši imeli določene neželene učinke centralnega živčnega sistema, vključno s somnolenco, amnezijo, nenormalno koordinacijo, vrtoглаvico, tremorjem, motnjami ravnotežja, okvaro spomina in motnjami hoje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželnem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem retigabina je malo.

Med kliničnimi študijami so bili opisani primeri prevelikega odmerjanja retigabina preko 2.500 mg/dan. Poleg neželenih učinkov, ugotovljenih pri terapevtskih odmerkih, so simptomi prevelikega odmerjanja retigabina vključevali agitiranost, agresivno vedenje in razdražljivost. Opisanih ni bilo nobenih posledic.

V študiji prostovoljcev so se dvema osebama v treh urah po enem 900-mg odmerku retigabina pojavile motnje srčnega ritma (zastoj srca/asistolija oz. ventrikularna tahikardija). Motnje srčnega ritma so minile spontano in ob prostovoljca sta okrevala brez posledic.

Ukrepanje

V primeru prevelikega odmerjanja je bolniku priporočljivo zagotoviti podporno zdravljenje, kot je klinično indicirano, vključno z elektrokardiografskim (EKG) spremljanjem. Nadaljnje ukrepanje mora upoštevati priporočila nacionalnega centra za zastrupitve, če so ta na voljo.

Ugotovljeno je, da hemodializa za približno 50 % zniža koncentracijo retigabina in NAMR v plazmi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki. Oznaka ATC: N03AX21.

Mehanizem delovanja

Kalijevi kanali so eni od napetostno odvisnih ionskih kanalov v nevronskih celicah in pomembno določajo aktivnost nevronov. Študije *in vitro* kažejo, da retigabin deluje predvsem z odpiranjem nevronskih kalijevih kanalov (KCNQ2 [Kv7.2] in KCNQ3 [Kv7.3]). To stabilizira membranski potencial v mirovanju, uravnava podprazno električno vzdražnost v nevronih in tako prepreči začetek epileptiformnih izbruhov akcijskega potenciala. Mutacije kanalov KCNQ so pri človeku osnova za več prirojenih motenj, vključno z epilepsijo (KCNQ2 in 3). Mehanizem delovanja retigabina na kalijeve kanale je dobro dokumentiran, medtem ko bo druge mehanizme, po katerih retigabin morda deluje antiepileptično, treba v celoti še pojasniti.

V različnih modelih napadov je retigabin zvišal prag sprožitve napadov, izzvanih z največjim elektrošokom, pentilentetrazolom, pikrotoksinom in N-metil-D-aspartatom (NMDA). Retigabin je pokazal tudi zaviralne lastnosti v več modelih raznetenja ("kindling"), npr. v polno raznetenem stanju in v nekaterih primerih med razvojem raznetenja. Poleg tega je retigabin učinkovito preprečil napade statusa epilepticusa pri glodalcih, ki so imeli s kobaltom povzročene epileptogene lezije, in je zavrl tonične ekstenzorske napade pri genetsko dovzetnih miših. Vendar pomen teh modelov za epilepsijo pri človeku ni znan.

Farmakodinamski učinki

Pri podganah je retigabin podaljšal čas spanja, povzročenga z natrijevim tiopentalom, s približno 4 na 53 minut in čas spanja, povzročenga s propofolom, s približno 8 na 12 minut. Na čas spanja, povzročenga s halotanom ali natrijevim metoheksitalatom, ni vplival. Retigabin lahko podaljša trajanje anestezije z nekaterimi anestetiki (npr. z natrijevim tiopentalom).

Klinična učinkovitost dodatnega zdravljenja z retigabinom pri napadih s parcialnim začetkom

Za oceno učinkovitosti retigabina kot dodatnega zdravljenja napadov s parcialnim začetkom (s sekundarno generalizacijo ali brez nje) so bile opravljene tri multicentrične, randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ki so skupaj zajele 1239 odraslih bolnikov. Vsi vključeni bolniki so imeli napade, ki niso bili ustrezno obvladani z 1 do 3 sočasnimi antiepileptiki, in več kot 75 % vseh bolnikov je jemalo ≥ 2 antiepileptika hkrati. V vseh študijah so imeli bolniki epilepsijo povprečno 22 let in mediano izhodiščno pogostnost napadov od 8 do 12 na 28 dni. Bolnike so randomizirali na placebo ali na 600, 900 ali 1.200 mg retigabina na dan (glejte preglednico 1). Med 8-tedenskim izhodiščnim obdobjem so se morali bolnikom pojaviti ≥ 4 napadi s parcialnim začetkom v 28 dneh. Bolniki niso smeli biti brez napadov ≥ 21 dni. Vzdrževalna faza je trajala 8 ali 12 tednov.

Primarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila:

- odstotna sprememba 28-dnevne celotne pogostnosti parcialnih napadov od izhodišča do dvojno slepe faze (kombinirani fazi titriranja in vzdrževanja) v vseh treh študijah,
- delež odzivnih bolnikov (opredeljen kot odstotek bolnikov s ≥ 50 % zmanjšanjem 28-dnevne celotne pogostnosti parcialnih napadov) od izhodišča do vzdrževalne faze (samo študiji 301 in 302).

Retigabin je bil v vseh treh kliničnih študijah učinkovit kot dodatno zdravilo za zdravljenje odraslih bolnikov z napadi s parcialnim začetkom (preglednica 1). Retigabin je bil statistično značilno superioran placebu v odmerku 600 mg/dan (ena študija), 900 mg/dan (dve študiji) in 1.200 mg/dan (dve študiji).

Študije niso bile oblikovane tako, da bi raziskale specifične kombinacije aniepileptičnih zdravil. Posledično učinkovitost in varnost retigabina, ko se jemlje istočasno z antiepileptičnimi zdravili, ki se uporabljajo manj pogosto kot nadomestno zdravljenje v kliničnih študijah, vključno z levetiracetamom, ni bila jasno dokazana.

Preglednica 1. Povzetek odstotnih sprememb v 28-dnevni celotni pogostnosti parcialnih napadov in deležev odzivnih bolnikov

Študija (n = populacija v dvojno slepi fazi, n = populacija v vzdrževalni fazi)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dan	900 mg/dan	1.200 mg/dan
Študija 205 (n = 396, n = 303)				
Celotna odstotna sprememba pogostnosti parcialnih napadov (mediana)	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Delež odzivnih (sekundarni opazovani dogodek)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Študija 301 (n = 305, n = 256)				
Celotna odstotna sprememba pogostnosti parcialnih napadov (mediana)	-18 %	~	~	14 %*
Delež odzivnih	23 %	~	~	56 %*
Študija 302 (n = 538, n = 471)				
Celotna odstotna sprememba pogostnosti parcialnih napadov (mediana)	-16 %	-28 %*	-29 %*	~
Delež odzivnih	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statistično značilno, $p \leq 0,05$

~ Odmerek ni raziskan

V odprtih podaljšanih treh s placebom kontroliranih študij se je učinkovitost ohranila v vsaj 12-mesečnem obdobju ocenjevanja (365 bolnikov).

Pediatrska populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Trobalt za pediatrične bolnike v starosti od 0 do manj kot 2 leti, ki imajo Lennox-Gastautov sindrom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila (EMA) je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Trobalt pri pediatričnih bolnikih v starosti od 2 do manj kot 18 let, ki imajo Lennox-Gastautov sindrom, in pri pediatričnih bolnikih v starosti od 0 do manj kot 18 let, ki imajo napade s parcialnim začetkom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Retigabin se po enem in večkratnih peroralnih odmerkih hitro absorbira in mediana t_{max} je na splošno med 0,5 in 2 uri. Absolutna peroralna biološka uporabnost retigabina glede na intravenski odmerek je približno 60 %.

Uporaba retigabina z zelo mastnim obrokom je sicer povzročila, da se celotni delež absorpcije retigabina ni spremenil, vendar hrana zmanjša interindividualno variabilnost C_{max} (23 %) v primerjavi z jemanjem na prazen želodec (41 %) in poveča C_{max} (38 %). Ni pričakovati, da bi bil vpliv hrane na C_{max} pod normalnimi kliničnimi pogoji klinično pomemben. Zato se lahko zdravilo Trobalt jemlje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

V razponu koncentracij od 0,1 do 2 µg/ml je retigabin približno 80 % vezan na beljakovine v plazmi. Po intravenski uporabi je volumen porazdelitve retigabina v stanju dinamičnega ravnovesja od 2 do 3 l/kg.

Biotransformacija

Presnova retigabina je pri človeku izdatna. Znatno delež odmerka retigabina se spremeni v neaktivne N-glukuronide. Retigabin se presnovi tudi v N-acetilni presnovek (NAMR), ki se nato prav tako glukuronira. NAMR deluje antiepileptično, vendar je v modelih napadov pri živalih manj močan kot retigabin.

Dokazov o jetrni oksidativni presnovi retigabina ali NAMR z encimi citokroma P450 ni. Zato ni verjetno, da bi sočasna uporaba z zaviralci ali induktorji encimov citokroma P450 vplivala na farmakokinetiko retigabina ali NAMR.

Študije *in vitro* z uporabo človeških jetrnih mikrosomov so pokazale, da ima retigabin majhen potencial ali sploh nima potenciala za zavrtje glavnih izoenzimov citokroma P450 (vključno s CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A4/5). Poleg tega retigabin in NAMR nista inducirala CYP1A2 ali CYP3A4/5 v človeških primarnih hepatocitih. Zato ni verjetno, da bi retigabin vplival na farmakokinetiko substratov glavnih izoenzimov citokroma P450 z mehanizmom zavrtja ali indukcije.

Odstranjevanje

Odstranjevanje retigabina poteka s kombinacijo presnove v jetrih in izločanja skozi ledvice. V celoti se v urinu pojavi približno 84 % odmerka, vključno z N-acetilnim presnovkom (18 %), N-glukuronidi matične učinkovine in N-acetilnega presnovka (24 %) ali matične učinkovine (36 %). Samo 14 % retigabina se izloči v blatu. Plazemski razpolovni čas retigabina je približno 6 do 10 ur. Celotni očistek retigabina iz plazme po intravenski uporabi je po navadi od 0,4 do 0,6 l/uro/kg.

Linearnost

Farmakokinetika retigabina je v bistvu linearna v območju enkratnega odmerka od 25 do 600 mg pri zdravih prostovoljcih ter do 1.200 mg na dan pri bolnikih z epilepsijo. Večkratna uporaba ne povzroči nepričakanega kopičenja.

Posebne populacije bolnikov

Okvara ledvic

V študiji enega odmerka se je AUC retigabina v primerjavi z zdravimi prostovoljci pri prostovoljcih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 50 do 80 ml/min) povečala za približno 30 % in pri prostovoljcih z zmerno do hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) za približno 100 %. Prilagoditev odmerka zdravila Trobalt se priporoča pri bolnikih z zmerno do resno okvaro ledvic, vendar pri bolnikih z blago okvaro ledvic prilagoditev odmerka zdravila Trobalt ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

V študiji enkratnega odmerka pri zdravih prostovoljcih in preiskovancih s končno odpovedjo ledvic je bila AUC retigabina približno 100 % večja pri preiskovancih s končno odpovedjo ledvic kot pri zdravih prostovoljcih.

V drugi študiji enkratnih odmerkov pri preiskovancih s končno odpovedjo ledvic na kronični hemodializi (n = 8) je začetek dialize približno 4 ure po enkratnem odmerku retigabina (100 mg) povzročil mediano znižanje koncentracije retigabina v plazmi od začetka do konca dialize za 52 %. Odstotek znižanja koncentracije v plazmi med dializo je segal od 34 % do 60 % razen pri enem preiskovancu, pri katerem je bilo znižanje 17 %.

Okvara jeter

V študiji enega odmerka pri prostovoljcih z blago okvaro jeter (5 do 6 po Child-Pughu) ni bilo pomembnih učinkov na AUC retigabina. V primerjavi z zdravimi prostovoljci je bila AUC retigabina pri prostovoljcih z zmerno okvaro jeter (7 do 9 po Child-Pughu) približno 50 % večja in pri prostovoljcih s hudo okvaro jeter (> 9 po Child-Pughu) približno 100 % večja. Bolnikom z zmerno do hudo okvaro jeter je priporočljivo prilagoditi odmerek zdravila Trobalt (glejte poglavje 4.2).

Telesna masa

V populacijski farmakokinetični analizi se je očistek retigabina povečeval s povečevanjem telesne površine. Vendar to povečanje ne velja za klinično pomembno; ker titriranje retigabina poteka glede na odziv in prenašanje posameznega bolnika, prilagajanje odmerka glede na telesno maso ni potrebno.

Starejši (stari 65 let in več)

V študiji enega odmerka je bilo odstranjevanje retigabina počasnejše pri zdravih starejših prostovoljcih (starih od 66 do 82 let) kot pri zdravih mlajših odraslih prostovoljcih; posledica sta bili večja AUC (približno 40 do 50 %) in daljši terminalni razpolovni čas (30 %) (glejte poglavje 4.2).

Spol

Rezultati študije enega odmerka so pokazali, da je C_{max} retigabina pri mladih odraslih prostovoljcih približno 65 % večja pri ženskah kot pri moških ter pri starejših prostovoljcih (starih od 66 do 82 let) približno 75 % večja pri ženskah kot pri moških. Po normalizaciji C_{max} za telesno maso so bile vrednosti pri mladih ženskah približno 30 % večje kot pri moških in pri starejših ženskah 40 % večje kot pri moških. Vendar se za telesno maso normalizirani očistek med spoloma ni očitno razlikoval; ker titriranje retigabina poteka glede na odziv in prenašanje posameznega bolnika, prilagajanje odmerka glede na spol ni potrebno.

Rasa

Post hoc analiza več študij zdravih prostovoljcev je pokazala pri zdravih prostovoljcih črnske rase 20 % manjši očistek retigabina kot pri zdravih prostovoljcih bele rase. Vendar ta učinek ne velja za klinično pomemben, zato prilagoditev odmerka zdravila Trobalt ni potrebna.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika retigabina pri otrocih mlajših od 12 let ni raziskana.

Pri petih preiskovancih starih med 12 in manj kot 18 let, ki imajo konvulzije s parcialnim začetkom, so z odprto, farmakokinetično, varnostno in tolerančno študijo večkratnega odmejanja ugotovili, da je farmakokinetika retigabina pri mladostnikih skladna s farmakokinetiko pri odraslih. Učinkovitost in varnost pri mladostnikih še nista bili ugotovljeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Največje odmerke v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so omejili čezmerni farmakološki učinki retigabina (vključno z ataksijo, hipokinezijo in tremorjem). Pri ravni brez opaznega učinka (NOEL) je bila izpostavljenost živali v teh študijah na splošno manjša, kot je dosežena z uporabo priporočenih kliničnih odmerkov pri človeku.

Pri psih so ugotovili razširitev žolčnika, ni pa bilo znakovolestaze ali drugih znakov motenega delovanja žolčnika; tudi iztisni volumen žolča ni bil spremenjen. Razširitev žolčnika pri psih je povzročila fokalno kompresijo jeter. Klinično niso opazili znakov motenega delovanja žolčnika.

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Reprodukтивna toksičnost

Retigabin ne vpliva na plodnost ali splošno sposobnost razmnoževanja.

Pri podganah retigabin in/ali njegovi presnovki prehajajo skozi placento in dosežejo pri samicah in plodovih podobne tkivne koncentracije.

Po uporabi retigabina pri brejih živalih med obdobjem organogeneze niso ugotovili znakov teratogenosti. V študiji peri- in postnatalnega razvoja pri podganah je bil retigabin po uporabi med brejostjo povezan z večjo perinatalno umrljivostjo. Poleg tega je bil razvoj zdrznitve na slušni dražljaj zapoznel. Ti izsledki so bili opazni pri izpostavljenosti, ki je manjša, kot je dosežena s klinično priporočenimi odmerki; spremljali so jih toksični učinki pri materi (vključno z ataksijo, hipokinezijo, tremorjem in manjšim pridobivanjem telesne mase). Maternalni toksični učinki so ovirali večje odmerjanje pri samicah in s tem sklepanje o varnostnih mejah, kar zadeva zdravljenje pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza

Filmska obloga

100 mg tablete:
polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
indigotin (E132)
rumeni železov oksid (E172)
sojin lecitin
ksantanski gumi

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabe

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

100-mg tablete:
Motni pretisni omoti iz PVC-PVDC-aluminijske folije. Pakiranja z 21 ali 84 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 28.3.2011
Datum zadnjega podaljšanja: 14.01.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Trobalt 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg retigabina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Rumene, podolgovate filmsko obložene tablete velikosti 7.1 mm x 14 mm z oznako "RTG-200" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Trobalt je indicirano za dodatno zdravljenje proti zdravilom odpornih konvulzij s parcialnim začetkom (s sekundarno generalizacijo ali brez nje) pri bolnikih z epilepsijo, starih 18 let ali več, v primerih, ko se druge primerne kombinacije z drugimi zdravili izkažejo za nezadostne ali jih bolnik ne prenaša.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Trobalt je treba titrirati glede na odziv posameznega bolnika, da bi optimizirali ravnovesje med učinkovitostjo in prenašanjem.

Največji celotni začetni dnevni odmerek je 300 mg (100 mg trikrat na dan). Potem je treba celotni dnevni odmerek povečevati po največ 150 mg na teden, upoštevaje bolnikov odziv in prenašanje. Pričakovani učinkoviti vzdrževalni odmerek je med 600 mg/dan in 1.200 mg/dan.

Največji celotni vzdrževalni odmerek je 1.200 mg/dan. Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 1.200 mg/dan, nista ugotovljeni.

Če bolnik izpusti enega ali več odmerkov, je priporočljivo, da vzame en odmerek, takoj ko se spomni.

Po zaužitju izpuščenega odmerka morajo preteči vsaj 3 ure, preden vzame naslednji odmerek; nato mora zdravilo jemati naprej po običajni shemi.

V primeru prenehanja zdravljenja z zdravilom Trobalt je treba odmerek zmanjševati postopoma v obdobju vsaj 3 tednov (glejte poglavje 4.4).

Starejši (stari 65 let in več)

Podatkov o učinkovitosti in varnosti retigabina pri bolnikih, starih 65 let in več, je malo. Pri starejših bolnikih je priporočljivo zmanjšati začetni in vzdrževalni odmerek zdravila Trobalt. Celotni začetni dnevni odmerek je 150 mg/dan in med obdobjem titriranja, je treba celotni dnevni odmerek povečevati

po največ 150 mg na teden, upoštevaje bolnikov odziv in prenašanje. Odmerki nad 900 mg/dan niso priporočljivi (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Retigabin in njegovi presnovki se v glavnem izločijo skozi ledvice.

Bolnikom z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 50 do 80 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Bolnikom z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min; glejte poglavje 5.2) je priporočljivo začetni in vzdrževalni odmerek zdravila Trobalt zmanjšati za 50 %. Celotni začetni dnevni odmerek je 150 mg; med obdobjem titriranja je priporočljivo celotni dnevni odmerek povečevati po 50 mg na teden do največjega celotnega odmerka 600 mg/dan.

Bolniki z ledvično okvaro v končnem stadiju, ki so na hemodializi, naj vzamejo na dan dialize dnevni odmerek kot ponavadi. Priporoča se, da bolnik takoj po hemodializi vzame še en odmerek. V primeru izbruha napadov proti koncu dialize pride v poštev uporaba dodatnega odmerka na začetku vseh nadaljnjih dializ.

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter (5 do 6 po Child-Pughu; glejte poglavje 5.2) odmerka ni treba zmanjšati.

Bolnikom z zmerno ali hudo okvaro jeter (≥ 7 po Child-Pughu; glejte poglavje 5.2) je priporočljivo začetni in vzdrževalni odmerek zdravila Trobalt zmanjšati za 50 %. Celotni začetni dnevni odmerek je 150 mg; med obdobjem titriranja je priporočljivo celotni dnevni odmerek povečevati po 50 mg na teden do največjega celotnega odmerka 600 mg/dan.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost retigabina pri otrocih, mlajših od 18. let, še nista ugotovljeni (glejte poglavje 5.2). Farmakokinetični podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče podati.

Način uporabe

Zdravilo Trobalt je za peroralno uporabo. Tablete je treba vzeti v treh deljenih odmerkih vsak dan. Bolnik mora tablete zaužiti cele in jih ne sme griziti, drobiti ali lomiti.

Zdravilo Trobalt se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Očesne bolezni

V dolgotrajnih kliničnih študijah retigabina so bile opisane pigmentne spremembe (spremembe barve) očesnih tkiv, vključno z mrežnico, včasih - a ne vedno - skupaj s pigmentnimi spremembami na koži, ustnicah ali nohtih (glejte spodnji odstavek in poglavje 4.8). Pri nekaterih posameznikih so poročali o reverzibilnosti pigmentacije mrežnice po prenehanju uporabe retigabina. Dolgoročna prognoza teh izsledkov trenutno ni znana, a nekateri opisani primeri so bili povezani z okvaro vida.

Dodatno so poročali o posebni obliki nepravilnosti makule z značilnostmi viteliformne makulopatije (glejte poglavje 4.8). V večini primerov je bila diagnosticirana z optično koherentno tomografijo (OCT). Hitrost napredovanja viteliformne makulopatije in njenega vpliva na funkcijo mrežnice in

makule ter vida ni jasna. Poročali so o motnjah vida (zoženje vidnega polja, izguba centralne občutljivosti in zmanjšana ostrina vida).

Pri vseh bolnikih je treba izhodiščno in vsaj vsakih 6 mesecev opraviti izčrpen oftalmološki pregled, ki mora vključevati pregled ostrine vida, pregled s špransko svetilko, slikanje očesnega ozadja ob dilataciji in optično koherentno tomografijo (OCT) makule. V primeru ugotovljenih sprememb pigmentacije mrežnice, viteliformne makulopatije ali sprememb vida se sme zdravljenje z zdravilom Trobalt nadaljevati le po skrbni ponovni oceni možnega tveganja v primerjavi s koristmi zdravljenja. V primeru nadaljevanja zdravljenja je treba bolnika natančneje spremljati.

Bolezni kože

V dolgotrajnih kliničnih študijah retigabina so bile opisane pigmentne spremembe (spremembe barve) kože, ustnic in nohtov, včasih - a ne vedno - skupaj s pigmentnimi spremembami očesnih tkiv (glejte zgornji odstavek in poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki se jim razvijejo takšne spremembe, se sme zdravljenje z zdravilom Trobalt nadaljevati le po skrbni ponovni oceni možnega tveganja v primerjavi s koristmi zdravljenja.

Zastoj urina

V kontroliranih kliničnih študijah retigabina so bile opisane retenca urina, dizurija in zastajanje curka urina, na splošno v prvih 8 tednih zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Zdravilo Trobalt je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo tveganje za pojav retence urina; bolnike je priporočljivo sezniniti o tveganju za pojav takih neželenih učinkov.

Interval QT

V študiji srčnega prevajanja je retigabin pri zdravih prostovoljcih ob titriranju do 1.200 mg/dan povzročil podaljšanje intervala QT. Vpliv na podaljšanje QT se je pojavil v 3 urah po uporabi 1.200 mg/dan. V treh urah po uporabi so opazili povprečno podaljšanje individualnega korigiranega intervala QT (QTcI) do 6,7 ms (zgornja meja enostranskega 95% IZ: 12,6 ms). Previdnost je potrebna, če je zdravilo Trobalt predpisano z zdravili, ki podaljšajo interval QT, in pri bolnikih z znanim podaljšanim QT intervalom, kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo prekatov, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo in pri bolnikih, ki začnejo zdravljenje in so stari 65 let ali več.

Takšnim bolnikom je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Trobalt priporočljivo posneti elektrokardiogram (EKG); tistim, ki imajo korigirani interval QT izhodiščno > 440 ms, je treba EKG posneti, ko dosežejo vzdrževalni odmerek.

Psihiatrične motnje

V kontroliranih kliničnih študijah z retigabinom so bili opisani stanje zmedenosti, psihotične motnje in halucinacije (glejte poglavje 4.8). Ti učinki so se na splošno pojavili v prvih 8 tednih zdravljenja in so pri prizadetih bolnikih pogosto povzročili prenehanje zdravljenja. Bolnike je priporočljivo sezniniti s tveganjem teh možnih učinkov.

Tveganje samomora

Pri bolnikih, ki so zaradi različnih indikacij dobivali antiepileptična zdravila, so opisane samomorilne misli in samomorilno vedenje. Metaanaliza randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanj antiepileptikov je tudi pokazala majhno povečanje tveganja samomorilnega razmišljanja in vedenja. Mehanizem tega tveganja ni znan in razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti večjega tveganja z retigabinom.

Zato je treba bolnike nadzirati glede samomorilnih misli in samomorilnega vedenja ter pretehtati ustrezno zdravljenje. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba naročiti, da morajo poiskati zdravniško pomoč, če bi se pojavile samomorilne misli ali samomorilno vedenje.

Starejši (stari 65 let in več)

Starejši bolniki imajo lahko večje tveganje za pojave v centralnem živčnem sistemu, retence urina in atrijske fibrilacije. Zdravilo Trobalt je treba v tej populaciji uporabljati previdno in priporočljiva sta manjši začetni in vzdrževalni odmerki (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Odtegnitveni napadi

Zdravilo Trobalt je treba opustiti postopoma, da bi čim bolj zmanjšali možnost pojava odtegnitvenih napadov ("rebound"). Odmerek zdravila Trobalt je priporočljivo zmanjševati v obdobju vsaj 3 tednov, razen če je zaradi varnostnih razlogov potrebna nenadna prekinitev (glejte poglavje 4.2).

Laboratorijske preiskave

Ugotovljeno je, da retigabin moti klinične laboratorijske teste bilirubina v serumu in urinu; posledice so lahko lažno zvišane vrednosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Drugi antiepileptiki

Podatki *in vitro* so pokazali majhno možnost medsebojnega delovanja z drugimi antiepileptiki (glejte poglavje 5.2). Možnost medsebojnega delovanja je bila zato ocenjena na podlagi kumulativne analize kliničnih študij; ti rezultati sicer ne veljajo za tako trdne kot rezultati samostojne klinične študije medsebojnega delovanja, vendar podpirajo podatke, dobljene *in vitro*.

Na podlagi teh kumulativnih podatkov retigabin ni klinično pomembno vplival na najmanjšo plazemsko koncentracijo naslednjih antiepileptikov:

- karbamazepina, klobazama, klonazepama, gabapentina, lamotrigina, levetiracetama, okskarbazepina, fenobarbitona, fenitoina, pregabalina, topiramata, valproata, zonisamida.

Razen tega na podlagi kumulativnih podatkov naslednji antiepileptiki niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko retigabina:

- lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramat, valproat.

Ta analiza tudi ni pokazala klinično pomembnega učinka induktorjev (fenitoina, karbamazepina in fenobarbitala) na očistek retigabina.

Toda podatki v stanju dinamičnega ravnovesja pri majhnem številu bolnikov v manjših študijah II. faze so pokazali, da:

- lahko fenitoin zmanjša sistemsko izpostavljenost retigabinu za 35 %,
- lahko karbamazepin zmanjša sistemsko izpostavljenost retigabinu za 33 %.

Medsebojno delovanje z digoksinom

Podatki iz študije *in vitro* so pokazali, da N-acetilni presnovek retigabina (NAMR) od koncentracije odvisno zavre transport digoksina, posredovan s P-glikoproteinom.

Študija pri zdravih prostovoljcih je pokazala, da so terapevtski odmerki retigabina (600-1.200 mg/dan) povzročili majhno (8-18%) povečanje AUC digoksina po enem samem peroralnem odmerku digoksina. Ni bilo videti, da bi bilo povečanje odvisno od odmerka retigabina in zato ne velja za klinično pomembno. C_{max} digoksina se ni pomembno spremenila. Odmerka digoksina ni treba prilagoditi.

Medsebojno delovanje z anestetiki

Zdravilo Trobalt lahko podaljša trajanje anestezije z nekaterimi anestetiki (npr. z natrijevim tiopentalom, glejte poglavje 5.1).

Medsebojno delovanje z alkoholom

Sočasna uporaba etanola (1,0 g/kg) in retigabina (200 mg) je pri zdravih prostovoljcih povzročila povečanje zamegljenosti vida. Bolnike je priporočljivo seznaniti, kakšni so možni učinki na vid, če vzamejo zdravilo Trobalt skupaj z alkoholom.

Peroralni kontraceptivi

Retigabin v odmerkih do 750 mg/dan ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko estrogenske (etinilestradiol) ali progestagenske (noretindron) sestavine peroralnih kontracepcijskih tablet. Prav tako tudi nizkoodmerne kombinirane peroralne kontracepcijske tablete niso klinično pomembno vplivale na farmakokinetiko retigabina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tveganje, povezano z antiepileptiki na splošno

Ženske v rodni dobi potrebujejo nasvet specialista. Če ženska načrtuje nosečnost, je treba znova pretehtati potrebo po zdravljenju z antiepileptiki. Pri ženskah, ki se zdravijo zaradi epilepsije, se je treba izogniti nenadni prekinitvi antiepileptikov, kajti to namreč lahko povzroči izbruh napadov, ki imajo lahko resne posledice za žensko in nerojenega otroka.

Pri otrocih mater, zdravljenih z antiepileptiki, je tveganje za prirojene hibe 2- do 3-krat večje od pričakovane incidence med prebivalstvom na splošno, ki je približno 3 %. Najpogosteje opisane hibe so heiloshiza, malformacije srca in ožilja in defekti nevralne cevi. Zdravljenje z več antiepileptiki spremlja večje tveganje prirojenih hib kot monoterapijo, zato je treba uporabiti monoterapijo, kadar je le mogoče.

Tveganje, povezano z zdravilom Trobalt

Za uporabo retigabina pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pomankljive v smislu preučevanja toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja, kajti koncentracija v plazmi, dosežena v teh študijah, je bila manjša, kot je dosežena pri človeku v priporočenih odmerkih (glejte poglavje 5.3). V razvojni študiji podgan so pri mladičih samic, ki so med nosečnostjo prejemale retigabin, ugotovili zapoznel razvoj zdrznitve na slušni dražljaj (glejte poglavje 5.3). Klinični pomen tega izsledka ni znan.

Zdravilo Trobalt se med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ne priporoča.

Dojenje

Ni znano, ali se retigabin pri človeku izloča v materinem mleku. Študije na živalih so pokazale izločanje retigabina in/ali njegovih presnovkov v materinem mleku. Pri odločitvi za

nadaljevanje/prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje/prekinitev zdravljenja z zdravilom Trobalt je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom Trobalt za žensko.

Plodnost

V študijah na živalih niso ugotovili z retigabinom povezanih učinkov na plodnost. Toda koncentracija v plazmi, dosežena v teh študijah, je bila manjša, kot je dosežena pri človeku v priporočenih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

Vpliv retigabina na plodnost pri človeku ni ugotovljen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

V kliničnih študijah so bili, zlasti med titriranjem, opisani neželeni učinki, npr. omotica, zaspanost, diplopija in zamegljen vid (glejte poglavje 4.8). Bolnike je priporočljivo seznaniti s tveganji takšnih neželenih učinkov na začetku zdravljenja in po vsaki stopnji titriranja odmerka ter jim svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, dokler ne ugotovijo, kako zdravilo Trobalt vpliva nanje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Na podlagi kumulativnih podatkov o varnosti iz treh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij so bili neželeni učinki na splošno blagi do zmerni in so bili najpogostejše opisani v prvih 8 tednih zdravljenja. Očitno z odmerkom povezano razmerje so ugotovili za omotico, somnolentnost, stanje zmedenosti, afazijo, nenormalno koordinacijo, tremor, motnje ravnotežja, okvaro spomina, motnje hoje, zamegljen vid in zaprtost.

Neželeni učinki, ki so najpogostejše povzročili prenehanje zdravljenja, so bili omotica, somnolentnost, utrujenost in stanje zmedenosti.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Za razvrstitev neželenih učinkov je uporabljen naslednji dogovor:

Zelo pogosti:	≥ 1/10
Pogosti:	≥ 1/100 do < 1/10
Občasni:	≥ 1/1.000 do < 1/100
Redki:	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Zelo redki:	< 1/10.000.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Presnovne in prebavne motnje		povečanje telesne mase, večji apetit	
Psihiatrične motnje		stanje zmedenosti, psihotične motnje, halucinacije, dezorientiranost, anksioznost	
Bolezni živčevja	omotica, zaspanost ¹	amnezija ¹ , afazija, nenormalna	hipokinezija

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
		koordinacija ¹ , vrtočlavičica ¹ , parestezije, tremor ¹ , motnja ravnotežja ¹ , okvara spomina ¹ , disfazija, dizartrija, motena pozornost, motnje hoje ¹ , mioklonus	
Očesne bolezni	Po več letih zdravljenja so opazili pigmentne spremembe (spremembe barve) očesnih tkiv, vključno z mrežnico. Nekatera od teh poročil so bila povezana z okvaro vida.	diplopija, zamegljen vid, pridobljena viteliformna makulopatija	
Bolezni prebavil		navzea, zaprtost, dispepsija, suha usta	disfagija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje jetrnih funkcijskih testov	
Bolezni kože in podkožja	Opazili so modro-sivo obarvanje nohtov, ustnic in/ali kože, praviloma med uporabo višjih odmerkov in po več letih zdravljenja.		kožni izpuščaj, hiperhidroza
Bolezni sečil		dizurija, zastajanje curka urina, hematurija, kromaturija	zastoj urina, nefrolitaza
Splosne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	astenija, splošno slabo počutje, periferni edemi	

Opis izbranih neželenih učinkov

V kumulativnem naboru podatkov o varnosti so neželene učinke, povezane z mikcijo (vključno z retenco urina) zabeležili pri 5 % bolnikov, zdravljenih z retigabinom (glejte poglavje 4.4). Večina učinkov se je pojavila v prvih 8 mesecih zdravljenja in očitne povezanosti z odmerkom ni bilo opaziti.

V kumulativnem naboru podatkov je bilo pri bolnikih, zdravljenih z retigabinom, stanje zmedenosti zabeleženo pri 9 % bolnikov, halucinacija pri 2 % bolnikov in psihotične motnje pri 1 % bolnikov

(glejte poglavje 4.4). Večina neželenih učinkov se je pojavila v prvih 8 mesecih zdravljenja, očitna povezanost z odmerkom pa je bila le pri stanju zmedenosti.

Podatki o neželenih učinkih, zbrani pri preiskovanih kliničnih preskušanj, so pokazali 3,6-odstoten delež sprememb barve nohtov, ustnic, kože in/ali sluznic na bolnikov-let izpostavljenosti. Kumulativne incidence tega učinka so: 1 % po 1 letu, 1,8 % po 2 letih, 4,4 % po 3 letih, 10,2 % po 4 letih in 16,7 % po 5 letih izpostavljenosti.

Približno 30 do 40 % preiskovancev kliničnih preskušanj, ki so prejeli retigabin in so opravili pregled kože in/ali oftalmološki pregled, je imelo spremembe barve nohtov, ustnic, kože in/ali sluznic ali nemrežnične pigmentacije v očesu, približno 15 do 30 % preiskovancev kliničnih preskušanj, ki so prejeli retigabin in so opravili oftalmološki pregled, pa je imelo pigmentacije mrežnice. Dodatno so bili v kliničnih študijah in spontano poročani primeri pridobljene viteliformne makulopatije.

Podatki pri starejših bolnikih kažejo, da je verjetneje, da bodo starejši imeli določene neželeno učinke centralnega živčnega sistema, vključno s somnolenco, amnezijo, nenormalno koordinacijo, vrtoglavico, tremorjem, motnjami ravnotežja, okvaro spomina in motnjami hoje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem retigabina je malo.

Med kliničnimi študijami so bili opisani primeri prevelikega odmerjanja retigabina preko 2.500 mg/dan. Poleg neželenih učinkov, ugotovljenih pri terapevtskih odmerkih, so simptomi prevelikega odmerjanja retigabina vključevali agitiranost, agresivno vedenje in razdražljivost. Opisanih ni bilo nobenih posledic.

V študiji prostovoljcev so se dve osebi v treh urah po enem 900-mg odmerku retigabina pojavile motnje srčnega ritma (zastoj srca/asistolija oz. ventrikularna tahikardija). Motnje srčnega ritma so minile spontano in oba prostovoljca sta okrevala brez posledic.

Ukrepanje

V primeru prevelikega odmerjanja je bolniku priporočljivo zagotoviti podporno zdravljenje, kot je klinično indicirano, vključno z elektrokardiografskim (EKG) spremljanjem. Nadaljnje ukrepanje mora upoštevati priporočila nacionalnega centra za zastrupitve, če so ta na voljo.

Ugotovljeno je, da hemodializa za približno 50 % zniža koncentracijo retigabina in NAMR v plazmi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki. Oznaka ATC: N03AX21.

Mehanizem delovanja

Kalijevi kanali so eni od napetostno odvisnih ionskih kanalov v nevronskih celicah in pomembno določajo aktivnost nevronov. Študije *in vitro* kažejo, da retigabin deluje predvsem z odpiranjem nevronskih kalijevih kanalov (KCNQ2 [Kv7.2] in KCNQ3 [Kv7.3]). To stabilizira membranski potencial v mirovanju, uravnava podprazno električno vzdražnost v nevronih in tako prepreči začetek

epileptiformnih izbruhov akcijskega potenciala. Mutacije kanalov KCNQ so pri človeku osnova za več prirojenih motenj, vključno z epilepsijo (KCNQ2 in 3). Mehanizem delovanja retigabina na kalijeve kanale je dobro dokumentiran, medtem ko bo druge mehanizme, po katerih retigabin morda deluje antiepileptično, treba v celoti še pojasniti.

V različnih modelih napadov je retigabin zvišal prag sprožitve napadov, izzvanih z največjim elektrošokom, pentilentetrazolom, pikrotoksinom in N-metil-D-aspartatom (NMDA). Retigabin je pokazal tudi zaviralne lastnosti v več modelih raznetenja ("kindling"), npr. v polno raznetenem stanju in v nekaterih primerih med razvojem raznetenja. Poleg tega je retigabin učinkovito preprečil napade statusa epilepticusa pri glodalcih, ki so imeli s kobaltom povzročene epileptogene lezije, in je zavrl tonične ekstenzorske napade pri genetsko dovzetnih miših. Vendar pomen teh modelov za epilepsijo pri človeku ni znan.

Farmakodinamski učinki

Pri podganah je retigabin podaljšal čas spanja, povzročenega z natrijevim tiopentalom, s približno 4 na 53 minut in čas spanja, povzročenega s propofolom, s približno 8 na 12 minut. Na čas spanja, povzročenega s halotanom ali natrijevim metoheksitalatom, ni vplival. Retigabin lahko podaljša trajanje anestezije z nekaterimi anestetiki (npr. z natrijevim tiopentalom).

Klinična učinkovitost dodatnega zdravljenja z retigabinom pri napadih s parcialnim začetkom

Za oceno učinkovitosti retigabina kot dodatnega zdravljenja napadov s parcialnim začetkom (s sekundarno generalizacijo ali brez nje) so bile opravljene tri multicentrične, randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ki so skupaj zajele 1239 odraslih bolnikov. Vsi vključeni bolniki so imeli napade, ki niso bili ustrezno obvladani z 1 do 3 sočasnimi antiepileptiki, in več kot 75 % vseh bolnikov je jemalo ≥ 2 antiepileptika hkrati. V vseh študijah so imeli bolniki epilepsijo povprečno 22 let in mediano izhodiščno pogostnost napadov od 8 do 12 na 28 dni. Bolnike so randomizirali na placebo ali na 600, 900 ali 1.200 mg retigabina na dan (glejte preglednico 1). Med 8-tedenskim izhodiščnim obdobjem so se morali bolnikom pojaviti ≥ 4 napadi s parcialnim začetkom v 28 dneh. Bolniki niso smeli biti brez napadov ≥ 21 dni. Vzdrževalna faza je trajala 8 ali 12 tednov.

Primarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila:

- odstotna sprememba 28-dnevne celotne pogostnosti parcialnih napadov od izhodišča do dvojno slepe faze (kombinirani fazi titriranja in vzdrževanja) v vseh treh študijah,
- delež odzivnih bolnikov (opredeljen kot odstotek bolnikov s ≥ 50 % zmanjšanjem 28-dnevne celotne pogostnosti parcialnih napadov) od izhodišča do vzdrževalne faze (samo študiji 301 in 302).

Retigabin je bil v vseh treh kliničnih študijah učinkovit kot dodatno zdravilo za zdravljenje odraslih bolnikov z napadi s parcialnim začetkom (preglednica 1). Retigabin je bil statistično značilno superioren placebo v odmerku 600 mg/dan (ena študija), 900 mg/dan (dve študiji) in 1.200 mg/dan (dve študiji).

Študije niso bile oblikovane tako, da bi raziskale specifične kombinacije antiepileptičnih zdravil. Posledično učinkovitost in varnost retigabina, ko se jemlje istočasno z antiepileptičnimi zdravili, ki se uporabljajo manj pogosto kot nadomestno zdravljenje v kliničnih študijah, vključno z levetiracetamom, ni bila jasno dokazana.

Preglednica 1. Povzetek odstotnih sprememb v 28-dnevni celotni pogostnosti parcialnih napadov in deležev odzivnih bolnikov

Študija (n = populacija v dvojno slepi fazi, n = populacija v vzdrževalni fazi)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dan	900 mg/dan	1.200 mg/dan
Študija 205 (n = 396, n = 303)				
Celotna odstotna sprememba pogostnosti parcialnih napadov (mediana)	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Delež odzivnih (sekundarni opazovani dogodek)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Študija 301 (n = 305, n = 256)				
Celotna odstotna sprememba pogostnosti parcialnih napadov (mediana)	-18 %	~	~	14 %*
Delež odzivnih	23 %	~	~	56 %*
Študija 302 (n = 538, n = 471)				
Celotna odstotna sprememba pogostnosti parcialnih napadov (mediana)	-16 %	-28 %*	-29 %*	~
Delež odzivnih	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statistično značilno, $p \leq 0,05$

~ Odmerek ni raziskan

V odprtih podaljšanih treh s placebom kontroliranih študij se je učinkovitost ohranila v vsaj 12-mesečnem obdobju ocenjevanja (365 bolnikov).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Trobalt za pediatrične bolnike v starosti od 0 do manj kot 2 leti, ki imajo Lennox-Gastautov sindrom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila (EMA) je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Trobalt pri pediatričnih bolnikih v starosti od 2 do manj kot 18 let, ki imajo Lennox-Gastautov sindrom, in pri pediatričnih bolnikih v starosti od 0 do manj kot 18 let, ki imajo napade s parcialnim začetkom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Retigabin se po enem in večkratnih peroralnih odmerkih hitro absorbira in mediana t_{max} je na splošno med 0,5 in 2 uri. Absolutna peroralna biološka uporabnost retigabina glede na intravenski odmerek je približno 60 %.

Uporaba retigabina z zelo mastnim obrokom je sicer povzročila, da se celotni delež absorpcije retigabina ni spremenil, vendar hrana zmanjša interindividualno variabilnost C_{max} (23 %) v primerjavi z jemanjem na prazen želodec (41 %) in poveča C_{max} (38 %). Ni pričakovati, da bi bil vpliv hrane na C_{max} pod normalnimi kliničnimi pogoji klinično pomemben. Zato se lahko zdravilo Trobalt jemlje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

V razponu koncentracij od 0,1 do 2 µg/ml je retigabin približno 80 % vezan na beljakovine v plazmi. Po intravenski uporabi je volumen porazdelitve retigabina v stanju dinamičnega ravnovesja od 2 do 3 l/kg.

Biotransformacija

Presnova retigabina je pri človeku izdatna. Znatno delež odmerka retigabina se spremeni v neaktivne N-glukuronide. Retigabin se presnovi tudi v N-acetilni presnovek (NAMR), ki se nato prav tako glukuronira. NAMR deluje antiepileptično, vendar je v modelih napadov pri živalih manj močan kot retigabin.

Dokazov o jetrni oksidativni presnovi retigabina ali NAMR z encimi citokroma P450 ni. Zato ni verjetno, da bi sočasna uporaba z zaviralci ali induktorji encimov citokroma P450 vplivala na farmakokinetiko retigabina ali NAMR.

Študije *in vitro* z uporabo človeških jetrnih mikrosomov so pokazale, da ima retigabin majhen potencial ali sploh nima potenciala za zavrtje glavnih izoenzimov citokroma P450 (vključno s CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A4/5). Poleg tega retigabin in NAMR nista inducirala CYP1A2 ali CYP3A4/5 v človeških primarnih hepatocitih. Zato ni verjetno, da bi retigabin vplival na farmakokinetiko substratov glavnih izoenzimov citokroma P450 z mehanizmom zavrtja ali indukcije.

Odstranjevanje

Odstranjevanje retigabina poteka s kombinacijo presnove v jetrih in izločanja skozi ledvice. V celoti se v urinu pojavi približno 84 % odmerka, vključno z N-acetilnim presnovkom (18 %), N-glukuronidi matične učinkovine in N-acetilnega presnovka (24 %) ali matične učinkovine (36 %). Samo 14 % retigabina se izloči v blatu. Plazemski razpolovni čas retigabina je približno 6 do 10 ur. Celotni očistek retigabina iz plazme po intravenski uporabi je po navadi od 0,4 do 0,6 l/uro/kg.

Linearnost

Farmakokinetika retigabina je v bistvu linearna v območju enkratnega odmerka od 25 do 600 mg pri zdravih prostovoljcih ter do 1.200 mg na dan pri bolnikih z epilepsijo. Večkratna uporaba ne povzroči nepričakovanega kopičenja.

Posebne populacije bolnikov

Okvara ledvic

V študiji enega odmerka se je AUC retigabina v primerjavi z zdravimi prostovoljci pri prostovoljcih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 50 do 80 ml/min) povečala za približno 30 % in pri prostovoljcih z zmerno do hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) za približno 100 %. Prilagoditev odmerka zdravila Trobalt se priporoča pri bolnikih z zmerno do resno okvaro ledvic, vendar pri bolnikih z blago okvaro ledvic prilagoditev odmerka zdravila Trobalt ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

V študiji enkratnega odmerka pri zdravih prostovoljcih in preiskovancih s končno odpovedjo ledvic je bila AUC retigabina približno 100 % večja pri preiskovancih s končno odpovedjo ledvic kot pri zdravih prostovoljcih.

V drugi študiji enkratnih odmerkov pri preiskovancih s končno odpovedjo ledvic na kronični hemodializi (n = 8) je začetek dialize približno 4 ure po enkratnem odmerku retigabina (100 mg) povzročil mediano znižanje koncentracije retigabina v plazmi od začetka do konca dialize za 52 %. Odstotek znižanja koncentracije v plazmi med dializo je segal od 34 % do 60 % razen pri enem preiskovancu, pri katerem je bilo znižanje 17 %.

Okvara jeter

V študiji enega odmerka pri prostovoljcih z blago okvaro jeter (5 do 6 po Child-Pughu) ni bilo pomembnih učinkov na AUC retigabina. V primerjavi z zdravimi prostovoljci je bila AUC retigabina pri prostovoljcih z zmerno okvaro jeter (7 do 9 po Child-Pughu) približno 50 % večja in pri prostovoljcih s hudo okvaro jeter (> 9 po Child-Pughu) približno 100 % večja. Bolnikom z zmerno do hudo okvaro jeter je priporočljivo prilagoditi odmerek zdravila Trobalt (glejte poglavje 4.2).

Telesna masa

V populacijski farmakokinetični analizi se je očistek retigabina povečeval s povečevanjem telesne površine. Vendar to povečanje ne velja za klinično pomembno; ker titriranje retigabina poteka glede na odziv in prenašanje posameznega bolnika, prilagajanje odmerka glede na telesno maso ni potrebno.

Starejši (stari 65 let in več)

V študiji enega odmerka je bilo odstranjevanje retigabina počasnejše pri zdravih starejših prostovoljcih (starih od 66 do 82 let) kot pri zdravih mlajših odraslih prostovoljcih; posledica sta bili večja AUC (približno 40 do 50 %) in daljši terminalni razpolovni čas (30 %) (glejte poglavje 4.2).

Spol

Rezultati študije enega odmerka so pokazali, da je C_{max} retigabina pri mladih odraslih prostovoljcih približno 65 % večja pri ženskah kot pri moških ter pri starejših prostovoljcih (starih od 66 do 82 let) približno 75 % večja pri ženskah kot pri moških. Po normalizaciji C_{max} za telesno maso so bile vrednosti pri mladih ženskah približno 30 % večje kot pri moških in pri starejših ženskah 40 % večje kot pri moških. Vendar se za telesno maso normalizirani očistek med spoloma ni očitno razlikoval; ker titriranje retigabina poteka glede na odziv in prenašanje posameznega bolnika, prilagajanje odmerka glede na spol ni potrebno.

Rasa

Post hoc analiza več študij zdravih prostovoljcev je pokazala pri zdravih prostovoljcih črnske rase 20 % manjši očistek retigabina kot pri zdravih prostovoljcih bele rase. Vendar ta učinek ne velja za klinično pomemben, zato prilagoditev odmerka zdravila Trobalt ni potrebna.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika retigabina pri otrocih mlajših od 12 let ni raziskana.

Pri petih preiskovancih starih med 12 in manj kot 18 let, ki imajo konvulzije s parcialnim začetkom, so z odprto, farmakokinetično, varnostno in tolerančno študijo večkratnega odmejanja ugotovili, da je farmakokinetika retigabina pri mladostnikih skladna s farmakokinetiko pri odraslih. Učinkovitost in varnost pri mladostnikih še nista bili ugotovljeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Največje odmerke v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so omejili čezmerni farmakološki učinki retigabina (vključno z ataksijo, hipokinezijo in tremorjem). Pri ravni brez opaznega učinka (NOEL) je bila izpostavljenost živali v teh študijah na splošno manjša, kot je dosežena z uporabo priporočenih kliničnih odmerkov pri človeku.

Pri psih so ugotovili razširitev žolčnika, ni pa bilo znakovolestaze ali drugih znakov motenega delovanja žolčnika; tudi iztisni volumen žolča ni bil spremenjen. Razširitev žolčnika pri psih je povzročila fokalno kompresijo jeter. Klinično niso opazili znakov motenega delovanja žolčnika.

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Reprodukтивna toksičnost

Retigabin ne vpliva na plodnost ali splošno sposobnost razmnoževanja.

Pri podganah retigabin in/ali njegovi presnovki prehajajo skozi placento in dosežejo pri samicah in plodovih podobne tkivne koncentracije.

Po uporabi retigabina pri brejih živalih med obdobjem organogeneze niso ugotovili znakov teratogenosti. V študiji peri- in postnatalnega razvoja pri podganah je bil retigabin po uporabi med brejestjo povezan z večjo perinatalno umrljivostjo. Poleg tega je bil razvoj zdrznitve na slušni dražljaj zapoznel. Ti izsledki so bili opazni pri izpostavljenosti, ki je manjša, kot je dosežena s klinično priporočenimi odmerki; spremljali so jih toksični učinki pri materi (vključno z ataksijo, hipokinezijo, tremorjem in manjšim pridobivanjem telesne mase). Maternalni toksični učinki so ovirali večje odmerjanje pri samicah in s tem sklepanje o varnostnih mejah, kar zadeva zdravljenje pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza

Filmska obloga

200-mg tablete:
polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)
sojin lecitin
ksantanski gumi

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

200-mg tablete:
Motni pretisni omoti iz PVC-PVDC-aluminijske folije. Pakiranje s 84 filmsko obloženimi tabletami; skupno pakiranje, ki vsebuje 168 (2 x 84) filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 28.3.2011
Datum zadnjega podaljšanja: 14.01.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Trobalt 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg retigabina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Zelene, podolgovate filmsko obložene tablete velikosti 7.1 mm x 16 mm z oznako "RTG-300" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Trobalt je indicirano za dodatno zdravljenje proti zdravilom odpornih konvulzij s parcialnim začetkom (s sekundarno generalizacijo ali brez nje) pri bolnikih z epilepsijo, starih 18 let ali več, v primerih, ko se druge primerne kombinacije z drugimi zdravili izkažejo za nezadostne ali jih bolnik ne prenaša.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Trobalt je treba titrirati glede na odziv posameznega bolnika, da bi optimizirali ravnovesje med učinkovitostjo in prenašanjem.

Največji celotni začetni dnevni odmerek je 300 mg (100 mg trikrat na dan). Potem je treba celotni dnevni odmerek povečevati po največ 150 mg na teden, upoštevaje bolnikov odziv in prenašanje. Pričakovani učinkoviti vzdrževalni odmerek je med 600 mg/dan in 1.200 mg/dan.

Največji celotni vzdrževalni odmerek je 1.200 mg/dan. Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 1.200 mg/dan, nista ugotovljeni.

Če bolnik izpusti enega ali več odmerkov, je priporočljivo, da vzame en odmerek, takoj ko se spomni.

Po zaužitju izpuščenega odmerka morajo preteči vsaj 3 ure, preden vzame naslednji odmerek; nato mora zdravilo jemati naprej po običajni shemi.

V primeru prenehanja zdravljenja z zdravilom Trobalt je treba odmerek zmanjševati postopoma v obdobju vsaj 3 tednov (glejte poglavje 4.4).

Starejši (stari 65 let in več)

Podatkov o učinkovitosti in varnosti retigabina pri bolnikih, starih 65 let in več, je malo. Pri starejših bolnikih je priporočljivo zmanjšati začetni in vzdrževalni odmerek zdravila Trobalt. Celotni začetni dnevni odmerek je 150 mg/dan in med obdobjem titriranja, je treba celotni dnevni odmerek povečevati

po največ 150 mg na teden, upoštevaje bolnikov odziv in prenašanje. Odmerki nad 900 mg/dan niso priporočljivi (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Retigabin in njegovi presnovki se v glavnem izločijo skozi ledvice.

Bolnikom z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 50 do 80 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Bolnikom z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min; glejte poglavje 5.2) je priporočljivo začetni in vzdrževalni odmerek zdravila Trobalt zmanjšati za 50 %. Celotni začetni dnevni odmerek je 150 mg; med obdobjem titriranja je priporočljivo celotni dnevni odmerek povečevati po 50 mg na teden do največjega celotnega odmerka 600 mg/dan.

Bolniki z ledvično okvaro v končnem stadiju, ki so na hemodializi, naj vzamejo na dan dialize dnevni odmerek kot ponavadi. Priporoča se, da bolnik takoj po hemodializi vzame še en odmerek. V primeru izbruha napadov proti koncu dialize pride v poštev uporaba dodatnega odmerka na začetku vseh nadaljnjih dializ.

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter (5 do 6 po Child-Pughu; glejte poglavje 5.2) odmerka ni treba zmanjšati.

Bolnikom z zmerno ali hudo okvaro jeter (≥ 7 po Child-Pughu; glejte poglavje 5.2) je priporočljivo začetni in vzdrževalni odmerek zdravila Trobalt zmanjšati za 50 %. Celotni začetni dnevni odmerek je 150 mg; med obdobjem titriranja je priporočljivo celotni dnevni odmerek povečevati po 50 mg na teden do največjega celotnega odmerka 600 mg/dan.

Pediatrska populacija

Varnost in učinkovitost retigabina pri otrocih, mlajših od 18. let, še nista ugotovljeni (glejte poglavje 5.2). Farmakokinetični podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče podati.

Način uporabe

Zdravilo Trobalt je za peroralno uporabo. Tablete je treba vzeti v treh deljenih odmerkih vsak dan. Bolnik mora tablete zaužiti cele in jih ne sme griziti, drobiti ali lomiti.

Zdravilo Trobalt se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Očesne bolezni

V dolgotrajnih kliničnih študijah retigabina so bile opisane pigmentne spremembe (spremembe barve) očesnih tkiv, vključno z mrežnico, včasih - a ne vedno - skupaj s pigmentnimi spremembami na koži, ustnicah ali nohtih (glejte spodnji odstavek in poglavje 4.8). Pri nekaterih posameznikih so poročali o reverzibilnosti pigmentacije mrežnice po prenehanju uporabe retigabina. Dolgoročna prognoza teh izsledkov trenutno ni znana, a nekateri opisani primeri so bili povezani z okvaro vida.

Dodatno so poročali o posebni obliki nepravilnosti makule z značilnostmi viteliformne makulopatije (glejte poglavje 4.8). V večini primerov je bila diagnosticirana z optično koherentno tomografijo (OCT). Hitrost napredovanja viteliformne makulopatije in njenega vpliva na funkcijo mrežnice in

makule ter vida ni jasna. Poročali so o motnjah vida (zoženje vidnega polja, izguba centralne občutljivosti in zmanjšana ostrina vida).

Pri vseh bolnikih je treba izhodiščno in vsaj vsakih 6 mesecev opraviti izčrpen oftalmološki pregled, ki mora vključevati pregled ostrine vida, pregled s špransko svetilko, slikanje očesnega ozadja ob dilataciji in optično koherentno tomografijo (OCT) makule. V primeru ugotovljenih sprememb pigmentacije mrežnice, viteliformne makulopatije ali sprememb vida se sme zdravljenje z zdravilom Trobalt nadaljevati le po skrbni ponovni oceni možnega tveganja v primerjavi s koristmi zdravljenja. V primeru nadaljevanja zdravljenja je treba bolnika natančneje spremljati.

Bolezni kože

V dolgotrajnih kliničnih študijah retigabina so bile opisane pigmentne spremembe (spremembe barve) kože, ustnic in nohtov, včasih - a ne vedno - skupaj s pigmentnimi spremembami očesnih tkiv (glejte zgornji odstavek in poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki se jim razvijejo takšne spremembe, se sme zdravljenje z zdravilom Trobalt nadaljevati le po skrbni ponovni oceni možnega tveganja v primerjavi s koristmi zdravljenja.

Zastoj urina

V kontroliranih kliničnih študijah retigabina so bile opisane retenca urina, dizurija in zastajanje curka urina, na splošno v prvih 8 tednih zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Zdravilo Trobalt je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo tveganje za pojav retence urina; bolnike je priporočljivo sezniniti o tveganju za pojav takih neželenih učinkov.

Interval QT

V študiji srčnega prevajanja je retigabin pri zdravih prostovoljcih ob titriranju do 1.200 mg/dan povzročil podaljšanje intervala QT. Vpliv na podaljšanje QT se je pojavil v 3 urah po uporabi 1.200 mg/dan. V treh urah po uporabi so opazili povprečno podaljšanje individualnega korigiranega intervala QT (QTcI) do 6,7 ms (zgornja meja enostranskega 95% IZ: 12,6 ms). Previdnost je potrebna, če je zdravilo Trobalt predpisano z zdravili, ki podaljšajo interval QT, in pri bolnikih z znanim podaljšanim QT intervalom, kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo prekatov, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo in pri bolnikih, ki začnejo zdravljenje in so stari 65 let ali več.

Takšnim bolnikom je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Trobalt priporočljivo posneti elektrokardiogram (EKG); tistim, ki imajo korigirani interval QT izhodiščno > 440 ms, je treba EKG posneti, ko dosežejo vzdrževalni odmerek.

Psihiatrične motnje

V kontroliranih kliničnih študijah z retigabinom so bili opisani stanje zmedenosti, psihotične motnje in halucinacije (glejte poglavje 4.8). Ti učinki so se na splošno pojavili v prvih 8 tednih zdravljenja in so pri prizadetih bolnikih pogosto povzročili prenehanje zdravljenja. Bolnike je priporočljivo sezniniti s tveganjem teh možnih učinkov.

Tveganje samomora

Pri bolnikih, ki so zaradi različnih indikacij dobivali antiepileptična zdravila, so opisane samomorilne misli in samomorilno vedenje. Metaanaliza randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanj antiepileptikov je tudi pokazala majhno povečanje tveganja samomorilnega razmišljanja in vedenja. Mehanizem tega tveganja ni znan in razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti večjega tveganja z retigabinom.

Zato je treba bolnike nadzirati glede samomorilnih misli in samomorilnega vedenja ter pretehtati ustrezno zdravljenje. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba naročiti, da morajo poiskati zdravniško pomoč, če bi se pojavile samomorilne misli ali samomorilno vedenje.

Starejši (stari 65 let in več)

Starejši bolniki imajo lahko večje tveganje za pojave v centralnem živčnem sistemu, retence urina in atrijske fibrilacije. Zdravilo Trobalt je treba v tej populaciji uporabljati previdno in priporočljiva sta manjši začetni in vzdrževalni odmerki (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Odtegnitveni napadi

Zdravilo Trobalt je treba opustiti postopoma, da bi čim bolj zmanjšali možnost pojava odtegnitvenih napadov ("rebound"). Odmerek zdravila Trobalt je priporočljivo zmanjševati v obdobju vsaj 3 tednov, razen če je zaradi varnostnih razlogov potrebna nenadna prekinitev (glejte poglavje 4.2).

Laboratorijske preiskave

Ugotovljeno je, da retigabin moti klinične laboratorijske teste bilirubina v serumu in urinu; posledice so lahko lažno zvišane vrednosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Drugi antiepileptiki

Podatki *in vitro* so pokazali majhno možnost medsebojnega delovanja z drugimi antiepileptiki (glejte poglavje 5.2). Možnost medsebojnega delovanja je bila zato ocenjena na podlagi kumulativne analize kliničnih študij; ti rezultati sicer ne veljajo za tako trdne kot rezultati samostojne klinične študije medsebojnega delovanja, vendar podpirajo podatke, dobljene *in vitro*.

Na podlagi teh kumulativnih podatkov retigabin ni klinično pomembno vplival na najmanjšo plazemsko koncentracijo naslednjih antiepileptikov:

- karbamazepina, klobazama, klonazepama, gabapentina, lamotrigina, levetiracetama, okskarbazepina, fenobarbitona, fenitoina, pregabalina, topiramata, valproata, zonisamida.

Razen tega na podlagi kumulativnih podatkov naslednji antiepileptiki niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko retigabina:

- lamotigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramat, valproat.

Ta analiza tudi ni pokazala klinično pomembnega učinka induktorjev (fenitoina, karbamazepina in fenobarbitala) na očistek retigabina.

Toda podatki v stanju dinamičnega ravnovesja pri majhnem številu bolnikov v manjših študijah II. faze so pokazali, da:

- lahko fenitoin zmanjša sistemsko izpostavljenost retigabinu za 35 %,
- lahko karbamazepin zmanjša sistemsko izpostavljenost retigabinu za 33 %.

Medsebojno delovanje z digoksinom

Podatki iz študije *in vitro* so pokazali, da N-acetilni presnovek retigabina (NAMR) od koncentracije odvisno zavre transport digoksina, posredovan s P-glikoproteinom.

Študija pri zdravih prostovoljcih je pokazala, da so terapevtski odmerki retigabina (600-1.200 mg/dan) povzročili majhno (8-18%) povečanje AUC digoksina po enem samem peroralnem odmerku digoksina. Ni bilo videti, da bi bilo povečanje odvisno od odmerka retigabina in zato ne velja za klinično pomembno. C_{max} digoksina se ni pomembno spremenila. Odmerka digoksina ni treba prilagoditi.

Medsebojno delovanje z anestetiki

Zdravilo Trobalt lahko podaljša trajanje anestezije z nekaterimi anestetiki (npr. z natrijevim tiopentalom, glejte poglavje 5.1).

Medsebojno delovanje z alkoholom

Sočasna uporaba etanola (1,0 g/kg) in retigabina (200 mg) je pri zdravih prostovoljcih povzročila povečanje zamegljenosti vida. Bolnike je priporočljivo seznaniti, kakšni so možni učinki na vid, če vzamejo zdravilo Trobalt skupaj z alkoholom.

Peroralni kontraceptivi

Retigabin v odmerkih do 750 mg/dan ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko estrogenske (etinilestradiol) ali progestagenske (noretindron) sestavine peroralnih kontracepcijskih tablet. Prav tako tudi nizkoodmerne kombinirane peroralne kontracepcijske tablete niso klinično pomembno vplivale na farmakokinetiko retigabina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tveganje, povezano z antiepileptiki na splošno

Ženske v rodni dobi potrebujejo nasvet specialista. Če ženska načrtuje nosečnost, je treba znova pretehtati potrebo po zdravljenju z antiepileptiki. Pri ženskah, ki se zdravijo zaradi epilepsije, se je treba izogniti nenadni prekinitvi antiepileptikov, kajti to namreč lahko povzroči izbruh napadov, ki imajo lahko resne posledice za žensko in nerojenega otroka.

Pri otrocih mater, zdravljenih z antiepileptiki, je tveganje za prirojene hibe 2- do 3-krat večje od pričakovane incidence med prebivalstvom na splošno, ki je približno 3 %. Najpogosteje opisane hibe so heiloshiza, malformacije srca in ožilja in defekti nevralne cevi. Zdravljenje z več antiepileptiki spremlja večje tveganje prirojenih hib kot monoterapijo, zato je treba uporabiti monoterapijo, kadar je le mogoče.

Tveganje, povezano z zdravilom Trobalt

Za uporabo retigabina pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pomankljive v smislu preučevanja toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja, kajti koncentracija v plazmi, dosežena v teh študijah, je bila manjša, kot je dosežena pri človeku v priporočenih odmerkih (glejte poglavje 5.3). V razvojni študiji podgan so pri mladičih samic, ki so med nosečnostjo prejemale retigabin, ugotovili zapoznel razvoj zdrznitve na slušni dražljaj (glejte poglavje 5.3). Klinični pomen tega izsledka ni znan.

Zdravilo Trobalt se med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ne priporoča.

Dojenje

Ni znano, ali se retigabin pri človeku izloča v materinem mleku. Študije na živalih so pokazale izločanje retigabina in/ali njegovih presnovkov v materinem mleku. Pri odločitvi za

nadaljevanje/prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje/prekinitev zdravljenja z zdravilom Trobalt je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom Trobalt za žensko.

Plodnost

V študijah na živalih niso ugotovili z retigabinom povezanih učinkov na plodnost. Toda koncentracija v plazmi, dosežena v teh študijah, je bila manjša, kot je dosežena pri človeku v priporočenih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

Vpliv retigabina na plodnost pri človeku ni ugotovljen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

V kliničnih študijah so bili, zlasti med titriranjem, opisani neželeni učinki, npr. omotica, zaspanost, diplopija in zamegljen vid (glejte poglavje 4.8). Bolnike je priporočljivo seznaniti s tveganimi takšnih neželenih učinkov na začetku zdravljenja in po vsaki stopnji titriranja odmerka ter jim svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, dokler ne ugotovijo, kako zdravilo Trobalt vpliva nanje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Na podlagi kumulativnih podatkov o varnosti iz treh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij so bili neželeni učinki na splošno blagi do zmerni in so bili najpogostejše opisani v prvih 8 tednih zdravljenja. Očitno z odmerkom povezano razmerje so ugotovili za omotico, somnolentnost, stanje zmedenosti, afazijo, nenormalno koordinacijo, tremor, motnje ravnotežja, okvaro spomina, motnje hoje, zamegljen vid in zaprtost.

Neželeni učinki, ki so najpogostejše povzročili prenehanje zdravljenja, so bili omotica, somnolentnost, utrujenost in stanje zmedenosti.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Za razvrstitev neželenih učinkov je uporabljen naslednji dogovor:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$
Pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$
Občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
Redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
Zelo redki: $< 1/10.000$.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Presnovne in prehranske motnje		povečanje telesne mase, večji apetit	
Psihiatrične motnje		stanje zmedenosti, psihotične motnje, halucinacije, dezorientiranost, anksioznost	
Bolezni živčevja	omotica, zaspanost ¹	amnezija ¹ , afazija,	hipokinezija

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
		nenormalna koordinacija ¹ , vrtočlavičica ¹ , parestezije, tremor ¹ , motnja ravnotežja ¹ , okvara spomina ¹ , disfazija, dizartrija, motena pozornost, motnje hoje ¹ , mioklonus	
Očesne bolezni	Po več letih zdravljenja so opazili pigmentne spremembe (spremembe barve) očesnih tkiv, vključno z mrežnico. Nekatera od teh poročil so bila povezana z okvaro vida.	diplopija, zamegljen vid, pridobljena viteliformna makulopatija	
Bolezni prebavil		navzea, zaprta, dispepsija, suha usta	disfagija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje jetrnih funkcijskih testov	
Bolezni kože in podkožja	Opazili so modro-sivo obarvanje nohtov, ustnic in/ali kože, praviloma med uporabo višjih odmerkov in po več letih zdravljenja.		kožni izpuščaj, hiperhidroza
Bolezni seči		dizurija, zastajanje curka urina, hematurija, kromaturija	zastoj urina, nefrolitiza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	astenija, splošno slabo počutje, periferni edemi	

Opis izbranih neželenih učinkov

V kumulativnem naboru podatkov o varnosti so neželene učinke, povezane z mikcijo (vključno z retenco urina) zabeležili pri 5 % bolnikov, zdravljenih z retigabinom (glejte poglavje 4.4). Večina učinkov se je pojavila v prvih 8 mesecih zdravljenja in očitne povezanosti z odmerkom ni bilo opaziti.

V kumulativnem naboru podatkov je bilo pri bolnikih, zdravljenih z retigabinom, stanje zmedenosti zabeleženo pri 9 % bolnikov, halucinacija pri 2 % bolnikov in psihotične motnje pri 1 % bolnikov (glejte poglavje 4.4). Večina neželenih učinkov se je pojavila v prvih 8 mesecih zdravljenja, očitna povezanost z odmerkom pa je bila le pri stanju zmedenosti.

Podatki o neželenih učinkih, zbrani pri preiskovancih kliničnih preskušanj, so pokazali 3,6-odstoten delež sprememb barve nohtov, ustnic, kože in/ali sluznic na bolnikov-let izpostavljenosti.

Kumulativne incidence tega učinka so: 1 % po 1 letu, 1,8 % po 2 letih, 4,4 % po 3 letih, 10,2 % po 4 letih in 16,7 % po 5 letih izpostavljenosti.

Približno 30 do 40 % preiskovancev kliničnih preskušanj, ki so prejeli retigabin in so opravili pregled kože in/ali oftalmološki pregled, je imelo spremembe barve nohtov, ustnic, kože in/ali sluznic ali mrežnične pigmentacije v očesu, približno 15 do 30 % preiskovancev kliničnih preskušanj, ki so prejeli retigabin in so opravili oftalmološki pregled, pa je imelo pigmentacije mrežnice. Dodatno so bili v kliničnih študijah in spontano poročani primeri pridobljene viteliformne makulopatije.

Podatki pri starejših bolnikih kažejo, da je verjetneje, da bodo starejši imeli določene neželene učinke centralnega živčnega sistema, vključno s somnolenco, amnezijo, nenormalno koordinacijo, vrtoглаvico, tremorjem, motnjami ravnotežja, okvaro spomina in motnjami hoje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem retigabina je malo.

Med kliničnimi študijami so bili opisani primeri prevelikega odmerjanja retigabina preko 2.500 mg/dan. Poleg neželenih učinkov, ugotovljenih pri terapevtskih odmerkih, so simptomi prevelikega odmerjanja retigabina vključevali agitiranost, agresivno vedenje in razdražljivost. Opisanih ni bilo nobenih posledic.

V študiji prostovoljcev so se dvema osebama v treh urah po enem 900-mg odmerku retigabina pojavile motnje srčnega ritma (zastoj srca/asistolija oz. ventrikularna tahikardija). Motnje srčnega ritma so minile spontano in oba prostovoljca sta okrevala brez posledic.

Ukrepanje

V primeru prevelikega odmerjanja je bolniku priporočljivo zagotoviti podporno zdravljenje, kot je klinično indikirano, vključno z elektrokardiografskim (EKG) spremljanjem. Nadaljnje ukrepanje mora upoštevati priporočila nacionalnega centra za zastrupitve, če so ta na voljo.

Ugotovljeno je, da hemodializa za približno 50 % zniža koncentracijo retigabina in NAMR v plazmi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki. Oznaka ATC: N03AX21.

Mehanizem delovanja

Kalijevi kanali so eni od napetostno odvisnih ionskih kanalov v nevronskih celicah in pomembno določajo aktivnost nevronov. Študije *in vitro* kažejo, da retigabin deluje predvsem z odpiranjem

nevronskih kalijevih kanalov (KCNQ2 [Kv7.2] in KCNQ3 [Kv7.3]). To stabilizira membranski potencial v mirovanju, uravnava podpražno električno vzdražnost v nevronih in tako prepreči začetek epileptiformnih izbruhov akcijskega potenciala. Mutacije kanalov KCNQ so pri človeku osnova za več prirojenih motenj, vključno z epilepsijo (KCNQ2 in 3). Mehanizem delovanja retigabina na kalijeve kanale je dobro dokumentiran, medtem ko bo druge mehanizme, po katerih retigabin morda deluje antiepileptično, treba v celoti še pojasniti.

V različnih modelih napadov je retigabin zvišal prag sprožitve napadov, izzvanih z največjim elektrošokom, pentilentetrazolom, pikrotoksinom in N-metil-D-aspartatom (NMDA). Retigabin je pokazal tudi zaviralne lastnosti v več modelih raznetenja ("kindling"), npr. v polno raznetenem stanju in v nekaterih primerih med razvojem raznetenja. Poleg tega je retigabin učinkovito preprečil napade statusa epilepticusa pri glodalcih, ki so imeli s kobaltom povzročene epileptogene lezije, in je zaviral tonične ekstenzorske napade pri genetsko dovzetnih miših. Vendar pomen teh modelov za epilepsijo pri človeku ni znan.

Farmakodinamski učinki

Pri podganah je retigabin podaljšal čas spanja, povzročenega z natrijevim tiopentalom, s približno 4 na 53 minut in čas spanja, povzročenega s propofolom, s približno 8 na 12 minut. Na čas spanja, povzročenega s halotanom ali natrijevim metoheksitalatom, ni vplival. Retigabin lahko podaljša trajanje anestezije z nekaterimi anestetiki (npr. z natrijevim tiopentalom).

Klinična učinkovitost dodatnega zdravljenja z retigabinom pri napadih s parcialnim začetkom

Za oceno učinkovitosti retigabina kot dodatnega zdravljenja napadov s parcialnim začetkom (s sekundarno generalizacijo ali brez nje) so bile opravljene tri multicentrične, randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ki so skupaj zajele 1239 odraslih bolnikov. Vsi vključeni bolniki so imeli napade, ki niso bili ustrezno obvladani z 1 do 3 sočasnimi antiepileptiki, in več kot 75 % vseh bolnikov je jemalo ≥ 2 antiepileptika hkrati. V vseh študijah so imeli bolniki epilepsijo povprečno 22 let in mediano izhodiščno pogostnost napadov od 8 do 12 na 28 dni. Bolnike so randomizirali na placebo ali na 600, 900 ali 1.200 mg retigabina na dan (glejte preglednico 1). Med 8-tedenskim izhodiščnim obdobjem so se morali bolnikom pojaviti ≥ 4 napadi s parcialnim začetkom v 28 dneh. Bolniki niso smeli biti brez napadov ≥ 21 dni. Vzdrževalna faza je trajala 8 ali 12 tednov.

Primarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila:

- odstotna sprememba 28-dnevne celotne pogostnosti parcialnih napadov od izhodišča do dvojno slepe faze (kombinirani fazi utrjevanja in vzdrževanja) v vseh treh študijah,
- delež odzivnih bolnikov (opredeljen kot odstotek bolnikov s ≥ 50 % zmanjšanjem 28-dnevne celotne pogostnosti parcialnih napadov) od izhodišča do vzdrževalne faze (samo študiji 301 in 302).

Retigabin je bil v vseh treh kliničnih študijah učinkovit kot dodatno zdravilo za zdravljenje odraslih bolnikov z napadi s parcialnim začetkom (preglednica 1). Retigabin je bil statistično značilno superioren placebu v odmerku 600 mg/dan (ena študija), 900 mg/dan (dve študiji) in 1.200 mg/dan (dve študiji).

Študije niso bile oblikovane tako, da bi raziskale specifične kombinacije aniepileptičnih zdravil. Poleg učinkovitosti in varnosti retigabina, ko se jemlje istočasno z antiepileptičnimi zdravili, ki se uporabljajo manj pogosto kot nadomestno zdravljenje v kliničnih študijah, vključno z levetiracetamom, ni bila jasno dokazana.

Preglednica 1. Povzetek odstotnih sprememb v 28-dnevni celotni pogostnosti parcialnih napadov in deležev odzivnih bolnikov

Študija (n = populacija v dvojno slepi fazi, n = populacija v vzdrževalni fazi)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dan	900 mg/dan	1.200 mg/dan
Študija 205 (n = 396, n = 303)				
Celotna odstotna sprememba pogostnosti parcialnih napadov (mediana)	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Delež odzivnih (sekundarni opazovani dogodek)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Študija 301 (n = 305, n = 256)				
Celotna odstotna sprememba pogostnosti parcialnih napadov (mediana)	-18 %	~	~	14 %*
Delež odzivnih	23 %	~	~	56 %*
Študija 302 (n = 538, n = 471)				
Celotna odstotna sprememba pogostnosti parcialnih napadov (mediana)	-16 %	-28 %*	-29 %*	~
Delež odzivnih	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statistično značilno, $p \leq 0,05$

~ Odmerek ni raziskan

V odprtih podaljšanih treh s placebom kontroliranih študij se je učinkovitost ohranila v vsaj 12-mesečnem obdobju ocenjevanja (365 bolnikov).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Trobalt za pediatrične bolnike v starosti od 0 do manj kot 2 leti, ki imajo Lennox-Gastautov sindrom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila (EMA) je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Trobalt pri pediatričnih bolnikih v starosti od 2 do manj kot 18 let, ki imajo Lennox-Gastautov sindrom, in pri pediatričnih bolnikih v starosti od 0 do manj kot 18 let, ki imajo napade s parcialnim začetkom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Retigabin se po enem in večkratnih peroralnih odmerkih hitro absorbira in mediana t_{max} je na splošno med 0,5 in 2 uri. Absolutna peroralna biološka uporabnost retigabina glede na intravenski odmerek je približno 60 %.

Uporaba retigabina z zelo mastnim obrokom je sicer povzročila, da se celotni delež absorpcije retigabina ni spremenil, vendar hrana zmanjša interindividualno variabilnost C_{max} (23 %) v primerjavi z jemanjem na prazen želodec (41 %) in poveča C_{max} (38 %). Ni pričakovati, da bi bil vpliv hrane na C_{max} pod normalnimi kliničnimi pogoji klinično pomemben. Zato se lahko zdravilo Trobalt jemlje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

V razponu koncentracij od 0,1 do 2 µg/ml je retigabin približno 80 % vezan na beljakovine v plazmi. Po intravenski uporabi je volumen porazdelitve retigabina v stanju dinamičnega ravnovesja od 2 do 3 l/kg.

Biotransformacija

Presnova retigabina je pri človeku izdatna. Znatno delež odmerka retigabina se spremeni v neaktivne N-glukuronide. Retigabin se presnovi tudi v N-acetilni presnovek (NAMR), ki se nato prav tako glukuronira. NAMR deluje antiepileptično, vendar je v modelih napadov pri živalih manj močan kot retigabin.

Dokazov o jetrni oksidativni presnovi retigabina ali NAMR z encimi citokroma P450 ni. Zato ni verjetno, da bi sočasna uporaba z zaviralci ali induktorji encimov citokroma P450 vplivala na farmakokinetiko retigabina ali NAMR.

Študije *in vitro* z uporabo človeških jetrnih mikrosomov so pokazale, da ima retigabin najmanjši potencial ali sploh nima potenciala za zavrtje glavnih izoenzimov citokroma P450 (vključno s CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A4/5). Poleg tega retigabin in NAMR nista inducirala CYP1A2 ali CYP3A4/5 v človeških primarnih hepatocitih. Zato ni verjetno, da bi retigabin vplival na farmakokinetiko substratov glavnih izoenzimov citokroma P450 z mehanizmom zavrtja ali indukcije.

Odstranjevanje

Odstranjevanje retigabina poteka s kombinacijo presnove v jetrih in izločanja skozi ledvice. V celoti se v urinu pojavi približno 84 % odmerka, vključno z N-acetilnim presnovkom (18 %), N-glukuronidi matične učinkovine in N-acetilnega presnovka (24 %) ali matične učinkovine (36 %). Samo 14 % retigabina se izloči v blatu. Plazemski razpolovni čas retigabina je približno 6 do 10 ur. Celotni očistek retigabina iz plazme po intravenski uporabi je po navadi od 0,4 do 0,6 l/uro/kg.

Linearnost

Farmakokinetika retigabina je v bistvu linearna v območju enkratnega odmerka od 25 do 600 mg pri zdravih prostovoljcih ter do 1.200 mg na dan pri bolnikih z epilepsijo. Večkratna uporaba ne povzroči nepričakovanega kopičenja.

Posebne populacije bolnikov

Okvara ledvic

V študiji enega odmerka se je AUC retigabina v primerjavi z zdravimi prostovoljci pri prostovoljcih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 50 do 80 ml/min) povečala za približno 30 % in pri prostovoljcih z zmerno do hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) za približno 100 %. Prilagoditev odmerka zdravila Trobalt se priporoča pri bolnikih z zmerno do resno okvaro ledvic, vendar pri bolnikih z blago okvaro ledvic prilagoditev odmerka zdravila Trobalt ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

V študiji enkratnega odmerka pri zdravih prostovoljcih in preiskovancih s končno odpovedjo ledvic je bila AUC retigabina približno 100 % večja pri preiskovancih s končno odpovedjo ledvic kot pri zdravih prostovoljcih.

V drugi študiji enkratnih odmerkov pri preiskovancih s končno odpovedjo ledvic na kronični hemodializi (n = 8) je začetek dialize približno 4 ure po enkratnem odmerku retigabina (100 mg) povzročil mediano znižanje koncentracije retigabina v plazmi od začetka do konca dialize za 52 %. Odstotek znižanja koncentracije v plazmi med dializo je segal od 34 % do 60 % razen pri enem preiskovancu, pri katerem je bilo znižanje 17 %.

Okvara jeter

V študiji enega odmerka pri prostovoljcih z blago okvaro jeter (5 do 6 po Child-Pughu) ni bilo pomembnih učinkov na AUC retigabina. V primerjavi z zdravimi prostovoljci je bila AUC retigabina

pri prostovoljcih z zmerno okvaro jeter (7 do 9 po Child-Pughu) približno 50 % večja in pri prostovoljcih s hudo okvaro jeter (> 9 po Child-Pughu) približno 100 % večja. Bolnikom z zmerno do hudo okvaro jeter je priporočljivo prilagoditi odmerke zdravila Trobalt (glejte poglavje 4.2).

Telesna masa

V populacijski farmakokinetični analizi se je očistek retigabina povečeval s povečevanjem telesne površine. Vendar to povečanje ne velja za klinično pomembno; ker titriranje retigabina poteka glede na odziv in prenašanje posameznega bolnika, prilagajanje odmerka glede na telesno maso ni potrebno.

Starejši (stari 65 let in več)

V študiji enega odmerka je bilo odstranjevanje retigabina počasnejše pri zdravih starejših prostovoljcih (starih od 66 do 82 let) kot pri zdravih mlajših odraslih prostovoljcih; posledica sta bili večja AUC (približno 40 do 50 %) in daljši terminalni razpolovni čas (30 %) (glejte poglavje 4.2).

Spol

Rezultati študije enega odmerka so pokazali, da je C_{max} retigabina pri mladih odraslih prostovoljcih približno 65 % večja pri ženskah kot pri moških ter pri starejših prostovoljcih (starih od 66 do 82 let) približno 75 % večja pri ženskah kot pri moških. Po normalizaciji C_{max} za telesno maso so bile vrednosti pri mladih ženskah približno 30 % večje kot pri moških in pri starejših ženskah 40 % večje kot pri moških. Vendar se za telesno maso normalizirani očistek med spoloma ni očitno razlikoval; ker titriranje retigabina poteka glede na odziv in prenašanje posameznega bolnika, prilagajanje odmerka glede na spol ni potrebno.

Rasa

Post hoc analiza več študij zdravih prostovoljcev je pokazala, da pri zdravih prostovoljcih črnske rase 20 % manjši očistek retigabina kot pri zdravih prostovoljcih bele rase. Vendar ta učinek ne velja za klinično pomemben, zato prilagoditev odmerka zdravila Trobalt ni potrebna.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika retigabina pri otrocih mlajših od 12 let ni raziskana.

Pri petih preiskovancih starih med 12 in mlaj kot 18 let, ki imajo konvulzije s parcialnim začetkom, so z odprto, farmakokinetično, varnostno in tolerančno študijo večkratnega odmejanja ugotovili, da je farmakokinetika retigabina pri mladostnikih skladna s farmakokinetiko pri odraslih. Učinkovitost in varnost pri mladostnikih še nista bili ugotovljeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Največje odmerke v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so omejili čezmerni farmakološki učinki retigabina (ključno z ataksijo, hipokinezijo in tremorjem). Pri ravni brez opaznega učinka (NOEL) je bila izpostavljenost živali v teh študijah na splošno manjša, kot je dosežena z uporabo priporočenih kliničnih odmerkov pri človeku.

Pri psih so ugotovili razširitev žolčnika, ni pa bilo znakovolestaze ali drugih znakov motenega delovanja žolčnika; tudi iztisni volumen žolča ni bil spremenjen. Razširitev žolčnika pri psih je povzročila fokalno kompresijo jeter. Klinično niso opazili znakov motenega delovanja žolčnika.

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Reprodukтивna toksičnost

Retigabin ne vpliva na plodnost ali splošno sposobnost razmnoževanja.

Pri podganah retigabin in/ali njegovi presnovki prehajajo skozi placento in dosežejo pri samicah in plodovih podobne tkivne koncentracije.

Po uporabi retigabina pri brejih živalih med obdobjem organogeneze niso ugotovili znakov teratogenosti. V študiji peri- in postnatalnega razvoja pri podganah je bil retigabin po uporabi med brejostjo povezan z večjo perinatalno umrljivostjo. Poleg tega je bil razvoj zdrznitve na slušni dražljaj zapoznel. Ti izsledki so bili opazni pri izpostavljenosti, ki je manjša, kot je dosežena s klinično priporočenimi odmerki; spremljali so jih toksični učinki pri materi (vključno z ataksijo, hipokinezijo, tremorjem in manjšim pridobivanjem telesne mase). Maternalni toksični učinki so ovirali večje odmerjanje pri samicah in s tem sklepanje o varnostnih mejah, kar zadeva zdravljenje pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza

Filmska obloga

300-mg tablete:
polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
indigotin (E132)
rumeni železov oksid (E172)
sojin lecitin
ksantanski gumi

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

300-mg tablete:
Motni pretisni omoti iz PVC-PVDC-aluminijske folije. Pakiranje s 84 filmsko obloženimi tabletami; skupno pakiranje, ki vsebuje 168 (2 x 84) filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 28.3.2011
Datum zadnjega podaljšanja: 14.01.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Trobalt 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg retigabina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Škratne, podolgovate filmsko obložene tablete velikosti 8.1 mm x 18 mm z oznako "RTG-400" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Trobalt je indicirano za dodatno zdravljenje proti zdravilom odpornih konvulzij s parcialnim začetkom (s sekundarno generalizacijo ali brez nje) pri bolnikih z epilepsijo, starih 18 let ali več, v primerih, ko se druge primerne kombinacije z drugimi zdravili izkažejo za nezadostne ali jih bolnik ne prenaša.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Trobalt je treba titrirati glede na odziv posameznega bolnika, da bi optimizirali ravnovesje med učinkovitostjo in prenašanjem.

Največji celotni začetni dnevni odmerek je 300 mg (100 mg trikrat na dan). Potem je treba celotni dnevni odmerek povečevati po največ 150 mg na teden, upoštevaje bolnikov odziv in prenašanje. Pričakovani učinkoviti vzdrževalni odmerek je med 600 mg/dan in 1.200 mg/dan.

Največji celotni vzdrževalni odmerek je 1.200 mg/dan. Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 1.200 mg/dan, nista ugotovljeni.

Če bolnik izpusti enega ali več odmerkov, je priporočljivo, da vzame en odmerek, takoj ko se spomni.

Po zaužitju izpuščenega odmerka morajo preteči vsaj 3 ure, preden vzame naslednji odmerek; nato mora zdravilo jemati naprej po običajni shemi.

V primeru prenehanja zdravljenja z zdravilom Trobalt je treba odmerek zmanjševati postopoma v obdobju vsaj 3 tednov (glejte poglavje 4.4).

Starejši (stari 65 let in več)

Podatkov o učinkovitosti in varnosti retigabina pri bolnikih, starih 65 let in več, je malo. Pri starejših bolnikih je priporočljivo zmanjšati začetni in vzdrževalni odmerek zdravila Trobalt. Celotni začetni dnevni odmerek je 150 mg/dan in med obdobjem titriranja, je treba celotni dnevni odmerek povečevati

po največ 150 mg na teden, upoštevaje bolnikov odziv in prenašanje. Odmerki nad 900 mg/dan niso priporočljivi (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Retigabin in njegovi presnovki se v glavnem izločijo skozi ledvice.

Bolnikom z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 50 do 80 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Bolnikom z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min; glejte poglavje 5.2) je priporočljivo začetni in vzdrževalni odmerek zdravila Trobalt zmanjšati za 50 %. Celotni začetni dnevni odmerek je 150 mg; med obdobjem titriranja je priporočljivo celotni dnevni odmerek povečevati po 50 mg na teden do največjega celotnega odmerka 600 mg/dan.

Bolniki z ledvično okvaro v končnem stadiju, ki so na hemodializi, naj vzamejo na dan dialize dnevni odmerek kot ponavadi. Priporoča se, da bolnik takoj po hemodializi vzame še en odmerek. V primeru izbruha napadov proti koncu dialize pride v poštev uporaba dodatnega odmerka na začetku vseh nadaljnjih dializ.

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter (5 do 6 po Child-Pughu; glejte poglavje 5.2) odmerka ni treba zmanjšati.

Bolnikom z zmerno ali hudo okvaro jeter (≥ 7 po Child-Pughu; glejte poglavje 5.2) je priporočljivo začetni in vzdrževalni odmerek zdravila Trobalt zmanjšati za 50 %. Celotni začetni dnevni odmerek je 150 mg; med obdobjem titriranja je priporočljivo celotni dnevni odmerek povečevati po 50 mg na teden do največjega celotnega odmerka 600 mg/dan.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost retigabina pri otrocih, mlajših od 18. let, še nista ugotovljeni (glejte poglavje 5.2). Farmakokinetični podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče podati.

Način uporabe

Zdravilo Trobalt je za peroralno uporabo. Tablete je treba vzeti v treh deljenih odmerkih vsak dan. Bolnik mora tablete zaužiti cele in jih ne sme griziti, drobiti ali lomiti.

Zdravilo Trobalt se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Očne bolezni

V dolgotrajnih kliničnih študijah retigabina so bile opisane pigmentne spremembe (spremembe barve) očesnih tkiv, vključno z mrežnico, včasih - a ne vedno - skupaj s pigmentnimi spremembami na koži, ustnicah ali nohtih (glejte spodnji odstavek in poglavje 4.8). Pri nekaterih posameznikih so poročali o reverzibilnosti pigmentacije mrežnice po prenehanju uporabe retigabina. Dolgoročna prognoza teh izsledkov trenutno ni znana, a nekateri opisani primeri so bili povezani z okvaro vida.

Dodatno so poročali o posebni obliki nepravilnosti makule z značilnostmi viteliformne makulopatije (glejte poglavje 4.8). V večini primerov je bila diagnosticirana z optično koherentno tomografijo (OCT). Hitrost napredovanja viteliformne makulopatije in njenega vpliva na funkcijo mrežnice in

makule ter vida ni jasna. Poročali so o motnjah vida (zoženje vidnega polja, izguba centralne občutljivosti in zmanjšana ostrina vida).

Pri vseh bolnikih je treba izhodiščno in vsaj vsakih 6 mesecev opraviti izčrpen oftalmološki pregled, ki mora vključevati pregled ostrine vida, pregled s špransko svetilko, slikanje očesnega ozadja ob dilataciji in optično koherentno tomografijo (OCT) makule. V primeru ugotovljenih sprememb pigmentacije mrežnice, viteliformne makulopatije ali sprememb vida se sme zdravljenje z zdravilom Trobalt nadaljevati le po skrbni ponovni oceni možnega tveganja v primerjavi s koristmi zdravljenja. V primeru nadaljevanja zdravljenja je treba bolnika natančneje spremljati.

Bolezni kože

V dolgotrajnih kliničnih študijah retigabina so bile opisane pigmentne spremembe (spremembe barve) kože, ustnic in nohtov, včasih - a ne vedno - skupaj s pigmentnimi spremembami očesnih tkiv (glejte zgornji odstavek in poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki se jim razvijejo takšne spremembe, se sme zdravljenje z zdravilom Trobalt nadaljevati le po skrbni ponovni oceni možnega tveganja v primerjavi s koristmi zdravljenja.

Zastoj urina

V kontroliranih kliničnih študijah retigabina so bile opisane retenca urina, dizurija in zastajanje curka urina, na splošno v prvih 8 tednih zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Zdravilo Trobalt je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo tveganje za pojav retence urina; bolnike je priporočljivo sezniniti o tveganju za pojav takih neželenih učinkov.

Interval QT

V študiji srčnega prevajanja je retigabin pri zdravih prostovoljcih ob titriranju do 1.200 mg/dan povzročil podaljšanje intervala QT. Vpliv na podaljšanje QT se je pojavil v 3 urah po uporabi 1.200 mg/dan. V treh urah po uporabi so opazili povprečno podaljšanje individualnega korigiranega intervala QT (QTcI) do 6,7 ms (zgornja meja enostranskega 95% IZ: 12,6 ms). Previdnost je potrebna, če je zdravilo Trobalt predpisano z zdravili, ki podaljšajo interval QT, in pri bolnikih z znanim podaljšanim QT intervalom, kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo prekatov, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo in pri bolnikih, ki začnejo zdravljenje in so stari 65 let ali več.

Takšnim bolnikom je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Trobalt priporočljivo posneti elektrokardiogram (EKG); tistim, ki imajo korigirani interval QT izhodiščno > 440 ms, je treba EKG posneti, ko dosežejo vzdrževalni odmerek.

Psihiatrične motnje

V kontroliranih kliničnih študijah z retigabinom so bili opisani stanje zmedenosti, psihotične motnje in halucinacije (glejte poglavje 4.8). Ti učinki so se na splošno pojavili v prvih 8 tednih zdravljenja in so pri prizadetih bolnikih pogosto povzročili prenehanje zdravljenja. Bolnike je priporočljivo sezniniti s tveganjem teh možnih učinkov.

Tveganje samomora

Pri bolnikih, ki so zaradi različnih indikacij dobivali antiepileptična zdravila, so opisane samomorilne misli in samomorilno vedenje. Metaanaliza randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanj antiepileptikov je tudi pokazala majhno povečanje tveganja samomorilnega razmišljanja in vedenja. Mehanizem tega tveganja ni znan in razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti večjega tveganja z retigabinom.

Zato je treba bolnike nadzirati glede samomorilnih misli in samomorilnega vedenja ter pretehtati ustrezno zdravljenje. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba naročiti, da morajo poiskati zdravniško pomoč, če bi se pojavile samomorilne misli ali samomorilno vedenje.

Starejši (stari 65 let in več)

Starejši bolniki imajo lahko večje tveganje za pojave v centralnem živčnem sistemu, retence urina in atrijske fibrilacije. Zdravilo Trobalt je treba v tej populaciji uporabljati previdno in priporočljiva sta manjši začetni in vzdrževalni odmerki (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Odtegnitveni napadi

Zdravilo Trobalt je treba opustiti postopoma, da bi čim bolj zmanjšali možnost pojava odtegnitvenih napadov ("rebound"). Odmerek zdravila Trobalt je priporočljivo zmanjševati v obdobju vsaj 3 tednov, razen če je zaradi varnostnih razlogov potrebna nenadna prekinitev (glejte poglavje 4.2).

Laboratorijske preiskave

Ugotovljeno je, da retigabin moti klinične laboratorijske teste bilirubina v serumu in urinu; posledice so lahko lažno zvišane vrednosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Drugi antiepileptiki

Podatki *in vitro* so pokazali majhno možnost medsebojnega delovanja z drugimi antiepileptiki (glejte poglavje 5.2). Možnost medsebojnega delovanja je bila zato ocenjena na podlagi kumulativne analize kliničnih študij; ti rezultati sicer ne veljajo za tako trdne kot rezultati samostojne klinične študije medsebojnega delovanja, vendar podpirajo podatke, dobljene *in vitro*.

Na podlagi teh kumulativnih podatkov retigabin ni klinično pomembno vplival na najmanjšo plazemsko koncentracijo naslednjih antiepileptikov:

- karbamazepina, klobazama, klonazepama, gabapentina, lamotrigina, levetiracetama, okskarbazepina, fenobarbitona, fenitoina, pregabalina, topiramata, valproata, zonisamida.

Razen tega na podlagi kumulativnih podatkov naslednji antiepileptiki niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko retigabina:

- lamotigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramat, valproat.

Ta analiza tudi ni pokazala klinično pomembnega učinka induktorjev (fenitoina, karbamazepina in fenobarbitala) na očistek retigabina.

Toda podatki v stanju dinamičnega ravnovesja pri majhnem številu bolnikov v manjših študijah II. faze so pokazali, da:

- lahko fenitoin zmanjša sistemsko izpostavljenost retigabinu za 35 %,
- lahko karbamazepin zmanjša sistemsko izpostavljenost retigabinu za 33 %.

Medsebojno delovanje z digoksinom

Podatki iz študije *in vitro* so pokazali, da N-acetilni presnovek retigabina (NAMR) od koncentracije odvisno zavre transport digoksina, posredovan s P-glikoproteinom.

Študija pri zdravih prostovoljcih je pokazala, da so terapevtski odmerki retigabina (600-1.200 mg/dan) povzročili majhno (8-18%) povečanje AUC digoksina po enem samem peroralnem odmerku digoksina. Ni bilo videti, da bi bilo povečanje odvisno od odmerka retigabina in zato ne velja za klinično pomembno. C_{max} digoksina se ni pomembno spremenila. Odmerka digoksina ni treba prilagoditi.

Medsebojno delovanje z anestetiki

Zdravilo Trobalt lahko podaljša trajanje anestezije z nekaterimi anestetiki (npr. z natrijevim tiopentalom, glejte poglavje 5.1).

Medsebojno delovanje z alkoholom

Sočasna uporaba etanola (1,0 g/kg) in retigabina (200 mg) je pri zdravih prostovoljcih povzročila povečanje zamegljenosti vida. Bolnike je priporočljivo seznaniti, kakšni so možni učinki na vid, če vzamejo zdravilo Trobalt skupaj z alkoholom.

Peroralni kontraceptivi

Retigabin v odmerkih do 750 mg/dan ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko estrogenske (etinilestradiol) ali progestagenske (noretindron) sestavine peroralnih kontracepcijskih tablet. Prav tako tudi nizkoodmerne kombinirane peroralne kontracepcijske tablete niso klinično pomembno vplivale na farmakokinetiko retigabina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tveganje, povezano z antiepileptiki na splošno

Ženske v rodni dobi potrebujejo nasvet specialista. Če ženska načrtuje nosečnost, je treba znova pretehtati potrebo po zdravljenju z antiepileptiki. Pri ženskah, ki se zdravijo zaradi epilepsije, se je treba izogniti nenadni prekinitvi antiepileptikov, kajti to namreč lahko povzroči izbruh napadov, ki imajo lahko resne posledice za žensko in nerojenega otroka.

Pri otrocih mater, zdravljenih z antiepileptiki, je tveganje za prirojene hibe 2- do 3-krat večje od pričakovane incidence med prebivalstvom na splošno, ki je približno 3 %. Najpogosteje opisane hibe so heiloshiza, malformacije srca in ožilja in defekti nevralne cevi. Zdravljenje z več antiepileptiki spremlja večje tveganje prirojenih hib kot monoterapijo, zato je treba uporabiti monoterapijo, kadar je le mogoče.

Tveganje, povezano z zdravilom Trobalt

Za uporabo retigabina pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pomankljive v smislu preučevanja toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja, kajti koncentracija v plazmi, dosežena v teh študijah, je bila manjša, kot je dosežena pri človeku v priporočenih odmerkih (glejte poglavje 5.3). V razvojni študiji podgan so pri mladičih samic, ki so med nosečnostjo prejemale retigabin, ugotovili zapoznel razvoj zdrznitve na slušni dražljaj (glejte poglavje 5.3). Klinični pomen tega izsledka ni znan.

Zdravilo Trobalt se med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ne priporoča.

Dojenje

Ni znano, ali se retigabin pri človeku izloča v materinem mleku. Študije na živalih so pokazale izločanje retigabina in/ali njegovih presnovkov v materinem mleku. Pri odločitvi za

nadaljevanje/prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje/prekinitev zdravljenja z zdravilom Trobalt je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom Trobalt za žensko.

Plodnost

V študijah na živalih niso ugotovili z retigabinom povezanih učinkov na plodnost. Toda koncentracija v plazmi, dosežena v teh študijah, je bila manjša, kot je dosežena pri človeku v priporočenih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

Vpliv retigabina na plodnost pri človeku ni ugotovljen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

V kliničnih študijah so bili, zlasti med titriranjem, opisani neželeni učinki, npr. omotica, zaspanost, diplopija in zamegljen vid (glejte poglavje 4.8). Bolnike je priporočljivo seznaniti s tveganimi takšnih neželenih učinkov na začetku zdravljenja in po vsaki stopnji titriranja odmerka ter jim svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, dokler ne ugotovijo, kako zdravilo Trobalt vpliva nanje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Na podlagi kumulativnih podatkov o varnosti iz treh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij so bili neželeni učinki na splošno blagi do zmerni in so bili najpogostejše opisani v prvih 8 tednih zdravljenja. Očitno z odmerkom povezano razmerje so ugotovili za omotico, somnolentnost, stanje zmedenosti, afazijo, nenormalno koordinacijo, tremor, motnje ravnotežja, okvaro spomina, motnje hoje, zamegljen vid in zaprtost.

Neželeni učinki, ki so najpogostejše povzročili prenehanje zdravljenja, so bili omotica, somnolentnost, utrujenost in stanje zmedenosti.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Za razvrstitev neželenih učinkov je uporabljen naslednji dogovor:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$
Pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$
Občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
Redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
Zelo redki: $< 1/10.000$.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Presnovne in prehranske motnje		povečanje telesne mase, večji apetit	
Psihiatrične motnje		stanje zmedenosti, psihotične motnje, halucinacije, dezorientiranost, anksioznost	
Bolezni živčevja	omotica, zaspanost ¹	amnezija ¹ , afazija,	hipokinezija

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
		nenormalna koordinacija ¹ , vrtočlavičica ¹ , parestezije, tremor ¹ , motnja ravnotežja ¹ , okvara spomina ¹ , disfazija, dizartrija, motena pozornost, motnje hoje ¹ , mioklonus	
Očesne bolezni	Po več letih zdravljenja so opazili pigmentne spremembe (spremembe barve) očesnih tkiv, vključno z mrežnico. Nekatera od teh poročil so bila povezana z okvaro vida.	diplopija, zamegljen vid, pridobljena viteliformna makulopatija	
Bolezni prebavil		navzea, zaprtost, dispepsija, suha usta	disfagija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje jetrnih funkcijskih testov	
Bolezni kože in podkožja	Opazili so modro-sivo obarvanje nohtov, ustnic in/ali kože, praviloma med uporabo višjih odmerkov in po več letih zdravljenja.		kožni izpuščaj, hiperhidroza
Bolezni seči		dizurija, zastajanje curka urina, hematurija, kromaturija	zastoj urina, nefrolitaza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	astenija, splošno slabo počutje, periferni edemi	

Opis izbranih neželenih učinkov

V kumulativnem naboru podatkov o varnosti so neželene učinke, povezane z mikcijo (vključno z retenco urina) zabeležili pri 5 % bolnikov, zdravljenih z retigabinom (glejte poglavje 4.4). Večina učinkov se je pojavila v prvih 8 mesecih zdravljenja in očitne povezanosti z odmerkom ni bilo opaziti.

V kumulativnem naboru podatkov je bilo pri bolnikih, zdravljenih z retigabinom, stanje zmedenosti zabeleženo pri 9 % bolnikov, halucinacija pri 2 % bolnikov in psihotične motnje pri 1 % bolnikov (glejte poglavje 4.4). Večina neželenih učinkov se je pojavila v prvih 8 mesecih zdravljenja, očitna povezanost z odmerkom pa je bila le pri stanju zmedenosti.

Podatki o neželenih učinkih, zbrani pri preiskovancih kliničnih preskušanj, so pokazali 3,6-odstoten delež sprememb barve nohtov, ustnic, kože in/ali sluznic na bolnikov-let izpostavljenosti.

Kumulativne incidence tega učinka so: 1 % po 1 letu, 1,8 % po 2 letih, 4,4 % po 3 letih, 10,2 % po 4 letih in 16,7 % po 5 letih izpostavljenosti.

Približno 30 do 40 % preiskovancev kliničnih preskušanj, ki so prejeli retigabin in so opravili pregled kože in/ali oftalmološki pregled, je imelo spremembe barve nohtov, ustnic, kože in/ali sluznic ali nemrežnične pigmentacije v očesu, približno 15 do 30 % preiskovancev kliničnih preskušanj, ki so prejeli retigabin in so opravili oftalmološki pregled, pa je imelo pigmentacije mrežnice. Dodatno so bili v kliničnih študijah in spontano poročani primeri pridobljene viteliformne makulopatije.

Podatki pri starejših bolnikih kažejo, da je verjetneje, da bodo starejši imeli določene neželene učinke centralnega živčnega sistema, vključno s somnolenco, amnezijo, nenormalno koordinacijo, vrtoглаvico, tremorjem, motnjami ravnotežja, okvaro spomina in motnjami hoje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem retigabina je malo.

Med kliničnimi študijami so bili opisani primeri prevelikega odmerjanja retigabina preko 2.500 mg/dan. Poleg neželenih učinkov, ugotovljenih pri terapevtskih odmerkih, so simptomi prevelikega odmerjanja retigabina vključevali agitiranost, agresivno vedenje in razdražljivost. Opisanih ni bilo nobenih posledic.

V študiji prostovoljcev so se dvema osebama v treh urah po enem 900-mg odmerku retigabina pojavile motnje srčnega ritma (zastoj srca/asistolija oz. ventrikularna tahikardija). Motnje srčnega ritma so minile spontano in oba prostovoljca sta okrevala brez posledic.

Ukrepanje

V primeru prevelikega odmerjanja je bolniku priporočljivo zagotoviti podporno zdravljenje, kot je klinično indikirano, vključno z elektrokardiografskim (EKG) spremljanjem. Nadaljnje ukrepanje mora upoštevati priporočila nacionalnega centra za zastrupitve, če so ta na voljo.

Ugotovljeno je, da hemodializa za približno 50 % zniža koncentracijo retigabina in NAMR v plazmi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki. Oznaka ATC: N03AX21.

Mehanizem delovanja

Kalijevi kanali so eni od napetostno odvisnih ionskih kanalov v nevronskih celicah in pomembno določajo aktivnost nevronov. Študije *in vitro* kažejo, da retigabin deluje predvsem z odpiranjem

nevronskih kalijevih kanalov (KCNQ2 [Kv7.2] in KCNQ3 [Kv7.3]). To stabilizira membranski potencial v mirovanju, uravnava podprazno električno vzdražnost v nevronih in tako prepreči začetek epileptiformnih izbruhov akcijskega potenciala. Mutacije kanalov KCNQ so pri človeku osnova za več prirojenih motenj, vključno z epilepsijo (KCNQ2 in 3). Mehanizem delovanja retigabina na kalijeve kanale je dobro dokumentiran, medtem ko bo druge mehanizme, po katerih retigabin morda deluje antiepileptično, treba v celoti še pojasniti.

V različnih modelih napadov je retigabin zvišal prag sprožitve napadov, izzvanih z največjim elektrošokom, pentilentetrazolom, pikrotoksinom in N-metil-D-aspartatom (NMDA). Retigabin je pokazal tudi zaviralne lastnosti v več modelih raznetenja ("kindling"), npr. v polno raznetenem stanju in v nekaterih primerih med razvojem raznetenja. Poleg tega je retigabin učinkovito preprečil napade statusa epilepticusa pri glodalcih, ki so imeli s kobaltom povzročene epileptogene lezije, in je zaviral tonične ekstenzorske napade pri genetsko dovzetnih miših. Vendar pomen teh modelov za epilepsijo pri človeku ni znan.

Farmakodinamski učinki

Pri podganah je retigabin podaljšal čas spanja, povzročenega z natrijevim tiopentalom, s približno 4 na 53 minut in čas spanja, povzročenega s propofolom, s približno 8 na 12 minut. Na čas spanja, povzročenega s halotanom ali natrijevim metoheksitalatom, ni vplival. Retigabin lahko podaljša trajanje anestezije z nekaterimi anestetiki (npr. z natrijevim tiopentalom).

Klinična učinkovitost dodatnega zdravljenja z retigabinom pri napadih s parcialnim začetkom

Za oceno učinkovitosti retigabina kot dodatnega zdravljenja napadov s parcialnim začetkom (s sekundarno generalizacijo ali brez nje) so bile opravljene tri multicentrične, randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ki so skupaj zajele 1239 odraslih bolnikov. Vsi vključeni bolniki so imeli napade, ki niso bili ustrezno obvladani z 1 do 3 sočasnimi antiepileptiki, in več kot 75 % vseh bolnikov je jemalo ≥ 2 antiepileptika hkrati. V vseh študijah so imeli bolniki epilepsijo povprečno 22 let in mediano izhodiščno pogostnost napadov od 8 do 12 na 28 dni. Bolnike so randomizirali na placebo ali na 600, 900 ali 1.200 mg retigabina na dan (glejte preglednico 1). Med 8-tedenskim izhodiščnim obdobjem so se morali bolnikom pojaviti ≥ 4 napadi s parcialnim začetkom v 28 dneh. Bolniki niso smeli biti brez napadov ≥ 21 dni. Vzdrževalna faza je trajala 8 ali 12 tednov.

Primarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila:

- odstotna sprememba 28-dnevne celotne pogostnosti parcialnih napadov od izhodišča do dvojno slepe faze (kombinirani fazi utrjevanja in vzdrževanja) v vseh treh študijah,
- delež odzivnih bolnikov (opredeljen kot odstotek bolnikov s ≥ 50 % zmanjšanjem 28-dnevne celotne pogostnosti parcialnih napadov) od izhodišča do vzdrževalne faze (samo študiji 301 in 302).

Retigabin je bil v vseh treh kliničnih študijah učinkovit kot dodatno zdravilo za zdravljenje odraslih bolnikov z napadi s parcialnim začetkom (preglednica 1). Retigabin je bil statistično značilno superioren placebu v odmerku 600 mg/dan (ena študija), 900 mg/dan (dve študiji) in 1.200 mg/dan (dve študiji).

Študije niso bile oblikovane tako, da bi raziskale specifične kombinacije aniepileptičnih zdravil. Poleglično učinkovitost in varnost retigabina, ko se jemlje istočasno z antiepileptičnimi zdravili, ki se uporabljajo manj pogosto kot nadomestno zdravljenje v kliničnih študijah, vključno z levetiracetamom, ni bila jasno dokazana.

Preglednica 1. Povzetek odstotnih sprememb v 28-dnevni celotni pogostnosti parcialnih napadov in deležev odzivnih bolnikov

Študija (n = populacija v dvojno slepi fazi, n = populacija v vzdrževalni fazi)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dan	900 mg/dan	1.200 mg/dan
Študija 205 (n = 396, n = 303)				
Celotna odstotna sprememba pogostnosti parcialnih napadov (mediana)	-13 %	-23 %	-29 %*	-35 %*
Delež odzivnih (sekundarni opazovani dogodek)	26 %	28 %	41 %	41 %*
Študija 301 (n = 305, n = 256)				
Celotna odstotna sprememba pogostnosti parcialnih napadov (mediana)	-18 %	~	~	14 %*
Delež odzivnih	23 %	~	~	56 %*
Študija 302 (n = 538, n = 471)				
Celotna odstotna sprememba pogostnosti parcialnih napadov (mediana)	-16 %	-28 %*	-29 %*	~
Delež odzivnih	19 %	39 %*	47 %*	~

* Statistično značilno, $p \leq 0,05$

~ Odmerek ni raziskan

V odprtih podaljšanih treh s placebom kontroliranih študij se je učinkovitost ohranila v vsaj 12-mesečnem obdobju ocenjevanja (365 bolnikov).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Trobalt za pediatrične bolnike v starosti od 0 do manj kot 2 leti, ki imajo Lennox-Gastautov sindrom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila (EMA) je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Trobalt pri pediatričnih bolnikih v starosti od 2 do manj kot 18 let, ki imajo Lennox-Gastautov sindrom, in pri pediatričnih bolnikih v starosti od 0 do manj kot 18 let, ki imajo napade s parcialnim začetkom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Retigabin se po enem in večkratnih peroralnih odmerkih hitro absorbira in mediana t_{max} je na splošno med 0,5 in 2 uri. Absolutna peroralna biološka uporabnost retigabina glede na intravenski odmerek je približno 60 %.

Uporaba retigabina z zelo mastnim obrokom je sicer povzročila, da se celotni delež absorpcije retigabina ni spremenil, vendar hrana zmanjša interindividualno variabilnost C_{max} (23 %) v primerjavi z jemanjem na prazen želodec (41 %) in poveča C_{max} (38 %). Ni pričakovati, da bi bil vpliv hrane na C_{max} pod normalnimi kliničnimi pogoji klinično pomemben. Zato se lahko zdravilo Trobalt jemlje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

V razponu koncentracij od 0,1 do 2 µg/ml je retigabin približno 80 % vezan na beljakovine v plazmi. Po intravenski uporabi je volumen porazdelitve retigabina v stanju dinamičnega ravnovesja od 2 do 3 l/kg.

Biotransformacija

Presnova retigabina je pri človeku izdatna. Znatno delež odmerka retigabina se spremeni v neaktivne N-glukuronide. Retigabin se presnovi tudi v N-acetilni presnovek (NAMR), ki se nato prav tako glukuronira. NAMR deluje antiepileptično, vendar je v modelih napadov pri živalih manj močan kot retigabin.

Dokazov o jetrni oksidativni presnovi retigabina ali NAMR z encimi citokroma P450 ni. Zato ni verjetno, da bi sočasna uporaba z zaviralci ali induktorji encimov citokroma P450 vplivala na farmakokinetiko retigabina ali NAMR.

Študije *in vitro* z uporabo človeških jetrnih mikrosomov so pokazale, da ima retigabin najmanjši potencial ali sploh nima potenciala za zavrtje glavnih izoenzimov citokroma P450 (vključno s CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A4/5). Poleg tega retigabin in NAMR nista inducirala CYP1A2 ali CYP3A4/5 v človeških primarnih hepatocitih. Zato ni verjetno, da bi retigabin vplival na farmakokinetiko substratov glavnih izoenzimov citokroma P450 z mehanizmom zavrtja ali indukcije.

Odstranjevanje

Odstranjevanje retigabina poteka s kombinacijo presnove v jetrih in izločanja skozi ledvice. V celoti se v urinu pojavi približno 84 % odmerka, vključno z N-acetilnim presnovkom (18 %), N-glukuronidi matične učinkovine in N-acetilnega presnovka (24 %) ali matične učinkovine (36 %). Samo 14 % retigabina se izloči v blatu. Plazemski razpolovni čas retigabina je približno 6 do 10 ur. Celotni očistek retigabina iz plazme po intravenski uporabi je po navadi od 0,4 do 0,6 l/uro/kg.

Linearnost

Farmakokinetika retigabina je v bistvu linearna v območju enkratnega odmerka od 25 do 600 mg pri zdravih prostovoljcih ter do 1.200 mg na dan pri bolnikih z epilepsijo. Večkratna uporaba ne povzroči nepričakovanega kopičenja.

Posebne populacije bolnikov

Okvara ledvic

V študiji enega odmerka se je AUC retigabina v primerjavi z zdravimi prostovoljci pri prostovoljcih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 50 do 80 ml/min) povečala za približno 30 % in pri prostovoljcih z zmerno do hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) za približno 100 %. Prilagoditev odmerka zdravila Trobalt se priporoča pri bolnikih z zmerno do resno okvaro ledvic, vendar pri bolnikih z blago okvaro ledvic prilagoditev odmerka zdravila Trobalt ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

V študiji enkratnega odmerka pri zdravih prostovoljcih in preiskovancih s končno odpovedjo ledvic je bila AUC retigabina približno 100 % večja pri preiskovancih s končno odpovedjo ledvic kot pri zdravih prostovoljcih.

V drugi študiji enkratnih odmerkov pri preiskovancih s končno odpovedjo ledvic na kronični hemodializi (n = 8) je začetek dialize približno 4 ure po enkratnem odmerku retigabina (100 mg) povzročil mediano znižanje koncentracije retigabina v plazmi od začetka do konca dialize za 52 %. Odstotek znižanja koncentracije v plazmi med dializo je segal od 34 % do 60 % razen pri enem preiskovancu, pri katerem je bilo znižanje 17 %.

Okvara jeter

V študiji enega odmerka pri prostovoljcih z blago okvaro jeter (5 do 6 po Child-Pughu) ni bilo pomembnih učinkov na AUC retigabina. V primerjavi z zdravimi prostovoljci je bila AUC retigabina

pri prostovoljcih z zmerno okvaro jeter (7 do 9 po Child-Pughu) približno 50 % večja in pri prostovoljcih s hudo okvaro jeter (> 9 po Child-Pughu) približno 100 % večja. Bolnikom z zmerno do hudo okvaro jeter je priporočljivo prilagoditi odmerke zdravila Trobalt (glejte poglavje 4.2).

Telesna masa

V populacijski farmakokinetični analizi se je očistek retigabina povečeval s povečevanjem telesne površine. Vendar to povečanje ne velja za klinično pomembno; ker titriranje retigabina poteka glede na odziv in prenašanje posameznega bolnika, prilagajanje odmerka glede na telesno maso ni potrebno.

Starejši (stari 65 let in več)

V študiji enega odmerka je bilo odstranjevanje retigabina počasnejše pri zdravih starejših prostovoljcih (starih od 66 do 82 let) kot pri zdravih mlajših odraslih prostovoljcih; posledica sta bili večja AUC (približno 40 do 50 %) in daljši terminalni razpolovni čas (30 %) (glejte poglavje 4.2).

Spol

Rezultati študije enega odmerka so pokazali, da je C_{max} retigabina pri mladih odraslih prostovoljcih približno 65 % večja pri ženskah kot pri moških ter pri starejših prostovoljcih (starih od 66 do 82 let) približno 75 % večja pri ženskah kot pri moških. Po normalizaciji C_{max} za telesno maso so bile vrednosti pri mladih ženskah približno 30 % večje kot pri moških in pri starejših ženskah 40 % večje kot pri moških. Vendar se za telesno maso normalizirani očistek med spoloma ni očitno razlikoval; ker titriranje retigabina poteka glede na odziv in prenašanje posameznega bolnika, prilagajanje odmerka glede na spol ni potrebno.

Rasa

Post hoc analiza več študij zdravih prostovoljcev je pokazala, da pri zdravih prostovoljcih črnske rase 20 % manjši očistek retigabina kot pri zdravih prostovoljcih bele rase. Vendar ta učinek ne velja za klinično pomemben, zato prilagoditev odmerka zdravila Trobalt ni potrebna.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika retigabina pri otrocih mlajših od 12 let ni raziskana.

Pri petih preiskovancih starih med 12 in mlaj kot 18 let, ki imajo konvulzije s parcialnim začetkom, so z odprto, farmakokinetično, varnostno in tolerančno študijo večkratnega odmejanja ugotovili, da je farmakokinetika retigabina pri mladostnikih skladna s farmakokinetiko pri odraslih. Učinkovitost in varnost pri mladostnikih še nista bili ugotovljeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Največje odmerke v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so omejili čezmerni farmakološki učinki retigabina (ključno z ataksijo, hipokinezijo in tremorjem). Pri ravni brez opaznega učinka (NOEL) je bila izpostavljenost živali v teh študijah na splošno manjša, kot je dosežena z uporabo priporočenih kliničnih odmerkov pri človeku.

Pri psih so ugotovili razširitev žolčnika, ni pa bilo znakovolestaze ali drugih znakov motenega delovanja žolčnika; tudi iztisni volumen žolča ni bil spremenjen. Razširitev žolčnika pri psih je povzročila fokalno kompresijo jeter. Klinično niso opazili znakov motenega delovanja žolčnika.

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Reproduktivna toksičnost

Retigabin ne vpliva na plodnost ali splošno sposobnost razmnoževanja.

Pri podganah retigabin in/ali njegovi presnovki prehajajo skozi placento in dosežejo pri samicah in plodovih podobne tkivne koncentracije.

Po uporabi retigabina pri brejih živalih med obdobjem organogeneze niso ugotovili znakov teratogenosti. V študiji peri- in postnatalnega razvoja pri podganah je bil retigabin po uporabi med brejostjo povezan z večjo perinatalno umrljivostjo. Poleg tega je bil razvoj zdrznitve na slušni dražljaj zapoznel. Ti izsledki so bili opazni pri izpostavljenosti, ki je manjša, kot je dosežena s klinično priporočenimi odmerki; spremljali so jih toksični učinki pri materi (vključno z ataksijo, hipokinezijo, tremorjem in manjšim pridobivanjem telesne mase). Maternalni toksični učinki so ovirali večje odmerjanje pri samicah in s tem sklepanje o varnostnih mejah, kar zadeva zdravljenje pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza

Filmska obloga

400 mg tablete:
polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
indigotin (E132)
karmin (E120)
sojin lecitin
ksantanski gumi

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

400-mg tablete:

Motni pretisni omoti iz PVC-PVDC-alumijske folije. Pakiranje s 84 filmsko obloženimi tabletami; skupno pakiranje, ki vsebuje 168 (2 x 84) filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 28.3.2011
Datum zadnjega podaljšanja: 14.01.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVNE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UCINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejete novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred čakanjem zdravila na trg in po spremembah ključnih elementov v izobraževalnem gradivu se mora imetnik dovoljenja za promet v vsaki državi članici dogovoriti o končnem izobraževalnem gradivu z nacionalnim prisojnim organom.

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da ob prihodu zdravila na trg in po prihodu zdravila na trg, nevrologi, oftalmologi in drugi zdravstveni delavci (skladno z nacionalnimi zahtevami), prejmejo izobraževalno gradivo za zdravnike, ki vključuje naslednje elemente:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Navodilo za predpisovanje za zdravnike. Kadar je smiselno, mora biti del izobraževalnega gradiva tudi dopis, v katerem so poudarjene glavne spremembe. Navodilo za predpisovanje za zdravnike naj vključuje naslednja ključna sporočila:
 - Bolnike je treba obvestiti, da zdravilo TROBALT lahko povzroči ali potencira simptome retence urina/zastajanja curka urina.

- Bolnike je treba obvestiti o neželenih učinkih, povezanih s podaljšanjem intervala QT.
- Potrebna je previdnost pri uporabi zdravila TROBALT pri srčnih bolnikih ali pri tistih, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT.
- Bolnike je treba obvestiti, da se lahko pri uporabi zdravila TROBALT pojavijo stanje zmedenosti, halucinacije in psihotične motnje, zato naj se držijo titracije odmerka, da bi čim bolj zmanjšali ta tveganja.
- Bolnike je treba obvestiti, da lahko zdravilo TROBALT povzroča pigmentne spremembe v očesnih tkivih, vključno z mrežnico, pa tudi na koži, ustnicah in/ali nohtih, kot tudi posebno obliko nenormalnosti makule z značilnostmi viteliformne makulopatije.
- V času zdravljenja je treba na začetku zdravljenja in vsaj vsakih 6 mesecev opraviti izčrpen oftalmološki pregled, vključno z ostrino vida, pregledom s špranjso svetilko, slikanjem očesnega ozadja ob dilataciji in optično koherentno tomografijo (OCT) makule. V primeru ugotovljene pigmentacije mrežnice, viteliformne makulopatije ali sprememb vida se lahko zdravljenje z zdravilom Troblat nadaljuje le po skrbno izvedeni ponovni oceni razmerja med koristjo in tveganjem. Če se zdravljenje nadaljuje, je potrebno bolnika skrbno spremljati.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Trobalt 50 mg filmsko obložene tablete
retigabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg retigabina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

21 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABI ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

trobalt 50 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Trobalt 50 mg filmsko obložene tablete
retigabin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glaxo Group Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Trobalt 100 mg filmsko obložene tablete

retigabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg retigabina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

21 filmsko obloženih tablet

84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

trobalt 100 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Trobalt 100 mg filmsko obložene tablete
retigabin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glaxo Group Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Trobalt 200 mg filmsko obložene tablete
retigabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg retigabina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

EU/1/11/681/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

trobalt 200 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Trobalt 200 mg filmsko obložene tablete
retigabin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glaxo Group Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Trobalt 300 mg filmsko obložene tablete
retigabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg retigabina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/681/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

trobalt 300 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Trobalt 300 mg filmsko obložene tablete
retigabin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glaxo Group Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Trobalt 400 mg filmsko obložene tablete
retigabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 400 mg retigabina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

EU/1/11/681/011

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

trobalt 400 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Trobalt 400 mg filmsko obložene tablete
retigabin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glaxo Group Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA NALEPKA (Z MODRIM OKENCEM - SAMO SKUPNO PAKIRANJE)****1. IME ZDRAVILA**

Trobalt 200 mg filmsko obložene tablete
retigabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg retigabina

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupno pakiranje: 168 (2 pakiranja po 84) filmsko obložene tablete

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo,
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA****9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/681/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA NALEPKA (Z MODRIM OKENCEM - SAMO SKUPNO PAKIRANJE)****1. IME ZDRAVILA**

Trobalt 300 mg filmsko obložene tablete
retigabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg retigabina

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupno pakiranje: 168 (2 pakiranja po 84) filmsko obložene tablete

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo,
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA****9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/681/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA NALEPKA (Z MODRIM OKENCEM - SAMO SKUPNO PAKIRANJE)****1. IME ZDRAVILA**

Trobalt 400 mg filmsko obložene tablete
retigabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 400 mg retigabina

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupno pakiranje: 168 (2 pakiranja po 84) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA****9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Glaxo Group Limited

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

EU/1/11/681/012

13. ŠTEVILKA SERIJE

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA (BREZ MODREGA OKENCA - SAMO SKUPNO PAKIRANJE)****1. IME ZDRAVILA**

Trobalt 200 mg filmsko obložene tablete
retigabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg retigabina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

84 filmsko obloženih tablet
Sestavina skupnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

EU/1/11/681/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

trobalt 200 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA (BREZ MODREGA OKENCA - SAMO SKUPNO PAKIRANJE)****1. IME ZDRAVILA**

Trobalt 300 mg filmsko obložene tablete
retigabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg retigabina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

84 filmsko obloženih tablet
Sestavina skupnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

EU/1/11/681/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

trobalt 300 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA (BREZ MODREGA OKENCA - SAMO SKUPNO PAKIRANJE)****1. IME ZDRAVILA**

Trobalt 400 mg filmsko obložene tablete
retigabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 400 mg retigabina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

84 filmsko obloženih tablet
Sestavina skupnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/681/012

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

trobalt 400 mg

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Trobalt 50 mg filmsko obložene tablete
Trobalt 100 mg filmsko obložene tablete
Trobalt 200 mg filmsko obložene tablete
Trobalt 300 mg filmsko obložene tablete
Trobalt 400 mg filmsko obložene tablete
retigabin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Trobalt in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Trobalt
3. Kako jemati zdravilo Trobalt
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Trobalt
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Trobalt in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina v zdravilu Trobalt je retigabin. Zdravilo Trobalt spada v skupino zdravil, imenovanih *antiepileptiki*. Deluje tako, da prepreči prekomerno dejavnost možganov, ki povzroči epileptične napade (imenujejo jih tudi "napadi krčev").

Zdravilo Trobalt se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov, ki prizadenejo eno stran možganov (parcialni napad). Li se lahko ali ne širi na večja področja obeh strani možganov (sekundarna generalizacija). Uporablja se skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje epilepsije pri odraslih pri katerih so še vedno prisotni epileptični napadi in tam, kjer druge kombinacije zdravil za zdravljenje epilepsije niso bile učinkovite.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Trobalt

Ne jemljite zdravila Trobalt

- če ste alergični na retigabin ali katerokoli drugo sestavino zdravila Trobalt (naštete so v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Trobalt se posvetujte z zdravnikom:

- če ste stari 65 let ali več,
- če imate težave z ledvicami ali jetri.

Če kaj od tega velja za vas, morate povedati zdravniku. Zdravnik se lahko odloči, da vam bo dal manjši odmerek.

Bodite pozorni na resne simptome

Zdravilo Trobalt lahko povzroča resne neželene učinke, med drugim nezmožnost odvajanja urina (*retenco urina*) in težave z duševnim zdravjem. Da boste zmanjšali tveganje za pojav težav, morate biti med uporabo zdravila Trobalt pozorni na določene simptome. Glejte "Bodite pozorni na resne simptome" v poglavju 4.

Spremenjena barva kože, nohtov, ustnic in oči ter težave z očmi, ki jih povzročajo spremembe v centru mrežnice (makulopatija).

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Trobalt več let, so poročali o spremenjeni barvi delov očesa, vključno z mrežnico (na zadnji notranji strani očesa) (glejte poglavje 4).

Poročali so o težavah z očmi, ki so jih povzročile spremembe v centru mrežnice (makulopatija) pri ljudeh, ki so jemali zdravilo Trobalt (glejte poglavje 4).

Zdravnik vam bo svetoval, da pred začetkom zdravljenja opravite očesni pregled. Očesni pregled je treba ponavljati vsaj na šest mesecev med jemanjem zdravila Trobalt. Če se pojavijo nepravilnosti, boste zdravljenje končali, razen če ni na voljo nobenih drugih ustreznih zdravil. Če boste zdravljenje z zdravilom Trobalt nadaljevali, vas bo zdravnik natančneje nadziral.

Obvestite svojega zdravnika, če med zdravljenjem z zdravilom Trobalt opazite kakršne koli spremembe vida.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Trobalt več let so poročali tudi o podre-sivih spremembah barve kože, ustnic ali nohtov (glejte poglavje 4). Spremembe barve se lahko včasih pojavijo skupaj s spremembami barve delov očesa. Če opazite takšne spremembe med zdravljenjem z zdravilom Trobalt, obvestite svojega zdravnika. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, ali naj zdravljenje z zdravilom Trobalt nadaljujete.

Srčne motnje

Zdravilo Trobalt lahko vpliva na srčni ritem. Verjetnost, da se to zgodi, je večja:

- če jemljete še kakšna druga zdravila,
- če že imate kakšne težave s srcem,
- če imate nizek kalij (*hipokaliemija*) ali nizek magnezij (*hipomagneziemija*) v krvi,
- če ste stari 65 let ali več.

Če kaj od tega velja za vas, ali če opazite kakšne nenavadne spremembe srčnega ritma (npr. prehitro ali prepočasno bitje srca), morate to povedati zdravniku. Morda boste med jemanjem zdravila Trobalt potrebovali dodatne preglede (vključno z elektrokardiogramom [EKG]); to je preiskava, ki beleži električno delovanje vašega srca).

Razmišljanje o samopoškodovanju ali samomoru

Pri majhnem številu oseb, ki so dobivale zdravila proti epilepsiji, kakršno je zdravilo Trobalt, se je pojavilo razmišljanje o samopoškodovanju ali samomoru. Če se vam kadarkoli pojavi takšno razmišljanje,

se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če morate opraviti preiskavo krvi ali urina

Zdravilo Trobalt lahko vpliva na izvide nekaterih preiskav. Če morate opraviti preiskavo krvi ali urina:

Povejte osebi, ki je naročila preiskavo, da jemljete zdravilo Trobalt.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Trobalt ni priporočljivo za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let. Varnost in učinkovitost v tej starostni skupini še nista znani.

Druga zdravila in zdravilo Trobalt

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali, ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo.

Zdravilo Trobalt lahko vpliva na nekatere anestetike (npr. natrijev tiopental). Če imate predvideno operacijo v splošni anesteziji:

Zdravniku morate dovolj zgodaj povedati, da jemljete zdravilo Trobalt.

Zdravilo Trobalt z alkoholom

Pitje alkohola hkrati z jemanjem zdravila Trobalt lahko povzroči zamegljen vid. Bodite posebej pozorni, dokler ne veste, kako zdravilo Trobalt in alkohol vplivata na vas.

Nosečnost in dojenje

Ni podatkov o varnosti za zdravilo Trobalt pri nosečnicah. Uporaba zdravila Trobalt med nosečnostjo se ne priporoča. Med zdravljenjem z zdravilom Trobalt morate uporabljati zanesljivo kontracepcijsko zaščito, da ne boste zanosili.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Ne prekinite zdravljenja, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom. Zdravnik bo pretehtal koristi, ki jih jemanje zdravila Trobalt med obdobjem nosečnosti pomeni za vas v primerjavi s kakršnimkoli tveganjem za vašega otroka.

Ni znano, ali lahko zdravilna učinkovina zdravila Trobalt prehaja v materino mleko.

O dojenju med jemanjem zdravila Trobalt se posvetujte z zdravnikom. Vaš zdravnik bo pretehtal koristi, ki jih jemanje zdravila Trobalt med obdobjem dojenja pomeni za vas, v primerjavi z morebitnim tveganjem za otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Trobalt vam lahko povzroči omotico ali zaspanost in povzroči dvojen ali zamegljen vid.

Ne upravljajte vozil ali strojev, dokler ne veste, kako zdravilo Trobalt vpliva na vas.

Z zdravnikom se morate posvetovati o vplivu vaše epilepsije na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

3. Kako jemati zdravilo Trobalt

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila morate vzeti

Največji začetni odmerek zdravila Trobalt je 100 mg trikrat na dan (skupaj 300 mg na dan). Zdravnik vam lahko odmerek v nekaj tednih postopoma prilagodi, tako da so vaši napadi bolje obvladani in je neželenih učinkov čim manj. Največji odmerek je 400 mg trikrat na dan (skupaj 1.200 mg na dan). Če ste starejši od 65 let, vam bodo ponavadi dali zmanjšan začetni odmerek; vaš zdravnik lahko zmanjša največji odmerek na 900 mg na dan.

Če imate težave z ledvicami ali jetri, vam zdravnik lahko predpiše manjši odmerek zdravila Trobalt.

Ne vzemite več zdravila Trobalt, kot vam je naročil zdravnik. Mine lahko nekaj tednov, preden se ugotovi odmerek zdravila Trobalt, ki je pravi za vas.

Kako jemati zdravilo Trobalt

Zdravilo Trobalt se jemlje peroralno. Tableto pogoltnite celo. Ne grizite je, ne drobite in ne lomite. Zdravilo Trobalt lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Trobalt, kot bi smeli

Če vzamete preveč tablet zdravila Trobalt, lahko obstaja večja verjetnost neželenih učinkov ali katerega od teh simptomov:

- vznemirjenost, agresivnost ali razdražljivost,
- vpliv na srčni ritem.

Če kadarkoli vzamete več zdravila Trobalt, kot je predpisano, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Če je mogoče, mu pokažite pakiranje zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Trobalt

Če ste pozabili vzeti katerikoli odmerek, preprosto vzemite pozabljeni odmerek, čim se spomnite. Po tem morajo preteči najmanj 3 ure, preden vzamete naslednji odmerek.

Ne vzemite več kot en odmerek naenkrat, da bi nadomestili pozabljenega. Če niste prepričani, kaj storiti, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Ne nehajte jemati zdravila Trobalt, ne da bi vam to naročil zdravnik.

Zdravilo Trobalt uporabljajte toliko časa, kot vam svetuje zdravnik. Ne nehajte ga jemati, razen če vam to svetuje zdravnik.

Če ste prenehali jemati zdravilo Trobalt

Če nenadoma nehate jemati zdravilo Trobalt, se vam napadi lahko povrnejo ali poslabšajo. Ne zmanjšajte odmerka, če vam tega ne naroči zdravnik. Pri prenehanju jemanja zdravila Trobalt je pomembno odmerek zmanjševati postopoma, v teku vsaj 6 tednov.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Trobalt neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Bodite pozorni na resne simptome

Spremenjena barva delov očesa, vključno z mrežnico (na zadnji notranji strani očesa): To je pogosto pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Trobalt več let.

Težave z očmi, ki jih povzročajo spremembe v centru mrežnice (makulopatija): pri ljudeh, ki jemljejo zdravilo Trobalt so lahko pogoste. Opazite lahko zameglitev centralnega vida in težave s prepoznavanjem obrazov. Sprva te spremembe morda ne vplivajo na vaš vid, vendar se lahko s časom poslabšajo.

V nekaterih primerih se lahko spremembe v pigmentaciji v očeh izboljšajo, ko prenehate jemati zdravilo Trobalt.

Zdravnik vam bo svetoval, da pred začetkom zdravljenja opravite očesni pregled. Očesni pregled je treba ponavljati vsaj na šest mesecev med jemanjem zdravila Trobalt. Če se pojavijo nepravilnosti, boste zdravljenje končali, razen če ni na voljo nobenih drugih ustreznih zdravil. Če boste zdravljenje z zdravilom Trobalt nadaljevali, vas bo zdravnik natančneje nadziral.

Modro-sive spremembe barve kože, ustnic ali nohtov: To je zelo pogosto pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Trobalt več let. Spremembe barve se lahko včasih pojavijo skupaj s spremembami barve

delov očesa. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, ali naj zdravljenje z zdravilom Trobalt nadaljujete.

Težave z odvajanjem urina

Te so pri osebah, ki jemljejo zdravilo Trobalt, pogoste in lahko povzročijo, da oseba sploh ne more odvajati urina. Verjetnost tega je največja v prvih mesecih zdravljenja z zdravilom Trobalt. Med simptomi so:

- bolečine pri odvajanju urina (*dizurija*),
 - težave pri začetku uriniranja,
 - nezmožnost odvajanja urina (*retenca urina*).
- Zdravniku morate takoj povedati, če se vam pojavi kateri od teh simptomov.

Težave z duševnim zdravjem

Te so pri osebah, ki jemljejo zdravilo Trobalt, pogoste in verjetnost njihovega pojava je največja v prvih mesecih zdravljenja z zdravilom Trobalt. Med simptomi so:

- zmedenost,
- psihoetične motnje (hude težave z duševnim zdravjem),
- halucinacije (videnje ali slišanje stvari, ki jih ni).

Zdravniku morate čim prej povedati, če se vam pojavi kateri od teh simptomov. Zdravnik se lahko odloči, da zdravilo Trobalt za vas ni primerno.

Zelo pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb:

- omotica,
- zaspanost,
- pomanjkanje energije.

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb:

- kri v urinu, nenormalno obarvan urin,
- občutek dezorientiranosti, tesnoba,
- težave s spominom (*amnezija*),
- težave pri branju, pisanju ali pripovedovanju tistega, kar mislite, ali težave z razumevanjem besed,
- težave s pozornostjo,
- pomanjkanje koordinacije, občutek vrtenja (*vrtočlavica*), težave z ravnotežjem, težave s hojo,
- tresenje, nenadno trzanje mišic (*mioklonus*),
- mravljinčenje ali omtvelost v dlaneh in stopalih,
- dvojen ali zamagljen vid,
- zaprtost, slabost v želodcu (*navzea*), težave z želodcem, suha usta,
- povečanje telesne mase, večji apetit,
- oteklota spodnjega dela nog in stopal,
- občutek šibkosti ali splošno slabo počutje,
- spremembe v delovanju jeter; to se pokaže pri preiskavah krvi.

Občasni neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb:

- počasno ali zmanjšano gibanje mišic,
- težave s požiranjem,
- kožni izpuščaj,
- čezmerno znojenje,
- ledvični kamni.

Starejši

Če ste stari 65 let ali več, je večja verjetnost pri vas kot pri mlajših odraslih bolnikih, da boste dobili naslednje simptome:

- zaspanost,
- težave s spominom,
- težave z ravnotežjem, zmanjšana koordinacija, občutek vrtenja (*vrtoглаvica*), težave s hojo,
- tresenje.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Trobalt

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pakiranju. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Tak ukrep pomaga varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Trobalt

Zdravilna učinkovina je retigabin. Ena tableta vsebuje 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg ali 400 mg retigabina.

Pomožne snovi so: premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), smukec (E553b), sojin lecitin in ksantanski gumi.

50-mg in 400-mg tablete vsebujejo tudi indigotin (E132) in karmin (E120).

100-mg in 300-mg tablete vsebujejo tudi indigotin (E132) in rumeni železov oksid (E172).

200-mg tablete vsebujejo tudi rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Trobalt in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete Trobalt 50 mg so škrlatne barve, okrogle in označene z "RTG 50" na eni strani. Vsako pakiranje vsebuje pretisne omote z 21 ali 84 filmsko obloženimi tabletami.

Filmsko obložene tablete Trobalt 100 mg so zelene barve, okrogle in označene z "RTG 100" na eni strani. Vsako pakiranje vsebuje pretisne omote z 21 ali 84 filmsko obloženimi tabletami.

Filmsko obložene tablete Trobalt 200 mg so rumene barve, podolgovate in označene z "RTG-200" na eni strani. Vsako pakiranje vsebuje pretisne omote s 84 ali 2 x 84 filmsko obloženimi tabletami.

Filmsko obložene tablete Trobalt 300 mg so zelene barve, podolgovate in označene z "RTG-300" na eni strani. Vsako pakiranje vsebuje pretisne omote s 84 ali 2 x 84 filmsko obloženimi tabletami.

Filmsko obložene tablete Trobalt 400 mg so škrlatne barve, podolgovate in označene z "RTG-400" na eni strani. Vsako pakiranje vsebuje pretisne omote s 84 ali 2 x 84 filmsko obloženimi tabletami.

V vaši državi morda na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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 238171

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

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00

medical.x.si@gsk.com

Ireland

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

Ísland

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

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA IV
OSNOVE ZA ŠE ENO DODATNO PODALJŠANJE

OSNOVE ZA ŠE ENO DODATNO PODALJŠANJE

Na osnovi podatkov, ki so na voljo od prve odobritve dovoljenja za promet, CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem za zdravilo Troblat, še vedno pozitivno, vendar je potrebno skrbno spremljati njegov varnostni profil zaradi sledečih razlogov:

Pri uporabi zdravila Troblat so opazili težave z očmi, vključno s pigmentnimi spremembami mrežnice. Ostajajo negotovosti glede vpliva tega tveganja na bolnike, kajti obstaja možnost funkcionalnih motenj povezanih z retinopatijo, vključno s potencialno hudo okvaro vida.

Na osnovi varnostnega profila zdravila Troblat CHMP zato zaključuje, da mora imetnik DzP predložiti še eno dodatno vlogo za podaljšanje dovoljenja za promet čez 5 let.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet