

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 50 mg retigabina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Tablete od 50 mg:

Ljubičaste, okrugle, filmom obložene tablete s oznakom "RTG 50" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Trobalt je indiciran kao dodatna terapija parcijalnih napadaja rezistentnih na lijekove sa ili bez sekundarne generalizacije u bolesnika s epilepsijom, u dobi od 18 godina ili starijih, kada su se ostale odgovarajuće kombinacije lijekova pokazale neadekvatne ili se nisu podnosile.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako bi se postigao optimalan odnos djelotvornosti i podnošljivosti, Trobalt se mora titrirati prema individualnom terapijskom odgovoru bolesnika.

Najviša ukupna dnevna početna doza je 300 mg (100 mg tri puta na dan). Nakon toga, ukupna dnevna doza povisuje se svakog tjedna za maksimalno 150 mg, prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika. Očekuje se da će djelotvorna doza održavanja biti između 600 mg/dan i 1200 mg/dan.

Najviša ukupna doza održavanja je 1200 mg/dan. Sigurnost i djelotvornost doza viših od 1200 mg/dan nije utvrđena.

Ako bolesnici propuste uzeti jednu ili više doza, preporučuje se da zadnju propuštenu dozu uzmu čim se sjetite da su je propustili.

Nakon uzimanja te propuštene doze treba proći barem tri sata prije uzimanja sljedeće doze, nakon čega bi se trebalo nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Ukidanje terapije lijekom Trobalt mora se učiniti postupnim smanjivanjem doze (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrega

Retigabin i njegovi metaboliti prvenstveno se eliminiraju putem bubrega.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim oštećenjima bubrega (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze i doze održavanja lijeka Trobalt za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povisiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Oštećenje jetre

Nije potrebno smanjivanje doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5-6; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova ≥ 7 ; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg, te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povisiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene retigabina u djece mlađe od 18 godina još nisu istražene. Nema raspoloživih podataka.

Starije osobe (65 godina i starije)

Postoje samo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti retigabina u bolesnika starijih od 65 godina. Kod starijih bolesnika preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg/dan, te se tijekom titracijskog razdoblja prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti bolesnika treba povisiti svakog tjedna za najviše 150 mg. Ne preporučuju se doze veće od 900 mg/dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Trobalt se mora uzimati peroralno, svakog dana u tri manje doze. Može se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Tableta se treba progutati cijela, a ne smije se žvakati, mrviti ili lomiti u dijelove.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji oka

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s lijekom Trobalt prijavljene su promjene pigmentacije u tkivima oka (diskoloracija) koje uključuju i promjene na mrežnici, a ponekad su, ali ne i uvijek, bile praćene promjenama pigmentacije kože, usana ili noktiju (vidjeti sljedeći odjeljak i dio 4.8). Trenutno nije poznata dugoročna prognoza ovakvih nalaza, ali se neke od prijave vežu uz oštećenje vida. Potrebno je provesti sveobuhvatan oftalmološki pregled (koji uključuje ispitivanje vidne oštine, pregled slit lampom i fundoskopiju) na početku i potom barem svakih 6 mjeseci tijekom trajanja liječenja. Ako se zamijeti pigmentacija mrežnice ili promjene vida, liječenje lijekom Trobalt treba nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene potencijalnih rizika u odnosu na korist. Treba prekinuti uzimanje lijeka Trobalt, osim ako druge prikladne mogućnosti liječenja nisu dostupne. Ako se uzimanje lijeka nastavi, bolesnika treba pažljivo pratiti.

Poremećaji kože

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s lijekom Trobalt prijavljene su promjene pigmentacije (diskoloracija) kože, usana ili noktiju, ponekad, ali ne i uvijek, praćene pigmentnim promjenama u tkivima oka, (vidjeti prethodni odjeljak i dio 4.8). U bolesnika koji razvijaju navedene promjene,

liječenje retigabinom treba se nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene omjera rizika i koristi njegove primjene.

Retencija urina

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježena je retencija urina, dizurija i odgoda početka mokrenja, načelno unutar prvih 8 tjedana liječenja (vidjeti dio 4.8). U bolesnika kod kojih postoji rizik za razvoj retencije urina, Trobalt se mora uzimati uz mjere opreza te se bolesnici trebaju upozoriti na mogući rizik od ovih učinaka.

QT interval

Ispitivanje srčane provodljivosti u zdravih ispitanika pokazalo je da retigabin titriran na dozu od 1200 mg/dan produljuje QT interval. Unutar tri sata od doziranja zabilježen je srednji porast individualnih korigiranih QT intervala (engl. Individual Corrected QT Interval - QTcI) do 6,7 ms (gornja granica od 95% CI u jednom smjeru 12,6 ms). Potreban je oprez kod propisivanja lijeka Trobalt s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, kao i u bolesnika kod kojih je utvrđen produljeni QT interval, bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, ventrikularnom hipertrofijom, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom, kao i kod uvođenja liječenja bolesnicima koji imaju 65 godina ili više.

Prije započinjanja terapije lijekom Trobalt, kod navedenih bolesnika preporučuje se snimiti elektrokardiogram (EKG), a u onih s početnim korigiranim QT intervalom >440 ms treba snimiti EKG i nakon postizanja doze održavanja.

Psihijatrijski poremećaji

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježeni su smeteno stanje, psihotični poremećaji i halucinacije (vidjeti dio 4.8). Takvi učinci općenito su zamijećeni tijekom prvih 8 tjedana liječenja i često su doveli do ukidanja liječenja kod bolesnika koji su imali navedene smetnje. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućem riziku od ovih učinaka.

Rizik od samoubojstva

Suicidalne ideje i ponašanje zabilježeni su kod bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Metaanalize randomiziranih ispitivanja antiepileptika kontroliranih placebom također su pokazale malo povišeni rizik od suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam djelovanja ovog rizika nije poznat te raspoloživi podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika kod lijeka Trobalt.

Stoga treba pratiti znakove suicidalnih misli i ponašanja u bolesnika i razmotriti odgovarajuću terapiju. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako se pojave znakovi suicidalnih misli ili ponašanja.

Starije osobe (65 godina i starije)

Stariji bolesnici mogu imati povišeni rizik za poremećaje u središnjem živčanom sustavu, retenciju urina i fibrilaciju atrijsa. U toj populaciji Trobalt se mora oprezno koristiti te se preporučuje smanjenje početne doze kao i doze održavanja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Napadaji zbog prekida liječenja

Kao i drugi antiepileptici, Trobalt se mora ukidati postupno kako bi se mogućnost ponovljenih napadaja svela na najmanju moguću mjeru. Preporučuje se smanjivati dozu lijeka Trobalt tijekom razdoblja od najmanje 3 tjedna, osim u slučaju kada je nagli prekid nužan zbog sigurnosnih razloga.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija s drugim lijekovima provedena su samo na odraslim osobama.

Drugi antiepileptici

Podaci *in vitro* ukazivali su na niski potencijal za interakciju s drugim antiepileptičkim lijekovima (vidjeti dio 5.2). Potencijal interakcije lijekova procjenjivan je stoga temeljem skupne analize više

kliničkih ispitivanja, i iako se ne smatraju jednako robusni kao ciljano kliničko ispitivanje interakcija, rezultati potvrđuju *in vitro* podatke.

Temeljem tih skupnih podataka, retigabin nije imao klinički značajne učinke na plazmu s koncentracijama sljedećih antiepileptika:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, pregabalin, topiramat, valproat, zonisamid.

Nadalje, temeljem skupnih podataka, nije bilo klinički značajnih djelovanja sljedećih antiepileptika na farmakokinetiku retigabina:

- lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramat, valproat.

Ta analiza pokazala je i da nema klinički značajnog učinka induktora (fenitoin, karbamazepin i fenobarbital) na klirens retigabina.

Međutim, podaci stanja dinamičke ravnoteže od ograničenog broja bolesnika iz manjih ispitivanja faze II ukazuju da:

- fenitoin može smanjiti sistemsku izloženost retigabinu za 35%
- karbamazepin može smanjiti sistemsku izloženost retigabinu za 33%

Interakcije s digoksinom

Podaci dobiveni iz *in vitro* ispitivanja pokazali su da N-acetil metabolit retigabina (NAMR) inhibira prijenos digoksina posredovan P-glikoproteinom ovisno o koncentraciji.

Na temelju ispitivanja na zdravim dobrovoljcima, primjena terapijskih doza Trobalt (600 – 1200 mg/dan) rezultirala je manjim porastom (8-18%) AUC digoksina nakon jednokratne peroralne doze digoksina. Porast nije bio ovisan o dozi lijeka Trobalt i ne smatra se klinički značajnim. Nije bilo značajne promjene C_{max} digoksina. Prilagodba doze digoksina nije potrebna.

Interakcija s anesticima

Trobalt može produljiti trajanje anestezije inducirane nekim anesticima (na primjer natrijev tiopental; vidjeti dio 5.1).

Interakcija s alkoholom

Istovremena primjena etanola (1,0 g/kg) i retigabina (200 mg) u zdravih dobrovoljaca rezultirala je povišenom stopom zamućenja vida. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućim utjecajima na vid pri istovremenom uzimanju lijeka Trobalt i alkohola.

Laboratorijske pretrage

Pokazano je da retigabin može interferirati s kliničkim laboratorijskim nalazom bilirubina u serumu i urinu što može rezultirati lažno povišenim nalazima.

Oralni kontraceptivi

Pri dozama retigabina do 750 mg dnevno nije bilo klinički značajnog učinka retigabina na farmakokinetiku estrogenske (etinilestradiol) ili progesteronske (noretindron) komponente tablete oralnih kontraceptiva. Nadalje, nije bilo klinički značajnog učinka tablete niskodoznih kombiniranih oralnih kontraceptiva na farmakokinetiku retigabina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opći rizik povezan s antiepilepticima

Žene koje mogu imati djecu treba savjetovati specijalist. Kada žena planira trudnoću, potrebu za terapijom antiepilepticima treba revidirati. Treba izbjegavati nagle prekide antiepileptičke terapije kod

žena s epilepsijom jer bi to moglo uzrokovati napadaje s ozbiljnim posljedicama za ženu i nerođeno dijete.

U usporedbi s očekivanom incidencijom u općoj populaciji od oko 3%, rizik od kongenitalnih malformacija djece se kod majki koje su liječene antiepilepticima povećava 2 ili 3 puta. Najučestalije zabilježene malformacije su rascjepi usana, kardiovaskularne malformacije i poremećaji neuralne cijevi. Istovremeno liječenje s više antiepileptika povezuje se s većim rizikom kongenitalnih malformacija nego monoterapija te bi se stoga, kad god je to moguće, trebala koristiti monoterapija.

Rizici povezani s lijekom Trobalt

Nema dostatnih podataka o primjeni retigabina u trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod životinja su nedostatna budući da su razine koncentracija u plazmi u tim ispitivanjima bile manje od preporučenih doza kod ljudi (vidjeti dio 5.3). U razvojnom ispitivanju na štakorima u kojem su majke tijekom trudnoće tretirane retigabinom, u mladunaca je zabilježen zakašnjeni razvoj refleksnog odgovora na auditivni podražaj (vidjeti dio 5.3). Nije poznat klinički značaj tog nalaza.

Trobalt se ne preporučuje tijekom trudnoće, kao ni ženama u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepcijska sredstva.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se retigabin u majčinom mlijeku u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se retigabin i/ili njegovi metaboliti izlučuju putem majčinog mlijeka. Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije lijekom Trobalt treba donijeti uzimajući u obzir prednosti dojenja za dijete kao i prednosti terapije lijekom Trobalt za majku.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije bilo učinaka na plodnost povezanih s terapijom retigabinom. Međutim, razine koncentracije u plazmi u tim ispitivanjima bile su niže od onih koje nalazimo u ljudi pri preporučenim dozama (vidjeti dio 5.3).

Nije utvrđen učinak retigabina na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, osobito tijekom titracije (vidjeti dio 4.8), zabilježene su nuspojave poput omaglice, somnolencije, diplopije i zamućenja vida. Pri započinjanju terapije, kao i nakon svakog titracijskog koraka, preporučuje se obavijestiti bolesnike o tim rizicima te ih savjetovati da ne upravljaju vozilima i strojevima dok ne utvrde kako Trobalt djeluje na njih.

Budući da postoje individualne razlike u odgovoru na terapiju svim antiepilepticima, preporučuje se da liječnik s bolesnikom razgovara o pitanju epilepsije i upravljanja vozilima.

4.8 Nuspojave

U skupnim podacima o sigurnosti iz tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana istraživanja, nuspojave su općenito bile blagog do umjerenog intenziteta, a najčešće su zabilježene tijekom prvih 8 tjedana terapije. Očigledna povezanost s dozom utvrđena je za vrtoglavicu, pospanost, smeteno stanje, afaziju, abnormalnu koordinaciju, tremor, poremećaj ravnoteže, tegobe s pamćenjem, poremećaj hoda, zamućenje vida i konstipaciju.

Nuspojave koje su najčešće dovele do prestanka liječenja bile su omaglica, somnolencija, umor i konfuzno stanje.

Sljedeće dogovorene vrijednosti su korištene za klasifikaciju učestalosti nuspojava:

Vrlo često:	$\geq 1/10$
Često:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Manje često:	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rijetko:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Vrlo rijetko:	$< 1/10\ 000$.

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane		Povećanje tjelesne težine Povećani apetit	
Psihijatrijski poremećaji		Konfuzno stanje Psihoteični poremećaji Halucinacije Dezorijentiranost Anksioznost	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Somnolencija ¹	Amnezija ¹ Afazija Poteškoće s koordinacijom ¹ Vrtoglavica ¹ Parestezija Tremor ¹ Poremećaj ravnoteže ¹ Tegobe s pamćenjem ¹ Disfazija Dizartrija Poremećaji pažnje Poremećaji hoda ¹ Mioklonus	Hipokinezija
Poremećaji oka	Pigmentne promjene (diskoloracija) u tkivima oka, uključujući mrežnicu, zamijećene su nakon nekoliko godina liječenja. Neke od navedenih prijave su bile povezane s poremećajem vida.	Diplopija Zamućenje vida	
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina Konstipacija Dispepsija Suha usta	Disfagija
Poremećaji jetre i žuči		Povišene vrijednosti jetrenih proba	

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Plavo-siva diskoloracija noktiju, usana i/ili kože, zamijećena općenito uz više doze i nakon više godina liječenja		Kožni osip Hiperhidroza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Dizurija Odgoda početka mokrenja Hematurija Kromaturija	Retencija urina Nefrolitijaza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Astenija Malaksalost Periferni edem	

¹ Podaci dobiveni od starijih bolesnika ukazuju da oni imaju veću vjerojatnost određenih tegoba od strane središnjeg živčanog sustava.

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s tegobama pražnjenja, uključujući retenciju urina, zabilježene su u 5% bolesnika koji su primali retigabin u skupnim podacima o sigurnosti (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije i nije primijećena očigledna povezanost s dozom.

U skupnim podacima bolesnika koji su primali retigabin, u njih 9% zabilježeno je konfuzno stanje, halucinacije u 2% bolesnika i psihotični poremećaji u 1% bolesnika (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije, a očigledna povezanost s dozom primijećena je samo za smeteno stanje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Postoje ograničena iskustva kod predoziranja retigabinom.

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježena su predoziranja retigabinom s više od 2500 mg/dan. Uz nuspojave zabilježene pri terapijskim dozama, simptomi predoziranja retigabinom dodatno uključuju agitaciju, agresivno ponašanje i razdražljivost. Sekvele nisu zabilježene.

U ispitivanju na dobrovoljcima, kod dva ispitanika javila se srčana aritmija (srčani arrest/asistola ili ventrikularna tahikardija) i to unutar tri sata nakon primanja jednostruke doze retigabina od 900 mg. Aritmije su spontano prošle i oba dobrovoljca oporavila su se bez sekvela.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja preporučuje se primijeniti odgovarajuću suportivnu terapiju prema kliničkoj indikaciji, koja obuhvaća i monitoriranje elektrokardiograma (EKG-a). Daljnji postupci zbrinjavanja trebaju biti sukladno preporukama nacionalnog centra za otrovanja na mjestima gdje on postoji.

Pokazalo se da se hemodijalizom može smanjiti koncentracija retigabina i NAMR u plazmi za oko 50%.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX21.

Mehanizam djelovanja

Kalijevi kanali su jedni od naponom reguliranih ionskih kanala koje nalazimo u živčanim stanicama i predstavljaju važnu determinantu živčane aktivnosti. *In vitro* ispitivanja ukazuju da retigabin primarno djeluje otvaranjem neuronskih kalijevih kanala (KCNQ2 [Kv7.2] i KCNQ3 [Kv7.3]). To stabilizira potencijal membrane u mirovanju i regulira električnu podražljivost neurona ispod praga podražaja sprječavajući stoga početak epileptiformnih izbijanja akcijskih potencijala. Mutacije KCNQ kanala nalazimo u nekoliko nasljednih poremećaja u ljudi, uključujući epilepsiju (KCNQ2 i 3). Mehanizam djelovanja retigabina na kalijeve kanale je dobro opisan, međutim druge mehanizme putem kojih retigabin može imati antiepileptogene učinke tek treba u potpunosti razjasniti.

U raznim modelima za ispitivanje napadaja, retigabin je povisio prag za induciranje napadaja maksimalnim elektrošokom, pentilentetrazolom, pikrotoksinom i N-metil-D-aspartatom (NMDA). Retigabin je pokazao i inhibitorna svojstva u više „kindling modela“, primjerice u stanju potpuno razvijenih ponavljanih spontanih napadaja i u nekim slučajevima tijekom razvoja ponavljanih napadaja. Uz to, retigabin je bio djelotvoran u sprječavanju napadaja tijekom epileptičkih statusa u glodavaca s kobaltom induciranim epileptogenim lezijama i u inhibiranju toničkih ekstenzornih napadaja u genetski podložnih miševa. Relevantnost ovih modela za epilepsiju u ljudi, međutim, nije poznata.

Farmakodinamički učinci

Kod štakora, retigabin je produljio vrijeme spavanja koje je bilo inducirano natrijevim tiopentalom s oko 4 minute na 53 minute, a vrijeme spavanja koje je bilo inducirano s propofolom s oko 8 minuta na 12 minuta. Nije bilo učinka na vrijeme spavanja koje je bilo inducirano halotanom ili natrijevim metohexitalom. Trobalt može produljiti vrijeme trajanja anestezije koja je inducirana nekim anestetima (primjerice natrijevim tiopentalom).

Klinička djelotvornost dodatne terapije retigabinom kod parcijalnih napadaja

Kako bi se procijenila djelotvornost retigabina kao dodatne terapije kod parcijalnih napadaja s ili bez sekundarne generalizacije, provedena su tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja kontrolirana placebom na ukupno 1239 odrasla bolesnika. Svi bolesnici koji su uključeni u ispitivanja morali su imati napadaje koji nisu bili pod adekvatnom kontrolom s istovremenom primjenom jednog do tri antiepileptika, a više od 75% svih bolesnika uzimalo je istovremeno dva ili više antiepileptička lijeka. U svim ispitivanjima, bolesnici su imali srednje trajanje epilepsije od 22 godine, a medijan učestalosti napadaja bio je u rasponu od 8 do 12 tijekom 28 dana. Bolesnici su bili randomizirani za primanje placebo ili retigabina u dozama od 600, 900 ili 1200 mg/dan (vidjeti Tablicu 1). Tijekom početnog razdoblja u trajanju od 8 tjedana, bolesnici su morali imati 4 ili više parcijalnih napadaja tijekom 28 dana. Bolesnici nisu mogli biti bez napadaja tijekom razdoblja od 21 i više dana. Razdoblje faze održavanja trajalo je 8 ili 12 tjedana.

Primarne mjere ishoda za procjenu djelotvornosti bile su:

- postotak promjene ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana od početnog razdoblja do dvostruko-slijepa faze (kombinirane faze titracije i održavanja) u sva tri ispitivanja
- stopa bolesnika s odgovorom (definirano kao postotak bolesnika u kojih je došlo do $\geq 50\%$ smanjenja ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana) od početnog razdoblja do faze održavanja (samo u ispitivanjima 301 i 302).

Retigabin se pokazao učinkovitim kao dodatna terapija odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima u tri klinička ispitivanja (Tablica 1). Retigabin je bio statistički značajno superiorniji od placeba za doze od 600 mg/dan (jedno ispitivanje), 900 mg/dan (dva ispitivanja) i 1200 mg/dan (dva ispitivanja).

Ispitivanja nisu bila osmišljena za procjenu određenih kombinacija antiepileptika. Posljedično tomu, djelotvornost i sigurnost retigabina kod istovremenog uzimanja s antiepilepticima koji se rjeđe koriste kao osnovna terapija, uključujući levetiracetam, u kliničkim ispitivanjima nije sa sigurnošću dokazana.

Tablica 1. Sažetak promjene postotka ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana i stope bolesnika s odgovorom

Ispitivanje (n=populacija u dvostruko-slijepoj fazi; n=populacija u fazi održavanja)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dan	900 mg/dan	1200 mg/dan
Ispitivanje 205 (n=396; n=303)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Stopa bolesnika s odgovorom (sekundarna mjera ishoda)	26%	28%	41%	41%
Ispitivanje 301 (n=305; n=256)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-18%	~	~	-44%*
Stopa bolesnika s odgovorom	23%	~	~	56%
Ispitivanje 302 (n=538; n=471)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-16%	-28%*	-40%*	~
Stopa bolesnika s odgovorom	19%	39%*	47%*	~

* Statistički značajno, $p \leq 0,05$

~ Doza se nije ispitivala

U otvorenim ispitivanjima koja su se provela u nastavku tri placebo kontrolirana ispitivanja zadržana je perzistentnost djelotvornosti tijekom evaluacijskog razdoblja od barem 12 mjeseci (365 bolesnika).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u dječjih bolesnika od 0 do 2 godine s Lennox Gastaut sindromom (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u djece).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u dječjih bolesnika starosti od 2 do 18 godina s Lennox Gastaut sindromom, te u dječjih bolesnika od 0 do 18 godina s parcijalnim napadajima (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u djece).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jedne i nakon više peroralnih doza retigabin se brzo apsorbira s medijanom vrijednosti t_{max} općenito između 0,5 i 2 sata. Apsolutna peroralna bioraspodivnost retigabina prema intravenskoj dozi je oko 60%.

Primjena retigabina uz obrok s velikom količinom masti nije rezultirala promjenama ukupne apsorpcije retigabina, ali je hrana umanjila varijabilnost C_{max} (23%) u usporedbi s ispitanicima natašte

(41%), i dovela do povećanja C_{max} (38%). Ne očekuje se da bi učinak hrane na C_{max} u uobičajenim kliničkim uvjetima bio klinički značajan. Trobalt se stoga može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Retigabin je približno 80% vezan na proteine plazme u koncentracijskom rasponu od 0,1 do 2 µg/ml. Nakon intravenskog doziranja volumen distribucije retigabina u stanju dinamičke ravnoteže je 2 do 3 l/kg.

Biotransformacija

Retigabin se u ljudi ekstenzivno metabolizira. Značajan dio doze retigabina pretvara se u neaktivne N-glukuronide. Retigabin se metabolizira i u N-acetil metabolit (NAMR) koji se također kasnije glukuronidira. NAMR ima antiepileptičko djelovanje, ali je u životinjskim modelima napadaja manje potentan od retigabina.

Nema dokaza o oksidativnom metabolizmu putem citokrom P450 enzima u jetri ni za retigabin niti za NAMR. Stoga nije vjerojatno da bi istovremena primjena s inhibitorima ili induktorima enzima citokrom P450 utjecala na farmakokinetiku retigabina ili NAMR-a.

Ispitivanja *in vitro* u kojima su se koristili ljudski mikrosomi jetre pokazala su mali ili nikakav potencijal retigabina za inhibiranje glavnih citokrom P450 izoenzima (uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5). Uz to, retigabin i NAMR u ljudskim primarnim hepatocitima nisu inducirali CYP1A2 ili CYP3A4/5. Stoga nije vjerojatno da bi retigabin imao utjecaja na farmakokinetiku supstrata glavnih citokrom P450 izoenzima putem inhibicijskih ili induksijskih mehanizama.

Eliminacija

Eliminacija retigabina vrši se kombinacijom jetrenog metabolizma i bubrežnog izlučivanja. Ukupno oko 84% doze pronalazimo u urinu, uključujući N-acetil metabolit (18%), N-glukuronide izvorne djelatne tvari i N-acetil metabolita (24%), ili izvornu djelatnu tvar (36%). Samo 14% retigabina izlučuje se putem stolice. Poluživot retigabina u plazmi je oko 6 do 10 sati. Ukupan klirens retigabina iz plazme nakon intravenoznog doziranja je tipično 0,4 do 0,6 l/h/kg.

Linearnost

Farmakokinetika retigabina je u principu linearna za jednostruke doze od 25 do 600 mg u zdravih dobrovoljaca te do 1200 mg na dan u bolesnika s epilepsijom bez neočekivanog nakupljanja nakon opetovane primjene.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje bubrega

U ispitivanju jednokratne doze, AUC retigabina je bio povišen za oko 30% u dobrovoljaca s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 50 do 80 ml/min), te za oko 100% u dobrovoljaca s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega, ali nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanju jednokratne doze na zdravim dobrovoljcima i ispitanicima s terminalnim zatajenjem bubrega, AUC retigabina bio je povišen za gotovo 100% u ispitanika s terminalnim zatajenjem bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce.

U drugom ispitivanju jednokratne doze u ispitanika s terminalnim zatajenjem bubrega na kroničnoj hemodijalizi (n=8), početak dijalize oko 4 sata nakon primjene jedne doze retigabina (100 mg), rezultirao je medijanom smanjenja plazmatske koncentracije retigabina od 52%, od početka pa do kraja dijalize. Postotak smanjenja koncentracije lijeka u plazmi tijekom dijalize je bio u rasponu od 34% do 60% osim u jednog ispitanika u kojeg je zabilježena redukcija od 17%.

Oštećenje jetre

U ispitivanju jednokratne doze na dobrovoljcima s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5 do 6) nisu uočene klinički značajne promjene AUC-a retigabina. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, AUC retigabina je bio povišen za oko 50% u dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 7 do 9), te za oko 100% u dobrovoljaca s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova >9). Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Tjelesna težina

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi klirens retigabina povisivao se s povećanjem površine tijela. Međutim, ne smatra se da taj porast ima kliničko značenje, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doza prema tjelesnoj težini nisu potrebne.

Starije osobe (65 godina i starije)

U ispitivanju jednokratne doze retigabina se u starijih zdravih dobrovoljaca (od 66 do 82 godine), u usporedbi sa zdravim mlađim dobrovoljcima, izlučivao sporije što je rezultiralo višim AUC-om (oko 40 do 50%) i dužim terminalnim poluživotom (30%) (vidjeti dio 4.2).

Spol

U ispitivanju jednokratne doze rezultati su pokazali da je u mlađih odraslih dobrovoljaca vrijednost C_{max} retigabina bila oko 65% viša kod žena nego kod muškaraca, a u starijih dobrovoljaca (starosti od 66 do 82 godine) vrijednost C_{max} retigabina bila je oko 75% viša kod žena nego kod muškaraca. Kada se vrijednost C_{max} normalizirala prema tjelesnoj težini, vrijednosti su bile oko 30% više kod mlađih žena nego kod mlađih muškaraca te 40% više kod starijih žena nego kod starijih muškaraca. Međutim, prema spolu nije postojala očita razlika klirensa normaliziranog po tjelesnoj težini, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doze prema spolu nisu potrebne.

Rasa

Post-hoc analiza više ispitivanja provedenih na zdravim dobrovoljcima pokazala je smanjenje od 20% klirensa retigabina kod zdravih dobrovoljaca crne rase prema vrijednostima zabilježenim kod dobrovoljaca bijele rase. Međutim, taj se učinak ne smatra klinički značajnim te se stoga ne preporučuje prilagodba doze lijeka Trobalt.

Pedijatrijska populacija

Nije se ispitivala farmakokinetika retigabina u djece i adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Najviše doze u ispitivanjima toksičnosti ponavljajućih doza bile su ograničene prekomjernim farmakološkim učincima retigabina (uključujući ataksiju, hipokineziju i tremor). Izloženost životinja u ispitivanjima pri razinama bez zamijećenih učinaka je općenito bila niža od one koja se postiže kod ljudi pri preporučenim kliničkim dozama.

U ispitivanjima na psima zabilježena je distenzija žučnog mjehura, ali bez dokaza kolestaze ili drugih znakova disfunkcije, a volumen izlučivane žuči ostao je nepromijenjen. Distenzija žučnog mjehura u pasa rezultirala je fokalnom kompresijom na jetru. Klinički nisu pronađeni znaci disfunkcije žučnog mjehura.

Neklinički podaci temeljeni na ispitivanjima genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala nisu pokazali posebne opasnosti za ljude.

Reproduktivna toksikologija

Retigabin nije imao učinka na plodnost ili opću reproduktivnu funkciju.

U štakora retigabin i/ili njegovi metaboliti prelaze placentu rezultirajući sličnim tkivnim koncentracijama u tijelima majki i fetusa.

Dokazi o teratogenosti nisu utvrđeni nakon primjene retigabina kod trudnih životinja tijekom razdoblja organogeneze. U ispitivanjima peri- i postnatalnog razvoja na štakorima, retigabin se povezuje s povišenom perinatalnom smrtnošću nakon primjene tijekom trudnoće. Uz to, usporen je razvoj uplašenog odgovora na auditivni podražaj. Opisani nalazi zamijećeni su pri dozama izloženosti koje su bile niže od onih koje su klinički preporučene, a pratili su ih i toksični učinci na majku (uključujući ataksiju, hipokineziju, tremor i smanjenje dobivanja na težini). Toksična djelovanja na majku su omela ispitivanja viših doza u trudnih životinja te stoga i zaključivanje o sigurnosnim granicama za terapiju u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
hipromeloza
magnezijev stearat
mikrokristalična celuloza.

Film ovojnica

Tablete od 50 mg:
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
indigo carmine aluminium lake (E132)
karmin (E 120)
sojin lecitin
ksantanska guma

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete od 50 mg (pakiranje za održavanje liječenja):
Neprozirni blisteri od PVC-PVDC-aluminijske folije. Pakiranje sadrži 21, 84 ili 168 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/681/001, EU/1/11/681/002, EU/1/11/681/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

28. ožujak 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 100 mg retigabina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Tablete od 100 mg:

Zelene, okrugle, filmom obložene tablete s oznakom "RTG 100" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Trobalt je indiciran kao dodatna terapija parcijalnih napadaja rezistentnih na lijekove sa ili bez sekundarne generalizacije u bolesnika s epilepsijom u dobi od 18 godina ili starijih, kada su se ostale odgovarajuće kombinacije lijekova pokazale neadekvatne ili se nisu podnosile.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako bi se postigao optimalan odnos djelotvornosti i podnošljivosti, Trobalt se mora titrirati prema individualnom terapijskom odgovoru bolesnika.

Najviša ukupna dnevna početna doza je 300 mg (100 mg tri puta na dan). Nakon toga, ukupna dnevna doza povisuje se svakog tjedna za maksimalno 150 mg, prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika. Očekuje se da će djelotvorna doza održavanja biti između 600 mg/dan i 1200 mg/dan.

Najviša ukupna doza održavanja je 1200 mg/dan. Sigurnost i djelotvornost doza viših od 1200 mg/dan nije utvrđena.

Ako bolesnici propuste uzeti jednu ili više doza, preporučuje se da zadnju propuštenu dozu uzmu čim se sjetite da su je propustili.

Nakon uzimanja te propuštene doze treba proći barem tri sata prije uzimanja sljedeće doze, nakon čega bi se trebalo nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Ukidanje terapije lijekom Trobalt mora se učiniti postupnim smanjivanjem doze (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrega

Retigabin i njegovi metaboliti prvenstveno se eliminiraju putem bubrega.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim oštećenjima bubrega (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze i doze održavanja lijeka Trobalt za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povisiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Oštećenje jetre

Nije potrebno smanjivanje doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5-6; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova ≥ 7 ; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg, te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povisiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene retigabina u djece mlađe od 18 godina još nisu istražene. Nema raspoloživih podataka.

Starije osobe (65 godina i starije)

Postoje samo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti retigabina u bolesnika starijih od 65 godina. Kod starijih bolesnika preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg/dan, te se tijekom titracijskog razdoblja prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti bolesnika treba povisiti svakog tjedna za najviše 150 mg. Ne preporučuju se doze veće od 900 mg/dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Trobalt se mora uzimati peroralno, svakog dana u tri manje doze. Može se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Tableta se treba progutati cijela, a ne smije se žvakati, mrviti ili lomiti u dijelove.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji oka

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s lijekom Trobalt prijavljene su promjene pigmentacije u tkivima oka (diskoloracija) koje uključuju i promjene na mrežnici, a ponekad su, ali ne i uvijek, bile praćene promjenama pigmentacije kože, usana ili noktiju (vidjeti sljedeći odjeljak i dio 4.8). Trenutno nije poznata dugoročna prognoza ovakvih nalaza, ali se neke od prijave vežu uz oštećenje vida. Potrebno je provesti sveobuhvatan oftalmološki pregled (koji uključuje ispitivanje vidne oštrine, pregled slit lampom i fundoskopiju) na početku i potom barem svakih 6 mjeseci tijekom trajanja liječenja. Ako se zamijeti pigmentacija mrežnice ili promjene vida, liječenje lijekom Trobalt treba nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene potencijalnih rizika u odnosu na korist. Treba prekinuti uzimanje lijeka Trobalt, osim ako druge prikladne mogućnosti liječenja nisu dostupne. Ako se uzimanje lijeka nastavi, bolesnika treba pažljivo pratiti.

Poremećaji kože

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s lijekom Trobalt prijavljene su promjene pigmentacije (diskoloracija) kože, usana ili noktiju, ponekad, ali ne i uvijek, praćene pigmentnim promjenama u tkivima oka, (vidjeti prethodni odjeljak i dio 4.8). U bolesnika koji razvijaju navedene promjene,

liječenje retigabinom treba se nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene omjera rizika i koristi njegove primjene.

Retencija urina

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježena je retencija urina, dizurija i odgoda početka mokrenja, načelno unutar prvih 8 tjedana liječenja (vidjeti dio 4.8). U bolesnika kod kojih postoji rizik za razvoj retencije urina, Trobalt se mora uzimati uz mjere opreza te se bolesnici trebaju upozoriti na mogući rizik od ovih učinaka.

QT interval

Ispitivanje srčane provodljivosti u zdravih ispitanika pokazalo je da retigabin titriran na dozu od 1200 mg/dan produljuje QT interval. Unutar tri sata od doziranja zabilježen je srednji porast individualnih korigiranih QT intervala (engl. Individual Corrected QT Interval - QTcI) do 6,7 ms (gornja granica od 95% CI u jednom smjeru 12,6 ms). Potreban je oprez kod propisivanja lijeka Trobalt s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, kao i u bolesnika kod kojih je utvrđen produljeni QT interval, bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, ventrikularnom hipertrofijom, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom, kao i kod uvođenja liječenja bolesnicima koji imaju 65 godina ili više.

Prije započinjanja terapije lijekom Trobalt, kod navedenih bolesnika preporučuje se snimiti elektrokardiogram (EKG), a u onih s početnim korigiranim QT intervalom >440 ms treba snimiti EKG i nakon postizanja doze održavanja.

Psihijatrijski poremećaji

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježeni su smeteno stanje, psihotični poremećaji i halucinacije (vidjeti dio 4.8). Takvi učinci općenito su zamijećeni tijekom prvih 8 tjedana liječenja i često su doveli do ukidanja liječenja kod bolesnika koji su imali navedene smetnje. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućem riziku od ovih učinaka.

Rizik od samoubojstva

Suicidalne ideje i ponašanje zabilježeni su kod bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Metaanalize randomiziranih ispitivanja antiepileptika kontroliranih placebom također su pokazale malo povišeni rizik od suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam djelovanja ovog rizika nije poznat te raspoloživi podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika kod lijeka Trobalt.

Stoga treba pratiti znakove suicidalnih misli i ponašanja u bolesnika i razmotriti odgovarajuću terapiju. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako se pojave znakovi suicidalnih misli ili ponašanja.

Starije osobe (65 godina i starije)

Stariji bolesnici mogu imati povišeni rizik za poremećaje u središnjem živčanom sustavu, retenciju urina i fibrilaciju atrijsa. U toj populaciji Trobalt se mora oprezno koristiti te se preporučuje smanjenje početne doze kao i doze održavanja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Napadaji zbog prekida liječenja

Kao i drugi antiepileptici, Trobalt se mora ukidati postupno kako bi se mogućnost ponovljenih napadaja svela na najmanju moguću mjeru. Preporučuje se smanjivati dozu lijeka Trobalt tijekom razdoblja od najmanje 3 tjedna, osim u slučaju kada je nagli prekid nužan zbog sigurnosnih razloga.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija s drugim lijekovima provedena su samo na odraslim osobama.

Drugi antiepileptici

Podaci *in vitro* ukazivali su na niski potencijal za interakciju s drugim antiepileptičkim lijekovima (vidjeti dio 5.2). Potencijal interakcije lijekova procjenjivan je stoga temeljem skupne analize više

kliničkih ispitivanja, i iako se ne smatraju jednako robusni kao ciljano kliničko ispitivanje interakcija, rezultati potvrđuju *in vitro* podatke.

Temeljem tih skupnih podataka, retigabin nije imao klinički značajne učinke na plazmu s koncentracijama sljedećih antiepileptika:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, pregabalin, topiramet, valproat, zonisamid.

Nadalje, temeljem skupnih podataka, nije bilo klinički značajnih djelovanja sljedećih antiepileptika na farmakokinetiku retigabina:

- lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramet, valproat.

Ta analiza pokazala je i da nema klinički značajnog učinka induktora (fenitoin, karbamazepin i fenobarbital) na klirens retigabina.

Međutim, podaci stanja dinamičke ravnoteže od ograničenog broja bolesnika iz manjih ispitivanja faze II ukazuju da:

- fenitoin može smanjiti sistemsku izloženost retigabina za 35%
- karbamazepin može smanjiti sistemsku izloženost retigabina za 33%

Interakcije s digoksinom

Podaci dobiveni iz *in vitro* ispitivanja pokazali su da N-acetil metabolit retigabina (NAMR) inhibira prijenos digoksina posredovan P-glikoproteinom ovisno o koncentraciji.

Na temelju ispitivanja na zdravim dobrovoljcima, primjena terapijskih doza Trobalt (600 – 1200 mg/dan) rezultirala je manjim porastom (8-18%) AUC digoksina nakon jednokratne peroralne doze digoksina. Porast nije bio ovisan o dozi lijeka Trobalt i ne smatra se klinički značajnim. Nije bilo značajne promjene C_{max} digoksina. Prilagodba doze digoksina nije potrebna.

Interakcija s anesticima

Trobalt može produljiti trajanje anestezije inducirane nekim anesticima (na primjer natrijev tiopental; vidjeti dio 5.1).

Interakcija s alkoholom

Istovremena primjena etanola (1,0 g/kg) i retigabina (200 mg) u zdravih dobrovoljaca rezultirala je povišenom stopom zamućenja vida. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućim utjecajima na vid pri istovremenom uzimanju lijeka Trobalt i alkohola.

Laboratorijske pretrage

Pokazano je da retigabin može interferirati s kliničkim laboratorijskim nalazom bilirubina u serumu i urinu što može rezultirati lažno povišenim nalazima.

Oralni kontraceptivi

Pri dozama retigabina do 750 mg dnevno nije bilo klinički značajnog učinka retigabina na farmakokinetiku estrogenske (etinilestradiol) ili progesteronske (noretindron) komponente oralnih kontraceptiva. Nadalje, nije bilo klinički značajnog učinka niskodoznih kombiniranih oralnih kontraceptiva na farmakokinetiku retigabina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opći rizik povezan s antiepilepticima

Žene koje mogu imati djecu treba savjetovati specijalist. Kada žena planira trudnoću, potrebu za terapijom antiepilepticima treba revidirati. Treba izbjegavati nagle prekide antiepileptičke terapije kod

žena s epilepsijom jer bi to moglo uzrokovati napadaje s ozbiljnim posljedicama za ženu i nerođeno dijete.

U usporedbi s očekivanom incidencijom u općoj populaciji od oko 3%, rizik od kongenitalnih malformacija djece se kod majki koje su liječene antiepilepticima povećava 2 ili 3 puta. Najučestalije zabilježene malformacije su rascjepi usana, kardiovaskularne malformacije i poremećaji neuralne cijevi. Istovremeno liječenje s više antiepileptika povezuje se s većim rizikom kongenitalnih malformacija nego monoterapija te bi se stoga, kad god je to moguće, trebala koristiti monoterapija.

Rizici povezani s lijekom Trobalt

Nema dostatnih podataka o primjeni retigabina u trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod životinja su nedostatna budući da su razine koncentracija u plazmi u tim ispitivanjima bile manje od preporučenih doza kod ljudi (vidjeti dio 5.3). U razvojnom ispitivanju na štakorima u kojem su majke tijekom trudnoće tretirane retigabinom, u mladunaca je zabilježen zakašnjeni razvoj refleksnog odgovora na auditivni podražaj (vidjeti dio 5.3). Nije poznat klinički značaj tog nalaza.

Trobalt se ne preporučuje tijekom trudnoće, kao ni ženama u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepcijska sredstva.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se retigabin u ljudskom mlijeku. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se retigabin i/ili njegovi metaboliti izlučuju putem mlijeka majke. Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije lijekom Trobalt treba donijeti uzimajući u obzir prednosti dojenja za dijete kao i prednosti terapije lijekom Trobalt za majku.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije bilo učinaka na plodnost povezanih s terapijom retigabinom. Međutim, razine koncentracije u plazmi u tim ispitivanjima bile su niže od onih koje nalazimo u ljudi pri preporučenim dozama (vidjeti dio 5.3).

Nije utvrđen učinak retigabina na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, osobito tijekom titracije (vidjeti dio 4.8), zabilježene su nuspojave poput omaglice, somnolencije, diplopije i zamućenja vida. Pri započinjanju terapije, kao i nakon svakog titracijskog koraka, preporučuje se obavijestiti bolesnike o tim rizicima te ih savjetovati da ne upravljaju vozilima i strojevima dok ne utvrde kako Trobalt djeluje na njih.

Budući da postoje individualne razlike u odgovoru na terapiju svim antiepilepticima, preporučuje se da liječnik s bolesnikom razgovara o pitanju epilepsije i upravljanja vozilima.

4.8 Nuspojave

U skupnim podacima o sigurnosti iz tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana istraživanja, nuspojave su općenito bile blagog do umjerenog intenziteta, a najčešće su zabilježene tijekom prvih 8 tjedana terapije. Očigledna povezanost s dozom utvrđena je za vrtoglavicu, pospanost, smeteno stanje, afaziju, abnormalnu koordinaciju, tremor, poremećaj ravnoteže, tegobe s pamćenjem, poremećaj hoda, zamućenje vida i konstipaciju.

Nuspojave koje su najčešće dovele do prestanka liječenja bile su omaglica, somnolencija, umor i konfuzno stanje.

Sljedeće dogovorene vrijednosti su korištene za klasifikaciju učestalosti nuspojava:

Vrlo često:	≥1/10
Često:	≥1/100 do <1/10
Manje često:	≥1/1000 do <1/100
Rijetko:	≥1/10 000 do <1/1000
Vrlo rijetko:	<1/10 000.

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane		Povećanje tjelesne težine Povećani apetit	
Psihijatrijski poremećaji		Konfuzno stanje Psihotični poremećaji Halucinacije Dezorijentiranost Anksioznost	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Somnolencija ¹	Amnezija ¹ Afazija Poteškoće s koordinacijom ¹ Vrtoglavica ¹ Parestezija Tremor ¹ Poremećaj ravnoteže ¹ Tegobe s pamćenjem ¹ Disfazija Dizartriya Poremećaji pažnje Poremećaji hoda ¹ Mioklonus	Hipokinezija
Poremećaji oka	Pigmentne promjene (diskoloracija) u tkivima oka, uključujući mrežnicu, zamijećene su nakon nekoliko godina liječenja. Neke od navedenih prijave su bile povezane s poremećajem vida.	Diplopija Zamućenje vida	
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina Konstipacija Dispepsija Suha usta	Disfagija
Poremećaji jetre i žuči		Povišene vrijednosti jetrenih proba	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Plavo-siva diskoloracija noktiju, usana i/ili kože,		Kožni osip Hiperhidroza

	zamijećena općenito uz više doze i nakon više godina liječenja		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Dizurija Odgoda početka mokrenja Hematurija Kromaturija	Retencija urina Nefrolitijaza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Astenija Malaksalost Periferni edem	

¹ Podaci dobiveni od starijih bolesnika ukazuju da oni imaju veću vjerojatnost određenih tegoba od strane središnjeg živčanog sustava.

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s tegobama pražnjenja, uključujući retenciju urina, zabilježene su u 5% bolesnika koji su primali retigabin u skupnim podacima o sigurnosti (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije i nije primijećena očigledna povezanost s dozom.

U skupnim podacima bolesnika koji su primali retigabin, u njih 9% zabilježeno je konfuzno stanje, halucinacije u 2% bolesnika i psihotični poremećaji u 1% bolesnika (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije, a očigledna povezanost s dozom primijećena je samo za smeteno stanje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Postoje ograničena iskustva kod predoziranja retigabinom.

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježena su predoziranja retigabinom s više od 2500 mg/dan. Uz nuspojave zabilježene pri terapijskim dozama, simptomi predoziranja retigabinom dodatno uključuju agitaciju, agresivno ponašanje i razdražljivost. Sekvele nisu zabilježene.

U ispitivanju na dobrovoljcima, kod dva ispitanika javila se srčana aritmija (srčani arrest/asistola ili ventrikularna tahikardija) i to unutar tri sata nakon primanja jednostruke doze retigabina od 900 mg. Aritmije su spontano prošle i oba dobrovoljca oporavila su se bez sekvela.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja preporučuje se primijeniti odgovarajuću suportivnu terapiju prema kliničkoj indikaciji, koja obuhvaća i monitoriranje elektrokardiograma (EKG-a). Daljnji postupci zbrinjavanja trebaju biti sukladno preporukama nacionalnog centra za otrovanja na mjestima gdje on postoji.

Pokazalo se da se hemodijalizom može smanjiti koncentracija retigabina i NAMR u plazmi za oko 50%.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX21.

Mehanizam djelovanja

Kalijevi kanali su jedni od naponom reguliranih ionskih kanala koje nalazimo u živčanim stanicama i predstavljaju važnu determinantu živčane aktivnosti. *In vitro* ispitivanja ukazuju da retigabin primarno djeluje otvaranjem neuronskih kalijevih kanala (KCNQ2 [Kv7.2] i KCNQ3 [Kv7.3]). To stabilizira potencijal membrane u mirovanju i regulira električnu podražljivost neurona ispod praga podražaja sprječavajući stoga početak epileptiformnih izbijanja akcijskih potencijala. Mutacije KCNQ kanala nalazimo u nekoliko nasljednih poremećaja u ljudi, uključujući epilepsiju (KCNQ2 i 3). Mehanizam djelovanja retigabina na kalijeve kanale je dobro opisan, međutim druge mehanizme putem kojih retigabin može imati antiepileptogene učinke tek treba u potpunosti razjasniti.

U raznim modelima za ispitivanje napadaja, retigabin je povisio prag za induciranje napadaja maksimalnim elektrošokom, pentilentetrazolom, pikrotoksinom i N-metil-D-aspartatom (NMDA). Retigabin je pokazao i inhibitorna svojstva u više „kindling modela“, primjerice u stanju potpuno razvijenih ponavljanih spontanih napadaja i u nekim slučajevima tijekom razvoja ponavljanih napadaja. Uz to, retigabin je bio djelotvoran u sprječavanju napadaja tijekom epileptičkih statusa u glodavaca s kobaltom induciranim epileptogenim lezijama i u inhibiranju toničkih ekstenzornih napadaja u genetski podložnih miševa. Relevantnost ovih modela za epilepsiju u ljudi, međutim, nije poznata.

Farmakodinamički učinci

Kod štakora, retigabin je produljio vrijeme spavanja koje je bilo inducirano natrijevim tiopentalom s oko 4 minute na 53 minute, a vrijeme spavanja koje je bilo inducirano s propofolom s oko 8 minuta na 12 minuta. Nije bilo učinka na vrijeme spavanja koje je bilo inducirano halotanom ili natrijevim metoheksitalom. Trobalt može produljiti vrijeme trajanja anestezije koja je inducirana nekim anestetima (primjerice natrijevim tiopentalom).

Klinička djelotvornost dodatne terapije retigabinom kod parcijalnih napadaja

Kako bi se procijenila djelotvornost retigabina kao dodatne terapije kod parcijalnih napadaja s ili bez sekundarne generalizacije, provedena su tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja kontrolirana placebom na ukupno 1239 odrasla bolesnika. Svi bolesnici koji su uključeni u ispitivanja morali su imati napadaje koji nisu bili pod adekvatnom kontrolom s istovremenom primjenom jednog do tri antiepileptika, a više od 75% svih bolesnika uzimalo je istovremeno dva ili više antiepileptička lijeka. U svim ispitivanjima, bolesnici su imali srednje trajanje epilepsije od 22 godine, a medijan učestalosti napadaja bio je u rasponu od 8 do 12 tijekom 28 dana. Bolesnici su bili randomizirani za primanje placeba ili retigabina u dozama od 600, 900 ili 1200 mg/dan (vidjeti Tablicu 1). Tijekom početnog razdoblja u trajanju od 8 tjedana, bolesnici su morali imati 4 ili više parcijalnih napadaja tijekom 28 dana. Bolesnici nisu mogli biti bez napadaja tijekom razdoblja od 21 i više dana. Razdoblje faze održavanja trajalo je 8 ili 12 tjedana.

Primarne mjere ishoda za procjenu djelotvornosti bile su:

- postotak promjene ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana od početnog razdoblja do dvostruko-slijepa faze (kombinirane faze titracije i održavanja) u sva tri ispitivanja
- stopa bolesnika s odgovorom (definirano kao postotak bolesnika u kojih je došlo do $\geq 50\%$ smanjenja ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana) od početnog razdoblja do faze održavanja (samo u ispitivanjima 301 i 302).

Retigabin se pokazao učinkovitim kao dodatna terapija odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima u tri klinička ispitivanja (Tablica 1). Retigabin je bio statistički značajno superiorniji od placeba za doze od 600 mg/dan (jedno ispitivanje), 900 mg/dan (dva ispitivanja) i 1200 mg/dan (dva ispitivanja).

Ispitivanja nisu bila osmišljena za procjenu određenih kombinacija antiepileptika. Posljedično tomu, djelotvornost i sigurnost retigabina kod istovremenog uzimanja s antiepilepticima koji se rjeđe koriste kao osnovna terapija, uključujući levetiracetam, u kliničkim ispitivanjima nije sa sigurnošću dokazana.

Tablica 1. Sažetak promjene postotka ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana i stope bolesnika s odgovorom

Ispitivanje (n=populacija u dvostruko-slijepoj fazi; n=populacija u fazi održavanja)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dan	900 mg/dan	1200 mg/dan
Ispitivanje 205 (n=396; n=303)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Stopa bolesnika s odgovorom (sekundarna mjera ishoda)	26%	28%	41%	41%
Ispitivanje 301 (n=305; n=256)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-18%	~	~	-44%*
Stopa bolesnika s odgovorom	23%	~	~	56%
Ispitivanje 302 (n=538; n=471)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-16%	-28%*	-40%*	~
Stopa bolesnika s odgovorom	19%	39%*	47%*	~

* Statistički značajno, $p \leq 0,05$

~ Doza se nije ispitivala

U otvorenim ispitivanjima koja su se provela u nastavku tri placebo kontrolirana ispitivanja zadržana je perzistentnost djelotvornosti tijekom evaluacijskog razdoblja od barem 12 mjeseci (365 bolesnika).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u dječjih bolesnika od 0 do 2 godine s Lennox Gastaut sindromom (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u djece).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u dječjih bolesnika starosti od 2 do 18 godina s Lennox Gastaut sindromom, te u dječjih bolesnika od 0 do 18 godina s parcijalnim napadajima (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u djece).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jedne i nakon više peroralnih doza retigabin se brzo apsorbira s medijanom vrijednosti t_{max} općenito između 0,5 i 2 sata. Apsolutna peroralna bioraspodivnost retigabina prema intravenskoj dozi je oko 60%.

Primjena retigabina uz obrok s velikom količinom masti nije rezultirala promjenama ukupne apsorpcije retigabina, ali je hrana umanjila varijabilnost C_{max} (23%) u usporedbi s ispitanicima natašte (41%), i dovela do povećanja C_{max} (38%). Ne očekuje se da bi učinak hrane na C_{max} u uobičajenim kliničkim uvjetima bio klinički značajan. Trobalt se stoga može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Retigabin je približno 80% vezan na proteine plazme u koncentracijskom rasponu od 0,1 do 2 µg/ml. Nakon intravenskog doziranja volumen distribucije retigabina u stanju dinamičke ravnoteže je 2 do 3 l/kg.

Biotransformacija

Retigabin se u ljudi ekstenzivno metabolizira. Značajan dio doze retigabina pretvara se u neaktivne N-glukuronide. Retigabin se metabolizira i u N-acetil metabolit (NAMR) koji se također kasnije glukuronidira. NAMR ima antiepileptičko djelovanje, ali je u životinjskim modelima napadaja manje potentan od retigabina.

Nema dokaza o oksidativnom metabolizmu putem citokrom P450 enzima u jetri ni za retigabin niti za NAMR. Stoga nije vjerojatno da bi istovremena primjena s inhibitorima ili induktorima enzima citokrom P450 utjecala na farmakokinetiku retigabina ili NAMR-a.

Ispitivanja *in vitro* u kojima su se koristili ljudski mikrosomi jetre pokazala su mali ili nikakav potencijal retigabina za inhibiranje glavnih citokrom P450 izoenzima (uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5). Uz to, retigabin i NAMR u ljudskim primarnim hepatocitima nisu inducirali CYP1A2 ili CYP3A4/5. Stoga nije vjerojatno da bi retigabin imao utjecaja na farmakokinetiku supstrata glavnih citokrom P450 izoenzima putem inhibicijskih ili indukcijских mehanizama.

Eliminacija

Eliminacija retigabina vrši se kombinacijom jetrenog metabolizma i bubrežnog izlučivanja. Ukupno oko 84% doze pronalazimo u urinu, uključujući N-acetil metabolit (18%), N-glukuronide izvorne djelatne tvari i N-acetil metabolita (24%), ili izvornu djelatnu tvar (36%). Samo 14% retigabina izlučuje se putem stolice. Poluživot retigabina u plazmi je oko 6 do 10 sati. Ukupan klirens retigabina iz plazme nakon intravenoznog doziranja je tipično 0,4 do 0,6 l/h/kg.

Linearnost

Farmakokinetika retigabina je u principu linearna za jednostruke doze od 25 do 600 mg u zdravih dobrovoljaca te do 1200 mg na dan u bolesnika s epilepsijom bez neočekivanog nakupljanja nakon opetovane primjene.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje bubrega

U ispitivanju jednokratne doze, AUC retigabina je bio povišen za oko 30% u dobrovoljaca s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 50 do 80 ml/min), te za oko 100% u dobrovoljaca s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega, ali nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanju jednokratne doze na zdravim dobrovoljcima i ispitanicima s terminalnim zatajenjem bubrega, AUC retigabina bio je povišen za gotovo 100% u ispitanika s terminalnim zatajenjem bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce.

U drugom ispitivanju jednokratne doze u ispitanika s terminalnim zatajenjem bubrega na kroničnoj hemodijalizi (n=8), početak dijalize oko 4 sata nakon primjene jedne doze retigabina (100 mg), rezultirao je medijanom smanjenja plazmatske koncentracije retigabina od 52%, od početka pa do kraja dijalize. Postotak smanjenja koncentracije lijeka u plazmi tijekom dijalize je bio u rasponu od 34% do 60% osim u jednog ispitanika u kojeg je zabilježena redukcija od 17%.

Oštećenje jetre

U ispitivanju jednokratne doze na dobrovoljcima s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5 do 6) nisu uočene klinički značajne promjene AUC-a retigabina. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, AUC retigabina je bio povišen za oko 50% u dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 7 do 9), te za oko 100% u dobrovoljaca s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova >9). Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Tjelesna težina

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi klirens retigabina povisivao se s povećanjem površine tijela. Međutim, ne smatra se da taj porast ima kliničko značenje, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doza prema tjelesnoj težini nisu potrebne.

Starije osobe (65 godina i starije)

U ispitivanju jednokratne doze retigabin se u starijih zdravim dobrovoljaca (od 66 do 82 godine), u usporedbi sa zdravim mlađim dobrovoljcima, izlučivao sporije što je rezultiralo višim AUC-om (oko 40 do 50%) i dužim terminalnim poluživotom (30%) (vidjeti dio 4.2).

Spol

U ispitivanju jednokratne doze rezultati su pokazali da je u mlađih odraslih dobrovoljaca vrijednost C_{max} retigabina bila oko 65% viša kod žena nego kod muškaraca, a u starijih dobrovoljaca (starosti od 66 do 82 godine) vrijednost C_{max} retigabina bila je oko 75% viša kod žena nego kod muškaraca. Kada se vrijednost C_{max} normalizirala prema tjelesnoj težini, vrijednosti su bile oko 30% više kod mlađih žena nego kod mlađih muškaraca te 40% više kod starijih žena nego kod starijih muškaraca. Međutim, prema spolu nije postojala očita razlika klirensa normaliziranog po tjelesnoj težini, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doze prema spolu nisu potrebne.

Rasa

Post-hoc analiza više ispitivanja provedenih na zdravim dobrovoljcima pokazala je smanjenje od 20% klirensa retigabina kod zdravih dobrovoljaca crne rase prema vrijednostima zabilježenim kod dobrovoljaca bijele rase. Međutim, taj se učinak ne smatra klinički značajnim te se stoga ne preporučuje prilagodba doze lijeka Trobalt.

Pedijatrijska populacija

Nije se ispitivala farmakokinetika retigabina u djece i adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Najviše doze u ispitivanjima toksičnosti ponavljajućih doza bile su ograničene prekomjernim farmakološkim učincima retigabina (uključujući ataksiju, hipokineziju i tremor). Izloženost životinja u ispitivanjima pri razinama bez zamijećenih učinaka je općenito bila niža od one koja se postiže kod ljudi pri preporučenim kliničkim dozama.

U ispitivanjima na psima zabilježena je distenzija žučnog mjehura, ali bez dokaza kolestaze ili drugih znakova disfunkcije, a volumen izlučivane žuči ostao je nepromijenjen. Distenzija žučnog mjehura u pasa rezultirala je fokalnom kompresijom na jetru. Klinički nisu pronađeni znaci disfunkcije žučnog mjehura.

Neklinički podaci temeljeni na ispitivanjima genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala nisu pokazali posebne opasnosti za ljude.

Reproduktivna toksikologija

Retigabin nije imao učinka na plodnost ili opću reproduktivnu funkciju.

U štakora retigabin i/ili njegovi metaboliti prelaze placentu rezultirajući sličnim tkivnim koncentracijama u tijelima majki i fetusa.

Dokazi o teratogenosti nisu utvrđeni nakon primjene retigabina kod trudnih životinja tijekom razdoblja organogeneze. U ispitivanjima peri- i postnatalnog razvoja na štakorima, retigabin se povezuje s povišenom perinatalnom smrtnošću nakon primjene tijekom trudnoće. Uz to, usporen je razvoj uplašenog odgovora na auditivni podražaj. Opisani nalazi zamijećeni su pri dozama izloženosti koje su bile niže od onih koje su klinički preporučene, a pratili su ih i toksični učinci na majku (uključujući ataksiju, hipokineziju, tremor i smanjenje dobivanja na težini). Toksična djelovanja na majku su omela ispitivanja viših doza u trudnih životinja te stoga i zaključivanje o sigurnosnim granicama za terapiju u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
hipromeloza
magnezijev stearat
mikrokristalična celuloza.

Film ovojnica

Tablete od 100 mg:
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
indigo carmine aluminium lake (E132)
željezov oksid, žuti (E172)
sojin lecitin
ksantanska guma

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete od 100 mg (pakiranje za održavanje liječenja):
Neprozirni blisteri od PVC-PVDC-aluminijske folije. Pakiranje sadrži 21, 84 ili 168 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/681/004, EU/1/11/681/005, EU/1/11/681/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

28. ožujak 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg retigabina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Tablete od 200 mg:

Žute, duguljaste, filmom obložene tablete s oznakom "RTG 200" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Trobalt je indiciran kao dodatna terapija parcijalnih napadaja rezistentnih na lijekove sa ili bez sekundarne generalizacije bolesnika s epilepsijom u dobi od 18 godina ili starijih, kada su se ostale odgovarajuće kombinacije lijekova pokazale neadekvatne ili se nisu podnosile.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako bi se postigao optimalan odnos djelotvornosti i podnošljivosti, Trobalt se mora titrirati prema individualnom terapijskom odgovoru bolesnika.

Najviša ukupna dnevna početna doza je 300 mg (100 mg tri puta na dan). Nakon toga, ukupna dnevna doza povisuje se svakog tjedna za maksimalno 150 mg, prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika. Očekuje se da će djelotvorna doza održavanja biti između 600 mg/dan i 1200 mg/dan.

Najviša ukupna doza održavanja je 1200 mg/dan. Sigurnost i djelotvornost doza viših od 1200 mg/dan nije utvrđena.

Ako bolesnici propuste uzeti jednu ili više doza, preporučuje se da zadnju propuštenu dozu uzmu čim se sjetite da su je propustili.

Nakon uzimanja te propuštene doze treba proći barem tri sata prije uzimanja sljedeće doze, nakon čega bi se trebalo nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Ukidanje terapije lijekom Trobalt mora se učiniti postupnim smanjivanjem doze (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrega

Retigabin i njegovi metaboliti prvenstveno se eliminiraju putem bubrega.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim oštećenjima bubrega (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze i doze održavanja lijeka Trobalt za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povisiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Oštećenje jetre

Nije potrebno smanjivanje doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5-6; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova ≥ 7 ; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg, te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povisiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene retigabina u djece mlađe od 18 godina još nisu istražene. Nema raspoloživih podataka.

Starije osobe (65 godina i starije)

Postoje samo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti retigabina u bolesnika starijih od 65 godina. Kod starijih bolesnika preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg/dan, te se tijekom titracijskog razdoblja prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti bolesnika treba povisiti svakog tjedna za najviše 150 mg. Ne preporučuju se doze veće od 900 mg/dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Trobalt se mora uzimati peroralno, svakog dana u tri manje doze. Može se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Tableta se treba progutati cijela, a ne smije se žvakati, mrviti ili lomiti u dijelove.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji oka

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s lijekom Trobalt prijavljene su promjene pigmentacije u tkivima oka (diskoloracija) koje uključuju i promjene na mrežnici, a ponekad su, ali ne i uvijek, bile praćene promjenama pigmentacije kože, usana ili noktiju (vidjeti sljedeći odjeljak i dio 4.8). Trenutno nije poznata dugoročna prognoza ovakvih nalaza, ali se neke od prijave vežu uz oštećenje vida. Potrebno je provesti sveobuhvatan oftalmološki pregled (koji uključuje ispitivanje vidne oštine, pregled slit lampom i fundoskopiju) na početku i potom barem svakih 6 mjeseci tijekom trajanja liječenja. Ako se zamijeti pigmentacija mrežnice ili promjene vida, liječenje lijekom Trobalt treba nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene potencijalnih rizika u odnosu na korist. Treba prekinuti uzimanje lijeka Trobalt, osim ako druge prikladne mogućnosti liječenja nisu dostupne. Ako se uzimanje lijeka nastavi, bolesnika treba pažljivo pratiti.

Poremećaji kože

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s lijekom Trobalt prijavljene su promjene pigmentacije (diskoloracija) kože, usana ili noktiju, ponekad, ali ne i uvijek, praćene pigmentnim promjenama u

tkivima oka, (vidjeti prethodni odjeljak i dio 4.8). U bolesnika koji razviju navedene promjene, liječenje retigabinom treba se nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene omjera rizika i koristi njegove primjene.

Retencija urina

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježena je retencija urina, dizurija i odgoda početka mokrenja, načelno unutar prvih 8 tjedana liječenja (vidjeti dio 4.8). U bolesnika kod kojih postoji rizik za razvoj retencije urina, Trobalt se mora uzimati uz mjere opreza te se bolesnici trebaju upozoriti na mogući rizik od ovih učinaka.

QT interval

Ispitivanje srčane provodljivosti u zdravih ispitanika pokazalo je da retigabin titriran na dozu od 1200 mg/dan produljuje QT interval. Unutar tri sata od doziranja zabilježen je srednji porast individualnih korigiranih QT intervala (engl. Individual Corrected QT Interval - QTcI) do 6,7 ms (gornja granica od 95% CI u jednom smjeru 12,6 ms). Potreban je oprez kod propisivanja lijeka Trobalt s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, kao i u bolesnika kod kojih je utvrđen produljeni QT interval, bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, ventrikularnom hipertrofijom, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom, kao i kod uvođenja liječenja bolesnicima koji imaju 65 godina ili više.

Prije započinjanja terapije lijekom Trobalt, kod navedenih bolesnika preporučuje se snimiti elektrokardiogram (EKG), a u onih s početnim korigiranim QT intervalom >440 ms treba snimiti EKG i nakon postizanja doze održavanja.

Psihijatrijski poremećaji

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježeni su smeteno stanje, psihotični poremećaji i halucinacije (vidjeti dio 4.8). Takvi učinci općenito su zamijećeni tijekom prvih 8 tjedana liječenja i često su doveli do ukidanja liječenja kod bolesnika koji su imali navedene smetnje. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućem riziku od ovih učinaka.

Rizik od samoubojstva

Suicidalne ideje i ponašanje zabilježeni su kod bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Metaanalize randomiziranih ispitivanja antiepileptika kontroliranih placebom također su pokazale malo povišeni rizik od suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam djelovanja ovog rizika nije poznat te raspoloživi podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika kod lijeka Trobalt.

Stoga treba pratiti znakove suicidalnih misli i ponašanja u bolesnika i razmotriti odgovarajuću terapiju. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako se pojave znakovi suicidalnih misli ili ponašanja.

Starije osobe (65 godina i starije)

Stariji bolesnici mogu imati povišeni rizik za poremećaje u središnjem živčanom sustavu, retenciju urina i fibrilaciju atrijsa. U toj populaciji Trobalt se mora oprezno koristiti te se preporučuje smanjenje početne doze kao i doze održavanja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Napadaji zbog prekida liječenja

Kao i drugi antiepileptici, Trobalt se mora ukidati postupno kako bi se mogućnost ponovljenih napadaja svela na najmanju moguću mjeru. Preporučuje se smanjivati dozu lijeka Trobalt tijekom razdoblja od najmanje 3 tjedna, osim u slučaju kada je nagli prekid nužan zbog sigurnosnih razloga.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija s drugim lijekovima provedena su samo na odraslim osobama.

Drugi antiepileptici

Podaci *in vitro* ukazivali su na niski potencijal za interakciju s drugim antiepileptičkim lijekovima (vidjeti dio 5.2). Potencijal interakcije lijekova procjenjivan je stoga temeljem skupne analize više

kliničkih ispitivanja, i iako se ne smatraju jednako robusni kao ciljano kliničko ispitivanje interakcija, rezultati potvrđuju *in vitro* podatke.

Temeljem tih skupnih podataka, retigabin nije imao klinički značajne učinke na plazmu s koncentracijama sljedećih antiepileptika:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, pregabalin, topiramet, valproat, zonisamid.

Nadalje, temeljem skupnih podataka, nije bilo klinički značajnih djelovanja sljedećih antiepileptika na farmakokinetiku retigabina:

- lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramet, valproat.

Ta analiza pokazala je i da nema klinički značajnog učinka induktora (fenitoin, karbamazepin i fenobarbital) na klirens retigabina.

Međutim, podaci stanja dinamičke ravnoteže od ograničenog broja bolesnika iz manjih ispitivanja faze II ukazuju da:

- fenitoin može smanjiti sistemsku izloženost retigabinu za 35%
- karbamazepin može smanjiti sistemsku izloženost retigabinu za 33%

Interakcije s digoksinom

Podaci dobiveni iz *in vitro* ispitivanja pokazali su da N-acetil metabolit retigabina (NAMR) inhibira prijenos digoksina posredovan P-glikoproteinom ovisno o koncentraciji.

Na temelju ispitivanja na zdravim dobrovoljcima, primjena terapijskih doza Trobalt (600 – 1200 mg/dan) rezultirala je manjim porastom (8-18%) AUC digoksina nakon jednokratne peroralne doze digoksina. Porast nije bio ovisan o dozi lijeka Trobalt i ne smatra se klinički značajnim. Nije bilo značajne promjene C_{max} digoksina. Prilagodba doze digoksina nije potrebna.

Interakcija s anestheticima

Trobalt može produljiti trajanje anestezije inducirane nekim anestheticima (na primjer natrijev tiopental; vidjeti dio 5.1).

Interakcija s alkoholom

Istovremena primjena etanola (1,0 g/kg) i retigabina (200 mg) u zdravih dobrovoljaca rezultirala je povišenom stopom zamućenja vida. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućim utjecajima na vid pri istovremenom uzimanju lijeka Trobalt i alkohola.

Laboratorijske pretrage

Pokazano je da retigabin može interferirati s kliničkim laboratorijskim nalazom bilirubina u serumu i urinu što može rezultirati lažno povišenim nalazima.

Oralni kontraceptivi

Pri dozama retigabina do 750 mg dnevno nije bilo klinički značajnog učinka retigabina na farmakokinetiku estrogenske (etinilestradiol) ili progesteronske (noretindron) komponente oralnih kontraceptiva. Nadalje, nije bilo klinički značajnog učinka niskodoznih kombiniranih oralnih kontraceptiva na farmakokinetiku retigabina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opći rizik povezan s antiepilepticima

Žene koje mogu imati djecu treba savjetovati specijalist. Kada žena planira trudnoću, potrebu za terapijom antiepilepticima treba revidirati. Treba izbjegavati nagle prekide antiepileptičke terapije kod

žena s epilepsijom jer bi to moglo uzrokovati napadaje s ozbiljnim posljedicama za ženu i nerođeno dijete.

U usporedbi s očekivanom incidencijom u općoj populaciji od oko 3%, rizik od kongenitalnih malformacija djece se kod majki koje su liječene antiepilepticima povećava 2 ili 3 puta. Najučestalije zabilježene malformacije su rascjepi usana, kardiovaskularne malformacije i poremećaji neuralne cijevi. Istovremeno liječenje s više antiepileptika povezuje se s većim rizikom kongenitalnih malformacija nego monoterapija te bi se stoga, kad god je to moguće, trebala koristiti monoterapija.

Rizici povezani s lijekom Trobalt

Nema dostatnih podataka o primjeni retigabina u trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod životinja su nedostatna budući da su razine koncentracija u plazmi u tim ispitivanjima bile manje od preporučenih doza kod ljudi (vidjeti dio 5.3). U razvojnom ispitivanju na štakorima u kojem su majke tijekom trudnoće tretirane retigabinom, u mladunaca je zabilježen zakašnjeni razvoj refleksnog odgovora na auditivni podražaj (vidjeti dio 5.3). Nije poznat klinički značaj tog nalaza.

Trobalt se ne preporučuje tijekom trudnoće, kao ni ženama u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepcijska sredstva.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se retigabin u ljudskom mlijeku. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se retigabin i/ili njegovi metaboliti izlučuju putem mlijeka majke. Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije lijekom Trobalt treba donijeti uzimajući u obzir prednosti dojenja za dijete kao i prednosti terapije lijekom Trobalt za majku.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije bilo učinaka na plodnost povezanih s terapijom retigabinom. Međutim, razine koncentracije u plazmi u tim ispitivanjima bile su niže od onih koje nalazimo u ljudi pri preporučenim dozama (vidjeti dio 5.3).

Nije utvrđen učinak retigabina na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, osobito tijekom titracije (vidjeti dio 4.8), zabilježene su nuspojave poput omaglice, somnolencije, diplopije i zamućenja vida. Pri započinjanju terapije, kao i nakon svakog titracijskog koraka, preporučuje se obavijestiti bolesnike o tim rizicima te ih savjetovati da ne upravljaju vozilima i strojevima dok ne utvrde kako Trobalt djeluje na njih.

Budući da postoje individualne razlike u odgovoru na terapiju svim antiepilepticima, preporučuje se da liječnik s bolesnikom razgovara o pitanju epilepsije i upravljanja vozilima.

4.8 Nuspojave

U skupnim podacima o sigurnosti iz tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana istraživanja, nuspojave su općenito bile blagog do umjerenog intenziteta, a najčešće su zabilježene tijekom prvih 8 tjedana terapije. Očigledna povezanost s dozom utvrđena je za vrtoglavicu, pospanost, smeteno stanje, afaziju, abnormalnu koordinaciju, tremor, poremećaj ravnoteže, tegobe s pamćenjem, poremećaj hoda, zamućenje vida i konstipaciju.

Nuspojave koje su najčešće dovele do prestanka liječenja bile su omaglica, somnolencija, umor i konfuzno stanje.

Sljedeće dogovorene vrijednosti su korištene za klasifikaciju učestalosti nuspojava:

Vrlo često:	≥1/10
Često:	≥1/100 do <1/10
Manje često:	≥1/1000 do <1/100
Rijetko:	≥1/10 000 do <1/1000
Vrlo rijetko:	<1/10 000.

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane		Povećanje tjelesne težine Povećani apetit	
Psihijatrijski poremećaji		Konfuzno stanje Psihotični poremećaji Halucinacije Dezorijentiranost Anksioznost	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Somnolencija ¹	Amnezija ¹ Afazija Poteškoće s koordinacijom ¹ Vrtoglavica ¹ Parestezija Tremor ¹ Poremećaj ravnoteže ¹ Tegobe s pamćenjem ¹ Disfazija Dizartrija Poremećaji pažnje Poremećaji hoda ¹ Mioklonus	Hipokinezija
Poremećaji oka	Pigmentne promjene (diskoloracija) u tkivima oka, uključujući mrežnicu, zamijećene su nakon nekoliko godina liječenja. Neke od navedenih prijave su bile povezane s poremećajem vida.	Diplopija Zamućenje vida	
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina Konstipacija Dispepsija Suha usta	Disfagija
Poremećaji jetre i žuči		Povišene vrijednosti jetrenih proba	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Plavo-siva diskoloracija noktiju,		Kožni osip Hiperhidroza

	usana i/ili kože, zamijećena općenito uz više doze i nakon više godina liječenja		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Dizurija Odgoda početka mokrenja Hematurija Kromaturija	Retencija urina Nefrolitijaza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Astenija Malaksalost Periferni edem	

¹ Podaci dobiveni od starijih bolesnika ukazuju da oni imaju veću vjerojatnost određenih tegoba od strane središnjeg živčanog sustava.

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s tegobama pražnjenja, uključujući retenciju urina, zabilježene su u 5% bolesnika koji su primali retigabin u skupnim podacima o sigurnosti (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije i nije primijećena očigledna povezanost s dozom.

U skupnim podacima bolesnika koji su primali retigabin, u njih 9% zabilježeno je konfuzno stanje, halucinacije u 2% bolesnika i psihotični poremećaji u 1% bolesnika (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije, a očigledna povezanost s dozom primijećena je samo za smeteno stanje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Postoje ograničena iskustva kod predoziranja retigabinom.

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježena su predoziranja retigabinom s više od 2500 mg/dan. Uz nuspojave zabilježene pri terapijskim dozama, simptomi predoziranja retigabinom dodatno uključuju agitaciju, agresivno ponašanje i razdražljivost. Sekvele nisu zabilježene.

U ispitivanju na dobrovoljcima, kod dva ispitanika javila se srčana aritmija (srčani arrest/asistola ili ventrikularna tahikardija) i to unutar tri sata nakon primanja jednostruke doze retigabina od 900 mg. Aritmije su spontano prošle i oba dobrovoljca oporavila su se bez sekvela.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja preporučuje se primijeniti odgovarajuću suportivnu terapiju prema kliničkoj indikaciji, koja obuhvaća i monitoriranje elektrokardiograma (EKG-a). Daljnji postupci zbrinjavanja trebaju biti sukladno preporukama nacionalnog centra za otrovanja na mjestima gdje on postoji.

Pokazalo se da se hemodijalizom može smanjiti koncentracija retigabina i NAMR u plazmi za oko 50%.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX21.

Mehanizam djelovanja

Kalijevi kanali su jedni od naponom reguliranih ionskih kanala koje nalazimo u živčanim stanicama i predstavljaju važnu determinantu živčane aktivnosti. *In vitro* ispitivanja ukazuju da retigabin primarno djeluje otvaranjem neuronskih kalijevih kanala (KCNQ2 [Kv7.2] i KCNQ3 [Kv7.3]). To stabilizira potencijal membrane u mirovanju i regulira električnu podražljivost neurona ispod praga podražaja sprječavajući stoga početak epileptiformnih izbijanja akcijskih potencijala. Mutacije KCNQ kanala nalazimo u nekoliko nasljednih poremećaja u ljudi, uključujući epilepsiju (KCNQ2 i 3). Mehanizam djelovanja retigabina na kalijeve kanale je dobro opisan, međutim druge mehanizme putem kojih retigabin može imati antiepileptogene učinke tek treba u potpunosti razjasniti.

U raznim modelima za ispitivanje napadaja, retigabin je povisio prag za induciranje napadaja maksimalnim elektrošokom, pentilentetrazolom, pikrotoksinom i N-metil-D-aspartatom (NMDA). Retigabin je pokazao i inhibitorna svojstva u više „kindling modela“, primjerice u stanju potpuno razvijenih ponavljanih spontanijih napadaja i u nekim slučajevima tijekom razvoja ponavljanih napadaja. Uz to, retigabin je bio djelotvoran u sprječavanju napadaja tijekom epileptičkih statusa u glodavaca s kobaltom induciranim epileptogenim lezijama i u inhibiranju toničkih ekstenzornih napadaja u genetski podložnih miševa. Relevantnost ovih modela za epilepsiju u ljudi, međutim, nije poznata.

Farmakodinamički učinci

Kod štakora, retigabin je produljio vrijeme spavanja koje je bilo inducirano natrijevim tiopentalom s oko 4 minute na 53 minute, a vrijeme spavanja koje je bilo inducirano s propofolom s oko 8 minuta na 12 minuta. Nije bilo učinka na vrijeme spavanja koje je bilo inducirano halotanom ili natrijevim metoheksitalom. Trobalt može produljiti vrijeme trajanja anestezije koja je inducirana nekim anestheticima (primjerice natrijevim tiopentalom).

Klinička djelotvornost dodatne terapije retigabinom kod parcijalnih napadaja

Kako bi se procijenila djelotvornost retigabina kao dodatne terapije kod parcijalnih napadaja s ili bez sekundarne generalizacije, provedena su tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja kontrolirana placebom na ukupno 1239 odrasla bolesnika. Svi bolesnici koji su uključeni u ispitivanja morali su imati napadaje koji nisu bili pod adekvatnom kontrolom s istovremenom primjenom jednog do tri antiepileptika, a više od 75% svih bolesnika uzimalo je istovremeno dva ili više antiepileptička lijeka. U svim ispitivanjima, bolesnici su imali srednje trajanje epilepsije od 22 godine, a medijan učestalosti napadaja bio je u rasponu od 8 do 12 tijekom 28 dana. Bolesnici su bili randomizirani za primanje placebo ili retigabina u dozama od 600, 900 ili 1200 mg/dan (vidjeti Tablicu 1). Tijekom početnog razdoblja u trajanju od 8 tjedana, bolesnici su morali imati 4 ili više parcijalnih napadaja tijekom 28 dana. Bolesnici nisu mogli biti bez napadaja tijekom razdoblja od 21 i više dana. Razdoblje faze održavanja trajalo je 8 ili 12 tjedana.

Primarne mjere ishoda za procjenu djelotvornosti bile su:

- postotak promjene ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana od početnog razdoblja do dvostruko-slijepa faze (kombinirane faze titracije i održavanja) u sva tri ispitivanja
- stopa bolesnika s odgovorom (definirano kao postotak bolesnika u kojih je došlo do $\geq 50\%$ smanjenja ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana) od početnog razdoblja do faze održavanja (samo u ispitivanjima 301 i 302).

Retigabin se pokazao učinkovitim kao dodatna terapija odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima u tri klinička ispitivanja (Tablica 1). Retigabin je bio statistički značajno superiorniji od placebo za doze od 600 mg/dan (jedno ispitivanje), 900 mg/dan (dva ispitivanja) i 1200 mg/dan (dva ispitivanja).

Ispitivanja nisu bila osmišljena za procjenu određenih kombinacija antiepileptika. Posljedično tomu, djelotvornost i sigurnost retigabina kod istovremenog uzimanja s antiepilepticima koji se rjeđe koriste kao osnovna terapija, uključujući levetiracetam, u kliničkim ispitivanjima nije sa sigurnošću dokazana.

Tablica 1. Sažetak promjene postotka ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana i stope bolesnika s odgovorom

Ispitivanje (n=populacija u dvostruko-slijepoj fazi; n=populacija u fazi održavanja)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dan	900 mg/dan	1200 mg/dan
Ispitivanje 205 (n=396; n=303)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Stopa bolesnika s odgovorom (sekundarna mjera ishoda)	26%	28%	41%	41%
Ispitivanje 301 (n=305; n=256)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-18%	~	~	-44%*
Stopa bolesnika s odgovorom	23%	~	~	56%
Ispitivanje 302 (n=538; n=471)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-16%	-28%*	-40%*	~
Stopa bolesnika s odgovorom	19%	39%*	47%*	~

* Statistički značajno, $p \leq 0,05$

~ Doza se nije ispitivala

U otvorenim ispitivanjima koja su se provela u nastavku tri placebo kontrolirana ispitivanja zadržana je perzistentnost djelotvornosti tijekom evaluacijskog razdoblja od barem 12 mjeseci (365 bolesnika).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u dječjih bolesnika od 0 do 2 godine s Lennox Gastaut sindromom (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u djece).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u dječjih bolesnika starosti od 2 do 18 godina s Lennox Gastaut sindromom, te u dječjih bolesnika od 0 do 18 godina s parcijalnim napadajima (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u djece).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jedne i nakon više peroralnih doza retigabin se brzo apsorbira s medijanom vrijednosti t_{max} općenito između 0,5 i 2 sata. Apsolutna peroralna bioraspodivnost retigabina prema intravenskoj dozi je oko 60%.

Primjena retigabina uz obrok s velikom količinom masti nije rezultirala promjenama ukupne apsorpcije retigabina, ali je hrana umanjila varijabilnost C_{max} (23%) u usporedbi s ispitanicima natašte (41%), i dovela do povećanja C_{max} (38%). Ne očekuje se da bi učinak hrane na C_{max} u uobičajenim kliničkim uvjetima bio klinički značajan. Trobalt se stoga može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Retigabin je približno 80% vezan na proteine plazme u koncentracijskom rasponu od 0,1 do 2 µg/ml. Nakon intravenskog doziranja volumen distribucije retigabina u stanju dinamičke ravnoteže je 2 do 3 l/kg.

Biotransformacija

Retigabin se u ljudi ekstenzivno metabolizira. Značajan dio doze retigabina pretvara se u neaktivne N-glukuronide. Retigabin se metabolizira i u N-acetil metabolit (NAMR) koji se također kasnije glukuronidira. NAMR ima antiepileptičko djelovanje, ali je u životinjskim modelima napadaja manje potentan od retigabina.

Nema dokaza o oksidativnom metabolizmu putem citokrom P450 enzima u jetri ni za retigabin niti za NAMR. Stoga nije vjerojatno da bi istovremena primjena s inhibitorima ili induktorima enzima citokrom P450 utjecala na farmakokinetiku retigabina ili NAMR-a.

Ispitivanja *in vitro* u kojima su se koristili ljudski mikrosomi jetre pokazala su mali ili nikakav potencijal retigabina za inhibiranje glavnih citokrom P450 izoenzima (uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5). Uz to, retigabin i NAMR u ljudskim primarnim hepatocitima nisu inducirali CYP1A2 ili CYP3A4/5. Stoga nije vjerojatno da bi retigabin imao utjecaja na farmakokinetiku supstrata glavnih citokrom P450 izoenzima putem inhibicijskih ili indukcijских mehanizama.

Eliminacija

Eliminacija retigabina vrši se kombinacijom jetrenog metabolizma i bubrežnog izlučivanja. Ukupno oko 84% doze pronalazimo u urinu, uključujući N-acetil metabolit (18%), N-glukuronide izvorne djelatne tvari i N-acetil metabolita (24%), ili izvornu djelatnu tvar (36%). Samo 14% retigabina izlučuje se putem stolice. Poluživot retigabina u plazmi je oko 6 do 10 sati. Ukupan klirens retigabina iz plazme nakon intravenoznog doziranja je tipično 0,4 do 0,6 l/h/kg.

Linearnost

Farmakokinetika retigabina je u principu linearna za jednostruke doze od 25 do 600 mg u zdravih dobrovoljaca te do 1200 mg na dan u bolesnika s epilepsijom bez neočekivanog nakupljanja nakon opetovane primjene.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje bubrega

U ispitivanju jednokratne doze, AUC retigabina je bio povišen za oko 30% u dobrovoljaca s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 50 do 80 ml/min), te za oko 100% u dobrovoljaca s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega, ali nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanju jednokratne doze na zdravim dobrovoljcima i ispitanicima s terminalnim zatajenjem bubrega, AUC retigabina bio je povišen za gotovo 100% u ispitanika s terminalnim zatajenjem bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce.

U drugom ispitivanju jednokratne doze u ispitanika s terminalnim zatajenjem bubrega na kroničnoj hemodijalizi (n=8), početak dijalize oko 4 sata nakon primjene jedne doze retigabina (100 mg), rezultirao je medijanom smanjenja plazmatske koncentracije retigabina od 52%, od početka pa do kraja dijalize. Postotak smanjenja koncentracije lijeka u plazmi tijekom dijalize je bio u rasponu od 34% do 60% osim u jednog ispitanika u kojeg je zabilježena redukcija od 17%.

Oštećenje jetre

U ispitivanju jednokratne doze na dobrovoljcima s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5 do 6) nisu uočene klinički značajne promjene AUC-a retigabina. U usporedbi sa zdravim

dobrovoljcima, AUC retigabina je bio povišen za oko 50% u dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 7 do 9) te za oko 100% u dobrovoljaca s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova >9). Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Tjelesna težina

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi klirens retigabina povisivao se s povećanjem površine tijela. Međutim, ne smatra se da taj porast ima kliničko značenje, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doza prema tjelesnoj težini nisu potrebne.

Starije osobe (65 godina i starije)

U ispitivanju jednokratne doze retigabin se u starijih zdravih dobrovoljaca (od 66 do 82 godine), u usporedbi sa zdravim mlađim dobrovoljcima, izlučivao sporije što je rezultiralo višim AUC-om (oko 40 do 50%) i dužim terminalnim poluživotom (30%) (vidjeti dio 4.2).

Spol

U ispitivanju jednokratne doze rezultati su pokazali da je u mladih odraslih dobrovoljaca vrijednost C_{max} retigabina bila oko 65% viša kod žena nego kod muškaraca, a u starijih dobrovoljaca (starosti od 66 do 82 godine) vrijednost C_{max} retigabina bila je oko 75% viša kod žena nego kod muškaraca. Kada se vrijednost C_{max} normalizirala prema tjelesnoj težini, vrijednosti su bile oko 30% više kod mlađih žena nego kod mlađih muškaraca te 40% više kod starijih žena nego kod starijih muškaraca. Međutim, prema spolu nije postojala očita razlika klirensa normaliziranog po tjelesnoj težini, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doze prema spolu nisu potrebne.

Rasa

Post-hoc analiza više ispitivanja provedenih na zdravim dobrovoljcima pokazala je smanjenje od 20% klirensa retigabina kod zdravih dobrovoljaca crne rase prema vrijednostima zabilježenim kod dobrovoljaca bijele rase. Međutim, taj se učinak ne smatra klinički značajnim te se stoga ne preporučuje prilagodba doze lijeka Trobalt.

Pedijatrijska populacija

Nije se ispitivala farmakokinetika retigabina u djece i adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Najviše doze u ispitivanjima toksičnosti ponavljajućih doza bile su ograničene prekomjernim farmakološkim učincima retigabina (uključujući ataksiju, hipokineziju i tremor). Izloženost životinja u ispitivanjima pri razinama bez zamijećenih učinaka je općenito bila niža od one koja se postiže kod ljudi pri preporučenim kliničkim dozama.

U ispitivanjima na psima zabilježena je distenzija žučnog mjehura, ali bez dokaza kolestaze ili drugih znakova disfunkcije, a volumen izlučivane žuči ostao je nepromijenjen. Distenzija žučnog mjehura u pasa rezultirala je fokalnom kompresijom na jetru. Klinički nisu pronađeni znaci disfunkcije žučnog mjehura.

Neklinički podaci temeljeni na ispitivanjima genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala nisu pokazali posebne opasnosti za ljude.

Reproduktivna toksikologija

Retigabin nije imao učinka na plodnost ili opću reproduktivnu funkciju.

U štakora retigabin i/ili njegovi metaboliti prelaze placentu rezultirajući sličnim tkivnim koncentracijama u tijelima majki i fetusa.

Dokazi o teratogenosti nisu utvrđeni nakon primjene retigabina kod trudnih životinja tijekom razdoblja organogeneze. U ispitivanjima peri- i postnatalnog razvoja na štakorima, retigabin se povezuje s povišenom perinatalnom smrtnošću nakon primjene tijekom trudnoće. Uz to, usporen je razvoj uplašenog odgovora na auditivni podražaj. Opisani nalazi zamijećeni su pri dozama izloženosti koje su bile niže od onih koje su klinički preporučene, a pratili su ih i toksični učinci na majku (uključujući ataksiju, hipokineziju, tremor i smanjenje dobivanja na težini). Toksična djelovanja na majku su omela ispitivanja viših doza u trudnih životinja te stoga i zaključivanje o sigurnosnim granicama za terapiju u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
hipromeloza
magnezijev stearat
mikrokristalična celuloza.

Film ovojnica

Tablete od 200 mg:
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)
sojin lecitin
ksantanska guma

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete od 200 mg:
Neprozirni blisteri od PVC-PVDC-aluminijske folije. Pakiranje sadrži 84 filmom obložene tablete, a višestruko pakiranje 168 (2 x 84) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

28. ožujak 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 300 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 300 mg retigabina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Tablete od 300 mg:

Zelene, duguljaste, filmom obložene tablete s oznakom "RTG-300" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Trobalt je indiciran kao dodatna terapija parcijalnih napadaja rezistentnih na lijekove sa ili bez sekundarne generalizacije u bolesnika s epilepsijom u dobi od 18 godina ili starijih, kada su se ostale odgovarajuće kombinacije lijekova pokazale neadekvatne ili se nisu podnosile.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako bi se postigao optimalan odnos djelotvornosti i podnošljivosti, Trobalt se mora titrirati prema individualnom terapijskom odgovoru bolesnika.

Najviša ukupna dnevna početna doza je 300 mg (100 mg tri puta na dan). Nakon toga, ukupna dnevna doza povisuje se svakog tjedna za maksimalno 150 mg, prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika. Očekuje se da će djelotvorna doza održavanja biti između 600 mg/dan i 1200 mg/dan.

Najviša ukupna doza održavanja je 1200 mg/dan. Sigurnost i djelotvornost doza viših od 1200 mg/dan nije utvrđena.

Ako bolesnici propuste uzeti jednu ili više doza, preporučuje se da zadnju propuštenu dozu uzmu čim se sjetite da su je propustili.

Nakon uzimanja te propuštene doze treba proći barem tri sata prije uzimanja sljedeće doze, nakon čega bi se trebalo nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Ukidanje terapije lijekom Trobalt mora se učiniti postupnim smanjivanjem doze (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrega

Retigabin i njegovi metaboliti prvenstveno se eliminiraju putem bubrega.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim oštećenjima bubrega (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze i doze održavanja lijeka Trobalt za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povisiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Oštećenje jetre

Nije potrebno smanjivanje doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5-6; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova ≥ 7 ; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg, te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povisiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene retigabina u djece mlađe od 18 godina još nisu istražene. Nema raspoloživih podataka.

Starije osobe (65 godina i starije)

Postoje samo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti retigabina u bolesnika starijih od 65 godina. Kod starijih bolesnika preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg/dan, te se tijekom titracijskog razdoblja prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti bolesnika treba povisiti svakog tjedna za najviše 150 mg. Ne preporučuju se doze veće od 900 mg/dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Trobalt se mora uzimati peroralno, svakog dana u tri manje doze. Može se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Tableta se treba progutati cijela, a ne smije se žvakati, mrviti ili lomiti u dijelove.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji oka

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s lijekom Trobalt prijavljene su promjene pigmentacije u tkivima oka (diskoloracija) koje uključuju i promjene na mrežnici, a ponekad su, ali ne i uvijek, bile praćene promjenama pigmentacije kože, usana ili noktiju (vidjeti sljedeći odjeljak i dio 4.8). Trenutno nije poznata dugoročna prognoza ovakvih nalaza, ali se neke od prijave vežu uz oštećenje vida. Potrebno je provesti sveobuhvatan oftalmološki pregled (koji uključuje ispitivanje vidne oštine, pregled slit lampom i fundoskopiju) na početku i potom barem svakih 6 mjeseci tijekom trajanja liječenja. Ako se zamijeti pigmentacija mrežnice ili promjene vida, liječenje lijekom Trobalt treba nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene potencijalnih rizika u odnosu na korist. Treba prekinuti uzimanje lijeka Trobalt, osim ako druge prikladne mogućnosti liječenja nisu dostupne. Ako se uzimanje lijeka nastavi, bolesnika treba pažljivo pratiti.

Poremećaji kože

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s lijekom Trobalt prijavljene su promjene pigmentacije (diskoloracija) kože, usana ili noktiju, ponekad, ali ne i uvijek, praćene pigmentnim promjenama u tkivima oka, (vidjeti prethodni odjeljak i dio 4.8). U bolesnika koji razvijaju navedene promjene,

liječenje retigabinom treba se nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene omjera rizika i koristi njegove primjene.

Retencija urina

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježena je retencija urina, dizurija i odgoda početka mokrenja, načelno unutar prvih 8 tjedana liječenja (vidjeti dio 4.8). U bolesnika kod kojih postoji rizik za razvoj retencije urina, Trobalt se mora uzimati uz mjere opreza te se bolesnici trebaju upozoriti na mogući rizik od ovih učinaka.

QT interval

Ispitivanje srčane provodljivosti u zdravih ispitanika pokazalo je da retigabin titriran na dozu od 1200 mg/dan produljuje QT interval. Unutar tri sata od doziranja zabilježen je srednji porast individualnih korigiranih QT intervala (engl. Individual Corrected QT Interval - QTcI) do 6,7 ms (gornja granica od 95% CI u jednom smjeru 12,6 ms). Potreban je oprez kod propisivanja lijeka Trobalt s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, kao i u bolesnika kod kojih je utvrđen produljeni QT interval, bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, ventrikularnom hipertrofijom, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom, kao i kod uvođenja liječenja bolesnicima koji imaju 65 godina ili više.

Prije započinjanja terapije lijekom Trobalt, kod navedenih bolesnika preporučuje se snimiti elektrokardiogram (EKG), a u onih s početnim korigiranim QT intervalom >440 ms treba snimiti EKG i nakon postizanja doze održavanja.

Psihijatrijski poremećaji

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježeni su smeteno stanje, psihotični poremećaji i halucinacije (vidjeti dio 4.8). Takvi učinci općenito su zamijećeni tijekom prvih 8 tjedana liječenja i često su doveli do ukidanja liječenja kod bolesnika koji su imali navedene smetnje. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućem riziku od ovih učinaka.

Rizik od samoubojstva

Suicidalne ideje i ponašanje zabilježeni su kod bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Metaanalize randomiziranih ispitivanja antiepileptika kontroliranih placebom također su pokazale malo povišeni rizik od suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam djelovanja ovog rizika nije poznat te raspoloživi podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika kod lijeka Trobalt.

Stoga treba pratiti znakove suicidalnih misli i ponašanja u bolesnika i razmotriti odgovarajuću terapiju. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako se pojave znakovi suicidalnih misli ili ponašanja.

Starije osobe (65 godina i starije)

Stariji bolesnici mogu imati povišeni rizik za poremećaje u središnjem živčanom sustavu, retenciju urina i fibrilaciju atrijsa. U toj populaciji Trobalt se mora oprezno koristiti te se preporučuje smanjenje početne doze kao i doze održavanja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Napadaji zbog prekida liječenja

Kao i drugi antiepileptici, Trobalt se mora ukidati postupno kako bi se mogućnost ponovljenih napadaja svela na najmanju moguću mjeru. Preporučuje se smanjivati dozu lijeka Trobalt tijekom razdoblja od najmanje 3 tjedna, osim u slučaju kada je nagli prekid nužan zbog sigurnosnih razloga.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija s drugim lijekovima provedena su samo na odraslim osobama.

Drugi antiepileptici

Podaci *in vitro* ukazivali su na niski potencijal za interakciju s drugim antiepileptičkim lijekovima (vidjeti dio 5.2). Potencijal interakcije lijekova procjenjivan je stoga temeljem skupne analize više kliničkih ispitivanja, i iako se ne smatraju jednako robusni kao ciljano kliničko ispitivanje interakcija, rezultati potvrđuju *in vitro* podatke.

Temeljem tih skupnih podataka, retigabin nije imao klinički značajne učinke na plazmu s koncentracijama sljedećih antiepileptika:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, pregabalin, topiramat, valproat, zonisamid.

Nadalje, temeljem skupnih podataka, nije bilo klinički značajnih djelovanja sljedećih antiepileptika na farmakokinetiku retigabina:

- lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramat, valproat.

Ta analiza pokazala je i da nema klinički značajnog učinka induktora (fenitoin, karbamazepin i fenobarbital) na klirens retigabina.

Međutim, podaci stanja dinamičke ravnoteže od ograničenog broja bolesnika iz manjih ispitivanja faze II ukazuju da:

- fenitoin može smanjiti sistemsku izloženost retigabinu za 35%
- karbamazepin može smanjiti sistemsku izloženost retigabinu za 33%

Interakcije s digoksinom

Podaci dobiveni iz *in vitro* ispitivanja pokazali su da N-acetil metabolit retigabina (NAMR) inhibira prijenos digoksina posredovan P-glikoproteinom ovisno o koncentraciji.

Na temelju ispitivanja na zdravim dobrovoljcima, primjena terapijskih doza Trobalt (600 – 1200 mg/dan) rezultirala je manjim porastom (8-18%) AUC digoksina nakon jednokratne peroralne doze digoksina. Porast nije bio ovisan o dozi lijeka Trobalt i ne smatra se klinički značajnim. Nije bilo značajne promjene C_{max} digoksina. Prilagodba doze digoksina nije potrebna.

Interakcija s anestheticima

Trobalt može produžiti trajanje anestezije inducirane nekim anestheticima (na primjer natrijev tiopental; vidjeti dio 5.1).

Interakcija s alkoholom

Istovremena primjena etanola (1,0 g/kg) i retigabina (200 mg) u zdravih dobrovoljaca rezultirala je povišenom stopom zamućenja vida. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućim utjecajima na vid pri istovremenom uzimanju lijeka Trobalt i alkohola.

Laboratorijske pretrage

Pokazano je da retigabin može interferirati s kliničkim laboratorijskim nalazom bilirubina u serumu i urinu što može rezultirati lažno povišenim nalazima.

Oralni kontraceptivi

Pri dozama retigabina do 750 mg dnevno nije bilo klinički značajnog učinka retigabina na farmakokinetiku estrogenske (etinilestradiol) ili progesteronske (noretindron) komponente oralnih kontraceptiva. Nadalje, nije bilo klinički značajnog učinka niskodoznih kombiniranih oralnih kontraceptiva na farmakokinetiku retigabina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opći rizik povezan s antiepilepticima

Žene koje mogu imati djecu treba savjetovati specijalist. Kada žena planira trudnoću, potrebu za terapijom antiepilepticima treba revidirati. Treba izbjegavati nagle prekide antiepileptičke terapije kod žena s epilepsijom jer bi to moglo uzrokovati napadaje s ozbiljnim posljedicama za ženu i nerođeno dijete.

U usporedbi s očekivanom incidencijom u općoj populaciji od oko 3%, rizik od kongenitalnih malformacija djece se kod majki koje su liječene antiepilepticima povećava 2 ili 3 puta. Najučestalije zabilježene malformacije su rascjepi usana, kardiovaskularne malformacije i poremećaji neuralne cijevi. Istovremeno liječenje s više antiepileptika povezuje se s većim rizikom kongenitalnih malformacija nego monoterapija te bi se stoga, kad god je to moguće, trebala koristiti monoterapija.

Rizici povezani s lijekom Trobalt

Nema dostatnih podataka o primjeni retigabina u trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod životinja su nedostatna budući da su razine koncentracija u plazmi u tim ispitivanjima bile manje od preporučenih doza kod ljudi (vidjeti dio 5.3). U razvojnom ispitivanju na štakorima u kojem su majke tijekom trudnoće tretirane retigabinom, u mladunaca je zabilježen zakašnjeni razvoj refleksnog odgovora na auditivni podražaj (vidjeti dio 5.3). Nije poznat klinički značaj tog nalaza.

Trobalt se ne preporučuje tijekom trudnoće, kao ni ženama u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepcijska sredstva.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se retigabin u ljudskom mlijeku. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se retagabin i/ili njegovi metaboliti izlučuju putem mlijeka majke. Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije lijekom Trobalt treba donijeti uzimajući u obzir prednosti dojenja za dijete kao i prednosti terapije lijekom Trobalt za majku.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije bilo učinaka na plodnost povezanih s terapijom retigabinom. Međutim, razine koncentracije u plazmi u tim ispitivanjima bile su niže od onih koje nalazimo u ljudi pri preporučenim dozama (vidjeti dio 5.3).

Nije utvrđen učinak retigabina na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, osobito tijekom titracije (vidjeti dio 4.8), zabilježene su nuspojave poput omaglice, somnolencije, diplopije i zamućenja vida. Pri započinjanju terapije, kao i nakon svakog titracijskog koraka, preporučuje se obavijestiti bolesnike o tim rizicima te ih savjetovati da ne upravljaju vozilima i strojevima dok ne utvrde kako Trobalt djeluje na njih.

Budući da postoje individualne razlike u odgovoru na terapiju svim antiepilepticima, preporučuje se da liječnik s bolesnikom razgovara o pitanju epilepsije i upravljanja vozilima.

4.8 Nuspojave

U skupnim podacima o sigurnosti iz tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana istraživanja, nuspojave su općenito bile blagog do umjerenog intenziteta, a najčešće su zabilježene tijekom prvih 8 tjedana terapije. Očigledna povezanost s dozom utvrđena je za vrtoglavicu, pospanost, smeteno stanje, afaziju, abnormalnu koordinaciju, tremor, poremećaj ravnoteže, tegobe s pamćenjem, poremećaj hoda, zamućenje vida i konstipaciju.

Nuspojave koje su najčešće dovele do prestanka liječenja bile su omaglica, somnolencija, umor i konfuzno stanje.

Sljedeće dogovorene vrijednosti su korištene za klasifikaciju učestalosti nuspojava:

Vrlo često:	$\geq 1/10$
Često:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Manje često:	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
 Vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$.

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane		Povećanje tjelesne težine Povećani apetit	
Psihijatrijski poremećaji		Konfuzno stanje Psihoteični poremećaji Halucinacije Dezorijentiranost Anksioznost	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Somnolencija ¹	Amnezija ¹ Afazija Poteškoće s koordinacijom ¹ Vrtoglavica ¹ Parestezija Tremor ¹ Poremećaj ravnoteže ¹ Tegobe s pamćenjem ¹ Disfazija Dizartrija Poremećaji pažnje Poremećaji hoda ¹ Mioklonus	Hipokinezija
Poremećaji oka	Pigmentne promjene (diskoloracija) u tkivima oka, uključujući mrežnicu, zamijećene su nakon nekoliko godina liječenja. Neke od navedenih prijave su bile povezane s poremećajem vida.	Diplopija Zamućenje vida	
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina Konstipacija Dispepsija Suha usta	Disfagija
Poremećaji jetre i žuči		Povišene vrijednosti jetrenih proba	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Plavo-siva diskoloracija noktiju, usana i/ili kože, zamijećena općenito uz više doze i nakon više		Kožni osip Hiperhidroza

	godina liječenja		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Dizurija Odgoda očetka mokrenja Hematurija Kromaturija	Retencija urina Nefrolitijaza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Astenija Malaksalost Periferni edem	

¹ Podaci dobiveni od starijih bolesnika ukazuju da oni imaju veću vjerojatnost određenih tegoba od strane središnjeg živčanog sustava.

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s tegobama pražnjenja, uključujući retenciju urina, zabilježene su u 5% bolesnika koji su primali retigabin u skupnim podacima o sigurnosti (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije i nije primijećena očigledna povezanost s dozom.

U skupnim podacima bolesnika koji su primali retigabin, u njih 9% zabilježeno je konfuzno stanje, halucinacije u 2% bolesnika i psihotični poremećaji u 1% bolesnika (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije, a očigledna povezanost s dozom primijećena je samo za smeteno stanje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Postoje ograničena iskustva kod predoziranja retigabinom.

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježena su predoziranja retigabinom s više od 2500 mg/dan. Uz nuspojave zabilježene pri terapijskim dozama, simptomi predoziranja retigabinom dodatno uključuju agitaciju, agresivno ponašanje i razdražljivost. Sekvele nisu zabilježene.

U ispitivanju na dobrovoljcima, kod dva ispitanika javila se srčana aritmija (srčani arrest/asistola ili ventrikularna tahikardija) i to unutar tri sata nakon primanja jednostruke doze retigabina od 900 mg. Aritmije su spontano prošle i oba dobrovoljca oporavila su se bez sekvela.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja preporučuje se primijeniti odgovarajuću suportivnu terapiju prema kliničkoj indikaciji, koja obuhvaća i monitoriranje elektrokardiograma (EKG-a). Daljnji postupci zbrinjavanja trebaju biti sukladno preporukama nacionalnog centra za otrovanja na mjestima gdje on postoji.

Pokazalo se da se hemodijalizom može smanjiti koncentracija retigabina i NAMR u plazmi za oko 50%.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX21.

Mehanizam djelovanja

Kalijevi kanali su jedni od naponom reguliranih ionskih kanala koje nalazimo u živčanim stanicama i predstavljaju važnu determinantu živčane aktivnosti. *In vitro* ispitivanja ukazuju da retigabin primarno djeluje otvaranjem neuronskih kalijevih kanala (KCNQ2 [Kv7.2] i KCNQ3 [Kv7.3]). To stabilizira potencijal membrane u mirovanju i regulira električnu podražljivost neurona ispod praga podražaja sprječavajući stoga početak epileptiformnih izbijanja akcijskih potencijala. Mutacije KCNQ kanala nalazimo u nekoliko nasljednih poremećaja u ljudi, uključujući epilepsiju (KCNQ2 i 3). Mehanizam djelovanja retigabina na kalijeve kanale je dobro opisan, međutim druge mehanizme putem kojih retigabin može imati antiepileptogene učinke tek treba u potpunosti razjasniti.

U raznim modelima za ispitivanje napadaja, retigabin je povisio prag za induciranje napadaja maksimalnim elektrošokom, pentilentetrazolom, pikrotoksinom i N-metil-D-aspartatom (NMDA). Retigabin je pokazao i inhibitorna svojstva u više „kindling modela“, primjerice u stanju potpuno razvijenih ponavljanih spontanih napadaja i u nekim slučajevima tijekom razvoja ponavljanih napadaja. Uz to, retigabin je bio djelotvoran u sprječavanju napadaja tijekom epileptičkih statusa u glodavaca s kobaltom induciranim epileptogenim lezijama i u inhibiranju toničkih ekstenzornih napadaja u genetski podložnih miševa. Relevantnost ovih modela za epilepsiju u ljudi, međutim, nije poznata.

Farmakodinamički učinci

Kod štakora, retigabin je produljio vrijeme spavanja koje je bilo inducirano natrijevim tiopentalom s oko 4 minute na 53 minute, a vrijeme spavanja koje je bilo inducirano s propofolom s oko 8 minuta na 12 minuta. Nije bilo učinka na vrijeme spavanja koje je bilo inducirano halotanom ili natrijevim metoheksitalom. Trobalt može produljiti vrijeme trajanja anestezije koja je inducirana nekim anestheticima (primjerice natrijevim tiopentalom).

Klinička djelotvornost dodatne terapije retigabinom kod parcijalnih napadaja

Kako bi se procijenila djelotvornost retigabina kao dodatne terapije kod parcijalnih napadaja s ili bez sekundarne generalizacije, provedena su tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja kontrolirana placebom na ukupno 1239 odrasla bolesnika. Svi bolesnici koji su uključeni u ispitivanja morali su imati napadaje koji nisu bili pod adekvatnom kontrolom s istovremenom primjenom jednog do tri antiepileptika, a više od 75% svih bolesnika uzimalo je istovremeno dva ili više antiepileptička lijeka. U svim ispitivanjima, bolesnici su imali srednje trajanje epilepsije od 22 godine, a medijan učestalosti napadaja bio je u rasponu od 8 do 12 tijekom 28 dana. Bolesnici su bili randomizirani za primanje placeba ili retigabina u dozama od 600, 900 ili 1200 mg/dan (vidjeti Tablicu 1). Tijekom početnog razdoblja u trajanju od 8 tjedana, bolesnici su morali imati 4 ili više parcijalnih napadaja tijekom 28 dana. Bolesnici nisu mogli biti bez napadaja tijekom razdoblja od 21 i više dana. Razdoblje faze održavanja trajalo je 8 ili 12 tjedana.

Primarne mjere ishoda za procjenu djelotvornosti bile su:

- postotak promjene ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana od početnog razdoblja do dvostruko-slijepa faze (kombinirane faze titracije i održavanja) u sva tri ispitivanja
- stopa bolesnika s odgovorom (definirano kao postotak bolesnika u kojih je došlo do $\geq 50\%$ smanjenja ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana) od početnog razdoblja do faze održavanja (samo u ispitivanjima 301 i 302).

Retigabin se pokazao učinkovitim kao dodatna terapija odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima u tri klinička ispitivanja (Tablica 1). Retigabin je bio statistički značajno superiorniji od placeba za doze od 600 mg/dan (jedno ispitivanje), 900 mg/dan (dva ispitivanja) i 1200 mg/dan (dva ispitivanja).

Ispitivanja nisu bila osmišljena za procjenu određenih kombinacija antiepileptika. Posljedično tomu, djelotvornost i sigurnost retigabina kod istovremenog uzimanja s antiepilepticima koji se rjeđe koriste kao osnovna terapija, uključujući levetiracetam, u kliničkim ispitivanjima nije sa sigurnošću dokazana.

Tablica 1. Sažetak promjene postotka ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana i stope bolesnika s odgovorom

Ispitivanje (n=populacija u dvostruko-slijepoj fazi; n=populacija u fazi održavanja)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dan	900 mg/dan	1200 mg/dan
Ispitivanje 205 (n=396; n=303)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Stopa bolesnika s odgovorom (sekundarna mjera ishoda)	26%	28%	41%	41%
Ispitivanje 301 (n=305; n=256)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-18%	~	~	-44%*
Stopa bolesnika s odgovorom	23%	~	~	56%
Ispitivanje 302 (n=538; n=471)				
Ukupna učestalost parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-16%	-28%*	-40%*	~
Stopa odgovora	19%	39%*	47%*	~

* Statistički značajno, $p \leq 0,05$

~ Doza se nije ispitivala

U otvorenim ispitivanjima koja su se provela u nastavku tri placebo kontrolirana ispitivanja zadržana je perzistentnost djelotvornosti tijekom evaluacijskog razdoblja od barem 12 mjeseci (365 bolesnika).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u dječjih bolesnika od 0 do 2 godine s Lennox Gastaut sindromom (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u djece).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u dječjih bolesnika starosti od 2 do 18 godina s Lennox Gastaut sindromom te u dječjih bolesnika od 0 do 18 godina s parcijalnim napadajima (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u djece).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jedne i nakon više peroralnih doza retigabin se brzo apsorbira s medijanom vrijednosti t_{max} općenito između 0,5 i 2 sata. Apsolutna peroralna bioraspodivnost retigabina prema intravenskoj dozi je oko 60%.

Primjena retigabina uz obrok s velikom količinom masti nije rezultirala promjenama ukupne apsorpcije retigabina, ali je hrana umanjila varijabilnost C_{max} (23%) u usporedbi s ispitanicima natašte (41%), i dovela do povećanja C_{max} (38%). Ne očekuje se da bi učinak hrane na C_{max} u uobičajenim kliničkim uvjetima bio klinički značajan. Trobalt se stoga može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Retigabin je približno 80% vezan na proteine plazme u koncentracijskom rasponu od 0,1 do 2 µg/ml. Nakon intravenskog doziranja volumen distribucije retigabina u stanju dinamičke ravnoteže je 2 do 3 l/kg.

Biotransformacija

Retigabin se u ljudi ekstenzivno metabolizira. Značajan dio doze retigabina pretvara se u neaktivne N-glukuronide. Retigabin se metabolizira i u N-acetil metabolit (NAMR) koji se također kasnije glukuronidira. NAMR ima antiepileptičko djelovanje, ali je u životinjskim modelima napadaja manje potentan od retigabina.

Nema dokaza o oksidativnom metabolizmu putem citokrom P450 enzima u jetri ni za retigabin niti za NAMR. Stoga nije vjerojatno da bi istovremena primjena s inhibitorima ili induktorima enzima citokrom P450 utjecala na farmakokinetiku retigabina ili NAMR-a.

Ispitivanja *in vitro* u kojima su se koristili ljudski mikrosomi jetre pokazala su mali ili nikakav potencijal retigabina za inhibiranje glavnih citokrom P450 izoenzima (uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5). Uz to, retigabin i NAMR u ljudskim primarnim hepatocitima nisu inducirali CYP1A2 ili CYP3A4/5. Stoga nije vjerojatno da bi retigabin imao utjecaja na farmakokinetiku supstrata glavnih citokrom P450 izoenzima putem inhibicijskih ili indukcijских mehanizama.

Eliminacija

Eliminacija retigabina vrši se kombinacijom jetrenog metabolizma i bubrežnog izlučivanja. Ukupno oko 84% doze pronalazimo u urinu, uključujući N-acetil metabolit (18%), N-glukuronide izvorne djelatne tvari i N-acetil metabolita (24%), ili izvornu djelatnu tvar (36%). Samo 14% retigabina izlučuje se putem stolice. Poluživot retigabina u plazmi je oko 6 do 10 sati. Ukupan klirens retigabina iz plazme nakon intravenoznog doziranja je tipično 0,4 do 0,6 l/h/kg.

Linearnost

Farmakokinetika retigabina je u principu linearna za jednostruke doze od 25 do 600 mg u zdravih dobrovoljaca te do 1200 mg na dan u bolesnika s epilepsijom bez neočekivanog nakupljanja nakon opetovane primjene.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje bubrega

U ispitivanju jednokratne doze, AUC retigabina je bio povišen za oko 30% u dobrovoljaca s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 50 do 80 ml/min), te za oko 100% u dobrovoljaca s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega, ali nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanju jednokratne doze na zdravim dobrovoljcima i ispitanicima s terminalnim zatajenjem bubrega, AUC retigabina bio je povišen za gotovo 100% u ispitanika s terminalnim zatajenjem bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce.

U drugom ispitivanju jednokratne doze u ispitanika s terminalnim zatajenjem bubrega na kroničnoj hemodijalizi (n=8), početak dijalize oko 4 sata nakon primjene jedne doze retigabina (100 mg), rezultirao je medijanom smanjenja plazmatske koncentracije retigabina od 52%, od početka pa do kraja dijalize. Postotak smanjenja koncentracije lijeka u plazmi tijekom dijalize je bio u rasponu od 34% do 60% osim u jednog ispitanika u kojeg je zabilježena redukcija od 17%.

Oštećenje jetre

U ispitivanju jednokratne doze na dobrovoljcima s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5 do 6) nisu uočene klinički značajne promjene AUC-a retigabina. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, AUC retigabina je bio povišen za oko 50% u dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem

jetre (Child-Pugh zbroj bodova 7 do 9) te za oko 100% u dobrovoljaca s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova >9). Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Tjelesna težina

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi klirensa retigabina povisivao se s povećanjem površine tijela. Međutim, ne smatra se da taj porast ima kliničko značenje, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doza prema tjelesnoj težini nisu potrebne.

Starije osobe (65 godina i starije)

U ispitivanju jednokratne doze retigabina se u starijih zdravih dobrovoljaca (od 66 do 82 godine), u usporedbi sa zdravim mlađim dobrovoljcima, izlučivao sporije što je rezultiralo višim AUC-om (oko 40 do 50%) i dužim terminalnim poluživotom (30%) (vidjeti dio 4.2).

Spol

U ispitivanju jednokratne doze rezultati su pokazali da je u mladih odraslih dobrovoljaca vrijednost C_{max} retigabina bila oko 65% viša kod žena nego kod muškaraca, a u starijih dobrovoljaca (starosti od 66 do 82 godine) vrijednost C_{max} retigabina bila je oko 75% viša kod žena nego kod muškaraca. Kada se vrijednost C_{max} normalizirala prema tjelesnoj težini, vrijednosti su bile oko 30% više kod mlađih žena nego kod mlađih muškaraca te 40% više kod starijih žena nego kod starijih muškaraca. Međutim, prema spolu nije postojala očita razlika klirensa normaliziranog po tjelesnoj težini, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doze prema spolu nisu potrebne.

Rasa

Post-hoc analiza više ispitivanja provedenih na zdravim dobrovoljcima pokazala je smanjenje od 20% klirensa retigabina kod zdravih dobrovoljaca crne rase prema vrijednostima zabilježenim kod dobrovoljaca bijele rase. Međutim, taj se učinak ne smatra klinički značajnim te se stoga ne preporučuje prilagodba doze lijeka Trobalt.

Pedijatrijska populacija

Nije se ispitivala farmakokinetika retigabina u djece i adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Najviše doze u ispitivanjima toksičnosti ponavljajućih doza bile su ograničene prekomjernim farmakološkim učincima retigabina (uključujući ataksiju, hipokineziju i tremor). Izloženost životinja u ispitivanjima pri razinama bez zamijećenih učinaka je općenito bila niža od one koja se postiže kod ljudi pri preporučenim kliničkim dozama.

U ispitivanjima na psima zabilježena je distenzija žučnog mjehura, ali bez dokaza kolestaze ili drugih znakova disfunkcije, a volumen izlučivane žuči ostao je nepromijenjen. Distenzija žučnog mjehura u pasa rezultirala je fokalnom kompresijom na jetru. Klinički nisu pronađeni znaci disfunkcije žučnog mjehura.

Neklinički podaci temeljeni na ispitivanjima genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala nisu pokazali posebne opasnosti za ljude.

Reproduktivna toksikologija

Retigabin nije imao učinka na plodnost ili opću reproduktivnu funkciju.

U štakora retigabin i/ili njegovi metaboliti prelaze placentu rezultirajući sličnim tkivnim koncentracijama u tijelima majki i fetusa.

Dokazi o teratogenosti nisu utvrđeni nakon primjene retigabina kod trudnih životinja tijekom razdoblja organogeneze. U ispitivanjima peri- i postnatalnog razvoja na štakorima, retigabin se povezuje s povišenom perinatalnom smrtnošću nakon primjene tijekom trudnoće. Uz to, usporen je razvoj uplašenog odgovora na auditivni podražaj. Opisani nalazi zamijećeni su pri dozama izloženosti koje su bile niže od onih koje su klinički preporučene, a pratili su ih i toksični učinci na majku (uključujući ataksiju, hipokineziju, tremor i smanjenje dobivanja na težini). Toksična djelovanja na majku su omela ispitivanja viših doza u trudnih životinja te stoga i zaključivanje o sigurnosnim granicama za terapiju u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
hipromeloza
magnezijev stearat
mikrokristalična celuloza.

Film ovojnica

Tablete od 300 mg:
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
indigo carmine aluminium lake (E132)
željezov oksid, žuti (E172)
sojin lecitin
ksantanska guma

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete od 300 mg:
Neprozirni blisteri od PVC-PVDC-aluminijske folije. Pakiranje sadrži 84 filmom obložene tableta, a višestruko pakiranje 168 (2 x 84) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

28. ožujak 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 400 mg retigabina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Tablete od 400 mg:

Ljubičaste, duguljaste, filmom obložene tablete s oznakom "RTG-400" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Trobalt je indiciran kao dodatna terapija parcijalnih napadaja rezistentnih na lijekove sa ili bez sekundarne generalizacije bolesnika s epilepsijom, u dobi od 18 godina ili starijih, kada su se ostale odgovarajuće kombinacije lijekova pokazale neadekvatne ili se nisu podnosile.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako bi se postigao optimalan odnos djelotvornosti i podnošljivosti, Trobalt se mora titrirati prema individualnom terapijskom odgovoru bolesnika.

Najviša ukupna dnevna početna doza je 300 mg (100 mg tri puta na dan). Nakon toga, ukupna dnevna doza povisuje se svakog tjedna za maksimalno 150 mg, prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika. Očekuje se da će djelotvorna doza održavanja biti između 600 mg/dan i 1200 mg/dan.

Najviša ukupna doza održavanja je 1200 mg/dan. Sigurnost i djelotvornost doza viših od 1200 mg/dan nije utvrđena.

Ako bolesnici propuste uzeti jednu ili više doza, preporučuje se da zadnju propuštenu dozu uzmu čim se sjetite da su je propustili.

Nakon uzimanja te propuštene doze treba proći barem tri sata prije uzimanja sljedeće doze, nakon čega bi se trebalo nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Ukidanje terapije lijekom Trobalt mora se učiniti postupnim smanjivanjem doze (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrega

Retigabin i njegovi metaboliti prvenstveno se eliminiraju putem bubrega.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim oštećenjima bubrega (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze i doze održavanja lijeka Trobalt za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povisiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Oštećenje jetre

Nije potrebno smanjivanje doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5-6; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova ≥ 7 ; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg, te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povisiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene retigabina u djece mlađe od 18 godina još nisu istražene. Nema raspoloživih podataka.

Starije osobe (65 godina i starije)

Postoje samo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti retigabina u bolesnika starijih od 65 godina. Kod starijih bolesnika preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg/dan, te se tijekom titracijskog razdoblja prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti bolesnika treba povisiti svakog tjedna za najviše 150 mg. Ne preporučuju se doze veće od 900 mg/dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Trobalt se mora uzimati peroralno, svakog dana u tri manje doze. Može se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Tableta se treba progutati cijela, a ne smije se žvakati, mrviti ili lomiti u dijelove.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji oka

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s lijekom Trobalt prijavljene su promjene pigmentacije u tkivima oka (diskoloracija) koje uključuju i promjene na mrežnici, a ponekad su, ali ne i uvijek, bile praćene promjenama pigmentacije kože, usana ili noktiju (vidjeti sljedeći odjeljak i dio 4.8). Trenutno nije poznata dugoročna prognoza ovakvih nalaza, ali se neke od prijave vežu uz oštećenje vida. Potrebno je provesti sveobuhvatan oftalmološki pregled (koji uključuje ispitivanje vidne oštine, pregled slit lampom i fundoskopiju) na početku i potom barem svakih 6 mjeseci tijekom trajanja liječenja. Ako se zamijeti pigmentacija mrežnice ili promjene vida, liječenje lijekom Trobalt treba nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene potencijalnih rizika u odnosu na korist. Treba prekinuti uzimanje lijeka Trobalt, osim ako druge prikladne mogućnosti liječenja nisu dostupne. Ako se uzimanje lijeka nastavi, bolesnika treba pažljivo.

Poremećaji kože

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s lijekom Trobalt prijavljene su promjene pigmentacije (diskoloracija) kože, usana ili noktiju, ponekad, ali ne i uvijek, praćene pigmentnim promjenama u

tkivima oka, (vidjeti prethodni odjeljak i dio 4.8). U bolesnika koji razviju navedene promjene, liječenje retigabinom treba se nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene omjera rizika i koristi njegove primjene.

Retencija urina

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježena je retencija urina, dizurija i odgoda početka mokrenja, načelno unutar prvih 8 tjedana liječenja (vidjeti dio 4.8). U bolesnika kod kojih postoji rizik za razvoj retencije urina, Trobalt se mora uzimati uz mjere opreza te se bolesnici trebaju upozoriti na mogući rizik od ovih učinaka.

QT interval

Ispitivanje srčane provodljivosti u zdravih ispitanika pokazalo je da retigabin titriran na dozu od 1200 mg/dan produljuje QT interval. Unutar tri sata od doziranja zabilježen je srednji porast individualnih korigiranih QT intervala (engl. Individual Corrected QT Interval - QTcI) do 6,7 ms (gornja granica od 95% CI u jednom smjeru 12,6 ms). Potreban je oprez kod propisivanja lijeka Trobalt s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, kao i u bolesnika kod kojih je utvrđen produljeni QT interval, bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, ventrikularnom hipertrofijom, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom, kao i kod uvođenja liječenja bolesnicima koji imaju 65 godina ili više.

Prije započinjanja terapije lijekom Trobalt, kod navedenih bolesnika preporučuje se snimiti elektrokardiogram (EKG), a u onih s početnim korigiranim QT intervalom >440 ms treba snimiti EKG i nakon postizanja doze održavanja.

Psihijatrijski poremećaji

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježeni su smeteno stanje, psihotični poremećaji i halucinacije (vidjeti dio 4.8). Takvi učinci općenito su zamijećeni tijekom prvih 8 tjedana liječenja i često su doveli do ukidanja liječenja kod bolesnika koji su imali navedene smetnje. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućem riziku od ovih učinaka.

Rizik od samoubojstva

Suicidalne ideje i ponašanje zabilježeni su kod bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Metaanalize randomiziranih ispitivanja antiepileptika kontroliranih placebom također su pokazale malo povišeni rizik od suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam djelovanja ovog rizika nije poznat te raspoloživi podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika kod lijeka Trobalt.

Stoga treba pratiti znakove suicidalnih misli i ponašanja u bolesnika i razmotriti odgovarajuću terapiju. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako se pojave znakovi suicidalnih misli ili ponašanja.

Starije osobe (65 godina i starije)

Stariji bolesnici mogu imati povišeni rizik za poremećaje u središnjem živčanom sustavu, retenciju urina i fibrilaciju atrijsa. U toj populaciji Trobalt se mora oprezno koristiti te se preporučuje smanjenje početne doze kao i doze održavanja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Napadaji zbog prekida liječenja

Kao i drugi antiepileptici, Trobalt se mora ukidati postupno kako bi se mogućnost ponovljenih napadaja svela na najmanju moguću mjeru. Preporučuje se smanjivati dozu lijeka Trobalt tijekom razdoblja od najmanje 3 tjedna, osim u slučaju kada je nagli prekid nužan zbog sigurnosnih razloga.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija s drugim lijekovima provedena su samo na odraslim osobama.

Drugi antiepileptici

Podaci *in vitro* ukazivali su na niski potencijal za interakciju s drugim antiepileptičkim lijekovima (vidjeti dio 5.2). Potencijal interakcije lijekova procjenjivan je stoga temeljem skupne analize više

kliničkih ispitivanja, i iako se ne smatraju jednako robusni kao ciljano kliničko ispitivanje interakcija, rezultati potvrđuju *in vitro* podatke.

Temeljem tih skupnih podataka, retigabin nije imao klinički značajne učinke na plazmu s koncentracijama sljedećih antiepileptika:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, pregabalin, topiramat, valproat, zonisamid.

Nadalje, temeljem skupnih podataka, nije bilo klinički značajnih djelovanja sljedećih antiepileptika na farmakokinetiku retigabina:

- lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramat, valproat.

Ta analiza pokazala je i da nema klinički značajnog učinka induktora (fenitoin, karbamazepin i fenobarbital) na klirens retigabina.

Međutim, podaci stanja dinamičke ravnoteže od ograničenog broja bolesnika iz manjih ispitivanja faze II ukazuju da:

- fenitoin može smanjiti sistemsku izloženost retigabinu za 35%
- karbamazepin može smanjiti sistemsku izloženost retigabinu za 33%

Interakcije s digoksinom

Podaci dobiveni iz *in vitro* ispitivanja pokazali su da N-acetil metabolit retigabina (NAMR) inhibira prijenos digoksina posredovan P-glikoproteinom ovisno o koncentraciji.

Na temelju ispitivanja na zdravim dobrovoljcima, primjena terapijskih doza Trobalt (600 – 1200 mg/dan) rezultirala je manjim porastom (8-18%) AUC digoksina nakon jednokratne peroralne doze digoksina. Porast nije bio ovisan o dozi lijeka Trobalt i ne smatra se klinički značajnim. Nije bilo značajne promjene C_{max} digoksina. Prilagodba doze digoksina nije potrebna.

Interakcija s anestheticima

Trobalt može produljiti trajanje anestezije inducirane nekim anestheticima (na primjer natrijev tiopental; vidjeti dio 5.1).

Interakcija s alkoholom

Istovremena primjena etanola (1,0 g/kg) i retigabina (200 mg) u zdravih dobrovoljaca rezultirala je povišenom stopom zamućenja vida. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućim utjecajima na vid pri istovremenom uzimanju lijeka Trobalt i alkohola.

Laboratorijske pretrage

Pokazano je da retigabin može interferirati s kliničkim laboratorijskim nalazom bilirubina u serumu i urinu što može rezultirati lažno povišenim nalazima.

Oralni kontraceptivi

Pri dozama retigabina do 750 mg dnevno nije bilo klinički značajnog učinka retigabina na farmakokinetiku estrogenske (etinilestradiol) ili progesteronske (noretindron) komponente oralnih kontraceptiva. Nadalje, nije bilo klinički značajnog učinka niskodoznih kombiniranih oralnih kontraceptiva na farmakokinetiku retigabina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opći rizik povezan s antiepilepticima

Žene koje mogu imati djecu treba savjetovati specijalist. Kada žena planira trudnoću, potrebu za terapijom antiepilepticima treba revidirati. Treba izbjegavati nagle prekide antiepileptičke terapije kod žena s epilepsijom jer bi to moglo uzrokovati napadaje s ozbiljnim posljedicama za ženu i nerođeno dijete.

U usporedbi s očekivanom incidencijom u općoj populaciji od oko 3%, rizik od kongenitalnih malformacija djece se kod majki koje su liječene antiepilepticima povećava 2 ili 3 puta. Najučestalije zabilježene malformacije su rascjepi usana, kardiovaskularne malformacije i poremećaji neuralne cijevi. Istovremeno liječenje s više antiepileptika povezuje se s većim rizikom kongenitalnih malformacija nego monoterapija te bi se stoga, kad god je to moguće, trebala koristiti monoterapija.

Rizici povezani s lijekom Trobalt

Nema dostatnih podataka o primjeni retigabina u trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod životinja su nedostatna budući da su razine koncentracija u plazmi u tim ispitivanjima bile manje od preporučenih doza kod ljudi (vidjeti dio 5.3). U razvojnom ispitivanju na štakorima u kojem su majke tijekom trudnoće tretirane retigabinom, u mladunaca je zabilježen zakašnjeni razvoj refleksnog odgovora na auditivni podražaj (vidjeti dio 5.3). Nije poznat klinički značaj tog nalaza.

Trobalt se ne preporučuje tijekom trudnoće, kao ni ženama u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepcijska sredstva.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se retigabin u ljudskom mlijeku. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se retigabin i/ili njegovi metaboliti izlučuju putem mlijeka majke. Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije lijekom Trobalt treba donijeti uzimajući u obzir prednosti dojenja za dijete kao i prednosti terapije lijekom Trobalt za majku.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije bilo učinaka na plodnost povezanih s terapijom retigabinom. Međutim, razine koncentracije u plazmi u tim ispitivanjima bile su niže od onih koje nalazimo u ljudi pri preporučenim dozama (vidjeti dio 5.3).

Nije utvrđen učinak retigabina na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, osobito tijekom titracije (vidjeti dio 4.8), zabilježene su nuspojave poput omaglice, somnolencije, diplopije i zamućenja vida. Pri započinjanju terapije, kao i nakon svakog titracijskog koraka, preporučuje se obavijestiti bolesnike o tim rizicima te ih savjetovati da ne upravljaju vozilima i strojevima dok ne utvrde kako Trobalt djeluje na njih.

Budući da postoje individualne razlike u odgovoru na terapiju svim antiepilepticima, preporučuje se da liječnik s bolesnikom razgovara o pitanju epilepsije i upravljanja vozilima.

4.8 Nuspojave

U skupnim podacima o sigurnosti iz tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana istraživanja, nuspojave su općenito bile blagog do umjerenog intenziteta, a najčešće su zabilježene tijekom prvih 8 tjedana terapije. Očigledna povezanost s dozom utvrđena je za vrtoglavicu, pospanost, smeteno stanje, afaziju, abnormalnu koordinaciju, tremor, poremećaj ravnoteže, tegobe s pamćenjem, poremećaj hoda, zamućenje vida i konstipaciju.

Nuspojave koje su najčešće dovele do prestanka liječenja bile su omaglica, somnolencija, umor i konfuzno stanje.

Sljedeće dogovorene vrijednosti su korištene za klasifikaciju učestalosti nuspojava:

Vrlo često: $\geq 1/10$
Često: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Manje često: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$
 Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
 Vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$.

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane		Povećanje tjelesne težine Povećani apetit	
Psijatrijski poremećaji		Konfuzno stanje Psihitični poremećaji Halucinacije Dezorijentiranost Anksioznost	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Somnolencija ¹	Amnezija ¹ Afazija Poteškoće s koordinacijom ¹ Vrtoglavica ¹ Parestezija Tremor ¹ Poremećaj ravnoteže ¹ Tegobe s pamćenjem ¹ Disfazija Dizartrija Poremećaji pažnje Poremećaji hoda ¹ Mioklonus	Hipokinezija
Poremećaji oka	Pigmentne promjene (diskoloracija) u tkivima oka, uključujući mrežnicu, zamijećene su nakon nekoliko godina liječenja. Neke od navedenih prijava su bile povezane s poremećajem vida.	Diplopija Zamućenje vida	
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina Konstipacija Dispepsija Suha usta	Disfagija
Poremećaji jetre i žuči		Povišene vrijednosti jetrenih proba	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Plavo-siva diskoloracija noktiju, usana i/ili kože, zamijećena općenito uz		Kožni osip Hiperhidroza

	više doze i nakon više godina liječenja		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Dizurija Odgoda početka mokrenju Hematurija Kromaturija	Retencija urina Nefrolitijaza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Astenija Malaksalost Periferni edem	

¹ Podaci dobiveni od starijih bolesnika ukazuju da oni imaju veću vjerojatnost određenih tegoba od strane središnjeg živčanog sustava.

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s tegobama pražnjenja, uključujući retenciju urina, zabilježene su u 5% bolesnika koji su primali retigabin u skupnim podacima o sigurnosti (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije i nije primijećena očigledna povezanost s dozom.

U skupnim podacima bolesnika koji su primali retigabin, u njih 9% zabilježeno je konfuzno stanje, halucinacije u 2% bolesnika i psihotični poremećaji u 1% bolesnika (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije, a očigledna povezanost s dozom primijećena je samo za smeteno stanje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Postoje ograničena iskustva kod predoziranja retigabinom.

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježena su predoziranja retigabinom s više od 2500 mg/dan. Uz nuspojave zabilježene pri terapijskim dozama, simptomi predoziranja retigabinom dodatno uključuju agitaciju, agresivno ponašanje i razdražljivost. Sekvele nisu zabilježene.

U ispitivanju na dobrovoljcima, kod dva ispitanika javila se srčana aritmija (srčani arrest/asistola ili ventrikularna tahikardija) i to unutar tri sata nakon primanja jednostruke doze retigabina od 900 mg. Aritmije su spontano prošle i oba dobrovoljca oporavila su se bez sekvela.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja preporučuje se primijeniti odgovarajuću suportivnu terapiju prema kliničkoj indikaciji, koja obuhvaća i monitoriranje elektrokardiograma (EKG-a). Daljnji postupci zbrinjavanja trebaju biti sukladno preporukama nacionalnog centra za otrovanja na mjestima gdje on postoji.

Pokazalo se da se hemodijalizom može smanjiti koncentracija retigabina i NAMR u plazmi za oko 50%.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX21.

Mehanizam djelovanja

Kalijevi kanali su jedni od naponom reguliranih ionskih kanala koje nalazimo u živčanim stanicama i predstavljaju važnu determinantu živčane aktivnosti. *In vitro* ispitivanja ukazuju da retigabin primarno djeluje otvaranjem neuronskih kalijevih kanala (KCNQ2 [Kv7.2] i KCNQ3 [Kv7.3]). To stabilizira potencijal membrane u mirovanju i regulira električnu podražljivost neurona ispod praga podražaja sprječavajući stoga početak epileptiformnih izbijanja akcijskih potencijala. Mutacije KCNQ kanala nalazimo u nekoliko nasljednih poremećaja u ljudi, uključujući epilepsiju (KCNQ2 i 3). Mehanizam djelovanja retigabina na kalijeve kanale je dobro opisan, međutim druge mehanizme putem kojih retigabin može imati antiepileptogene učinke tek treba u potpunosti razjasniti.

U raznim modelima za ispitivanje napadaja, retigabin je povisio prag za induciranje napadaja maksimalnim elektrošokom, pentilentetrazolom, pikrotoksinom i N-metil-D-aspartatom (NMDA). Retigabin je pokazao i inhibitorna svojstva u više „kindling modela“, primjerice u stanju potpuno razvijenih ponavljanih spontanih napadaja i u nekim slučajevima tijekom razvoja ponavljanih napadaja. Uz to, retigabin je bio djelotvoran u sprječavanju napadaja tijekom epileptičkih statusa u glodavaca s kobaltom induciranim epileptogenim lezijama i u inhibiranju toničkih ekstenzornih napadaja u genetski podložnih miševa. Relevantnost ovih modela za epilepsiju u ljudi, međutim, nije poznata.

Farmakodinamički učinci

Kod štakora, retigabin je produljio vrijeme spavanja koje je bilo inducirano natrijevim tiopentalom s oko 4 minute na 53 minute, a vrijeme spavanja koje je bilo inducirano s propofolom s oko 8 minuta na 12 minuta. Nije bilo učinka na vrijeme spavanja koje je bilo inducirano halotanom ili natrijevim metoheksitalom. Trobalt može produljiti vrijeme trajanja anestezije koja je inducirana nekim anestetima (primjerice natrijevim tiopentalom).

Klinička djelotvornost dodatne terapije retigabinom kod parcijalnih napadaja

Kako bi se procijenila djelotvornost retigabina kao dodatne terapije kod parcijalnih napadaja s ili bez sekundarne generalizacije, provedena su tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja kontrolirana placebom na ukupno 1239 odrasla bolesnika. Svi bolesnici koji su uključeni u ispitivanja morali su imati napadaje koji nisu bili pod adekvatnom kontrolom s istovremenom primjenom jednog do tri antiepileptika, a više od 75% svih bolesnika uzimalo je istovremeno dva ili više antiepileptička lijeka. U svim ispitivanjima, bolesnici su imali srednje trajanje epilepsije od 22 godine, a medijan učestalosti napadaja bio je u rasponu od 8 do 12 tijekom 28 dana. Bolesnici su bili randomizirani za primanje placebo ili retigabina u dozama od 600, 900 ili 1200 mg/dan (vidjeti Tablicu 1). Tijekom početnog razdoblja u trajanju od 8 tjedana, bolesnici su morali imati 4 ili više parcijalnih napadaja tijekom 28 dana. Bolesnici nisu mogli biti bez napadaja tijekom razdoblja od 21 i više dana. Razdoblje faze održavanja trajalo je 8 ili 12 tjedana.

Primarne mjere ishoda za procjenu djelotvornosti bile su:

- postotak promjene ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana od početnog razdoblja do dvostruko-slijepa faze (kombinirane faze titracije i održavanja) u sva tri ispitivanja
- stopa bolesnika s odgovorom (definirano kao postotak bolesnika u kojih je došlo do $\geq 50\%$ smanjenja ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana) od početnog razdoblja do faze održavanja (samo u ispitivanjima 301 i 302).

Retigabin se pokazao učinkovitim kao dodatna terapija odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima u tri klinička ispitivanja (Tablica 1). Retigabin je bio statistički značajno superiorniji od placeba za doze od 600 mg/dan (jedno ispitivanje), 900 mg/dan (dva ispitivanja) i 1200 mg/dan (dva ispitivanja).

Ispitivanja nisu bila osmišljena za procjenu određenih kombinacija antiepileptika. Posljedično tomu, djelotvornost i sigurnost retigabina kod istovremenog uzimanja s antiepilepticima koji se rjeđe koriste kao osnovna terapija, uključujući levetiracetam, u kliničkim ispitivanjima nije sa sigurnošću dokazana.

Tablica 1. Sažetak promjene postotka ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana i stope bolesnika s odgovorom

Ispitivanje (n=populacija u dvostruko-slijepoj fazi; n=populacija u fazi održavanja)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dan	900 mg/dan	1200 mg/dan
Ispitivanje 205 (n=396; n=303)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Stopa bolesnika s odgovorom (sekundarna mjera ishoda)	26%	28%	41%	41%
Ispitivanje 301 (n=305; n=256)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-18%	~	~	-44%*
Stopa bolesnika s odgovorom	23%	~	~	56%
Ispitivanje 302 (n=538; n=471)				
Ukupna učestalost parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-16%	-28%*	-40%*	~
Stopa odgovora	19%	39%*	47%*	~

* Statistički značajno, $p \leq 0,05$

~ Doza se nije ispitivala

U otvorenim ispitivanjima koja su se provela u nastavku tri placebo kontrolirana ispitivanja zadržana je perzistentnost djelotvornosti tijekom evaluacijskog razdoblja od barem 12 mjeseci (365 bolesnika).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u dječjih bolesnika od 0 do 2 godine s Lennox Gastaut sindromom (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u djece).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u dječjih bolesnika starosti od 2 do 18 godina s Lennox Gastaut sindromom te u dječjih bolesnika od 0 do 18 godina s parcijalnim napadajima (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u djece).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jedne i nakon više peroralnih doza retigabin se brzo apsorbira s medijanom vrijednosti t_{max} općenito između 0,5 i 2 sata. Apsolutna peroralna bioraspoloživost retigabina prema intravenskoj dozi je oko 60%.

Primjena retigabina uz obrok s velikom količinom masti nije rezultirala promjenama ukupne apsorpcije retigabina, ali je hrana umanjila varijabilnost C_{max} (23%) u usporedbi s ispitanicima natašte (41%), i dovela do povećanja C_{max} (38%). Ne očekuje se da bi učinak hrane na C_{max} u uobičajenim kliničkim uvjetima bio klinički značajan. Trobalt se stoga može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Retigabin je približno 80% vezan na proteine plazme u koncentracijskom rasponu od 0,1 do 2 $\mu\text{g/ml}$. Nakon intravenskog doziranja volumen distribucije retigabina u stanju dinamičke ravnoteže je 2 do 3 l/kg.

Biotransformacija

Retigabin se u ljudi ekstenzivno metabolizira. Značajan dio doze retigabina pretvara se u neaktivne N-glukuronide. Retigabin se metabolizira i u N-acetil metabolit (NAMR) koji se također kasnije glukuronidira. NAMR ima antiepileptičko djelovanje, ali je u životinjskim modelima napadaja manje potentan od retigabina.

Nema dokaza o oksidativnom metabolizmu putem citokrom P450 enzima u jetri ni za retigabin niti za NAMR. Stoga nije vjerojatno da bi istovremena primjena s inhibitorima ili induktorima enzima citokrom P450 utjecala na farmakokinetiku retigabina ili NAMR-a.

Ispitivanja *in vitro* u kojima su se koristili ljudski mikrosomi jetre pokazala su mali ili nikakav potencijal retigabina za inhibiranje glavnih citokrom P450 izoenzima (uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5). Uz to, retigabin i NAMR u ljudskim primarnim hepatocitima nisu inducirali CYP1A2 ili CYP3A4/5. Stoga nije vjerojatno da bi retigabin imao utjecaja na farmakokinetiku supstrata glavnih citokrom P450 izoenzima putem inhibicijskih ili indukcijских mehanizama.

Eliminacija

Eliminacija retigabina vrši se kombinacijom jetrenog metabolizma i bubrežnog izlučivanja. Ukupno oko 84% doze pronalazimo u urinu, uključujući N-acetil metabolit (18%), N-glukuronide izvorne djelatne tvari i N-acetil metabolita (24%), ili izvornu djelatnu tvar (36%). Samo 14% retigabina izlučuje se putem stolice. Poluživot retigabina u plazmi je oko 6 do 10 sati. Ukupan klirens retigabina iz plazme nakon intravenoznog doziranja je tipično 0,4 do 0,6 l/h/kg.

Linearnost

Farmakokinetika retigabina je u principu linearna za jednostruke doze od 25 do 600 mg u zdravih dobrovoljaca te do 1200 mg na dan u bolesnika s epilepsijom bez neočekivanog nakupljanja nakon opetovane primjene.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje bubrega

U ispitivanju jednokratne doze, AUC retigabina je bio povišen za oko 30% u dobrovoljaca s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 50 do 80 ml/min), te za oko 100% u dobrovoljaca s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega, ali nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanju jednokratne doze na zdravim dobrovoljcima i ispitanicima s terminalnim zatajenjem bubrega, AUC retigabina bio je povišen za gotovo 100% u ispitanika s terminalnim zatajenjem bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce.

U drugom ispitivanju jednokratne doze u ispitanika s terminalnim zatajenjem bubrega na kroničnoj hemodijalizi (n=8), početak dijalize oko 4 sata nakon primjene jedne doze retigabina (100 mg), rezultirao je medijanom smanjenja plazmatske koncentracije retigabina od 52%, od početka pa do kraja dijalize. Postotak smanjenja koncentracije lijeka u plazmi tijekom dijalize je bio u rasponu od 34% do 60% osim u jednog ispitanika u kojeg je zabilježena redukcija od 17%.

Oštećenje jetre

U ispitivanju jednokratne doze na dobrovoljcima s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5 do 6) nisu uočene klinički značajne promjene AUC-a retigabina. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, AUC retigabina je bio povišen za oko 50% u dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 7 do 9) te za oko 100% u dobrovoljaca s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova >9). Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Tjelesna težina

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi klirensa retigabina povisivao se s povećanjem površine tijela. Međutim, ne smatra se da taj porast ima kliničko značenje, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doza prema tjelesnoj težini nisu potrebne.

Starije osobe (65 godina i starije)

U ispitivanju jednokratne doze retigabina se u starijih zdravih dobrovoljaca (od 66 do 82 godine), u usporedbi sa zdravim mlađim dobrovoljcima, izlučivao sporije što je rezultiralo višim AUC-om (oko 40 do 50%) i dužim terminalnim poluvijekom (30%) (vidjeti dio 4.2).

Spol

U ispitivanju jednokratne doze rezultati su pokazali da je u mlađih odraslih dobrovoljaca vrijednost C_{\max} retigabina bila oko 65% viša kod žena nego kod muškaraca, a u starijih dobrovoljaca (starosti od 66 do 82 godine) vrijednost C_{\max} retigabina bila je oko 75% viša kod žena nego kod muškaraca. Kada se vrijednost C_{\max} normalizirala prema tjelesnoj težini, vrijednosti su bile oko 30% više kod mlađih žena nego kod mlađih muškaraca te 40% više kod starijih žena nego kod starijih muškaraca. Međutim, prema spolu nije postojala očita razlika klirensa normaliziranog po tjelesnoj težini, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doze prema spolu nisu potrebne.

Rasa

Post-hoc analiza više ispitivanja provedenih na zdravim dobrovoljcima pokazala je smanjenje od 20% klirensa retigabina kod zdravih dobrovoljaca crne rase prema vrijednostima zabilježenim kod dobrovoljaca bijele rase. Međutim, taj se učinak ne smatra klinički značajnim te se stoga ne preporučuje prilagodba doze lijeka Trobalt.

Pedijatrijska populacija

Nije se ispitivala farmakokinetika retigabina u djece i adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Najviše doze u ispitivanjima toksičnosti ponavljajućih doza bile su ograničene prekomjernim farmakološkim učincima retigabina (uključujući ataksiju, hipokineziju i tremor). Izloženost životinja u ispitivanjima pri razinama bez zamijećenih učinaka je općenito bila niža od one koja se postiže kod ljudi pri preporučenim kliničkim dozama.

U ispitivanjima na psima zabilježena je distenzija žučnog mjehura, ali bez dokaza kolestaze ili drugih znakova disfunkcije, a volumen izlučivane žuči ostao je nepromijenjen. Distenzija žučnog mjehura u pasa rezultirala je fokalnom kompresijom na jetru. Klinički nisu pronađeni znaci disfunkcije žučnog mjehura.

Neklinički podaci temeljeni na ispitivanjima genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala nisu pokazali posebne opasnosti za ljude.

Reproduktivna toksikologija

Retigabin nije imao učinka na plodnost ili opću reproduktivnu funkciju.

U štakora retigabin i/ili njegovi metaboliti prelaze placentu rezultirajući sličnim tkivnim koncentracijama u tijelima majki i fetusa.

Dokazi o teratogenosti nisu utvrđeni nakon primjene retigabina kod trudnih životinja tijekom razdoblja organogeneze. U ispitivanjima peri- i postnatalnog razvoja na štakorima, retigabin se povezuje s povišenom perinatalnom smrtnošću nakon primjene tijekom trudnoće. Uz to, usporen je razvoj uplašenog odgovora na auditivni podražaj. Opisani nalazi zamijećeni su pri dozama izloženosti koje su bile niže od onih koje su klinički preporučene, a pratili su ih i toksični učinci na majku (uključujući

ataksiju, hipokineziju, tremor i smanjenje dobivanja na težini). Toksična djelovanja na majku su omela ispitivanja viših doza u trudnih životinja te stoga i zaključivanje o sigurnosnim granicama za terapiju u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
hipromeloza
magnezijev stearat
mikrokristalična celuloza.

Film ovojnica

Tablete od 400 mg:
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
indigo carmine aluminium lake (E132)
karmin (E120)
sojin lecitin
ksantanska guma

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete od 400 mg:
Neprozirni blisteri od PVC-PVDC-aluminijske folije. Pakiranje sadrži 84 filmom obložene tablete, a višestruko pakiranje 168 (2 x 84) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,

Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Velika Britanija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

28. ožujak 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Pakiranje za početak liječenja

Trobalt 50 mg filmom obložene tablete

Trobalt 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 50 mg retigabina.

Svaka filmom obložena tableta sadrži 100 mg retigabina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Tablete od 50 mg:

Ljubičaste, okrugle, filmom obložene tablete s oznakom "RTG 50" na jednoj strani.

Tablete od 100 mg:

Zelene, okrugle, filmom obložene tablete s oznakom "RTG 100" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Trobalt je indiciran kao dodatna terapija parcijalnih napadaja rezistentnih na lijekove sa ili bez sekundarne generalizacije u bolesnika s epilepsijom, u dobi od 18 godina ili starijih, kada su se ostale odgovarajuće kombinacije lijekova pokazale neadekvatne ili se nisu podnosile.

4.3 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako bi se postigao optimalan odnos djelotvornosti i podnošljivosti, Trobalt se mora titrirati prema individualnom terapijskom odgovoru bolesnika.

Najviša ukupna dnevna početna doza je 300 mg (100 mg tri puta na dan). Nakon toga, ukupna dnevna doza povisuje se svakog tjedna za maksimalno 150 mg, prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika. Očekuje se da će djelotvorna doza održavanja biti između 600 mg/dan i 1200 mg/dan.

Najviša ukupna doza održavanja je 1200 mg/dan. Sigurnost i djelotvornost doza viših od 1200 mg/dan nije utvrđena.

Ako bolesnici propuste uzeti jednu ili više doza, preporučuje se da zadnju propuštenu dozu uzmu čim se sjetu da su je propustili.

Nakon uzimanja te propuštene doze treba proći barem tri sata prije uzimanja sljedeće doze, nakon čega bi se trebalo nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Ukidanje terapije lijekom Trobalt mora se učiniti postupnim smanjivanjem doze (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrega

Retigabin i njegovi metaboliti prvenstveno se eliminiraju putem bubrega.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim oštećenjima bubrega (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze i doze održavanja lijeka Trobalt za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povisiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Oštećenje jetre

Nije potrebno smanjivanje doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5-6; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova ≥ 7 ; vidjeti dio 5.2) preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja za 50%. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg te se tijekom titracijskog razdoblja preporučuje ukupnu dnevnu dozu povisiti svakog tjedna za 50 mg, do najviše ukupne doze od 600 mg/dan.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene retigabina u djece mlađe od 18 godina još nisu istražene. Nema raspoloživih podataka.

Starije osobe (65 godina i starije)

Postoje samo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti retigabina u bolesnika starijih od 65 godina. Kod starijih bolesnika preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Trobalt kao i smanjenje doze održavanja. Ukupna dnevna početna doza je 150 mg/dan, te se tijekom titracijskog razdoblja prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti bolesnika treba povisiti svakog tjedna za najviše 150 mg. Ne preporučuju se doze veće od 900 mg/dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Trobalt se mora uzimati peroralno, svakog dana u tri manje doze. Može se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Tableta se treba progutati cijela, a ne smije se žvakati, mrviti ili lomiti u dijelove.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji oka

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s lijekom Trobalt prijavljene su promjene u vidu pojave pigmentacije u tkivima oka (diskoloracija) koje uključuju i promjene na mrežnici, a ponekad su, ali ne i uvijek, bile praćene promjenama pigmentacije kože, usana ili noktiju (vidjeti sljedeći odjeljak i dio 4.8). Trenutno nije poznata dugoročna prognoza ovakvih nalaza, ali se neke od prijave vežu uz oštećenje vida. Potrebno je provesti sveobuhvatan oftalmološki pregled (koji uključuje ispitivanje vidne oštine, pregled slit lampom i fundoskopiju) na početku i potom barem svakih 6 mjeseci tijekom trajanja liječenja. Ako se zamijete pigmentacija mrežnice ili promjene vida liječenje lijekom Trobalt treba nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene potencijalnih rizika u odnosu na korist. Treba

prekinuti uzimanje lijeka Trobalt, osim ako druge mogućnosti liječenja nisu dostupne. Ako se uzimanje lijeka nastavi, bolesnika treba pažljivo pratiti.

Poremećaji kože

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja s lijekom Trobalt prijavljene su promjene pigmentacije (diskoloracija) kože, usana ili noktiju, ponekad, ali ne i uvijek, praćene pigmentnim promjenama u tkivima oka, (vidjeti prethodni odjeljak i dio 4.8). U bolesnika koji razvijaju navedene promjene liječenje retigabinom treba se nastaviti tek nakon pažljive ponovne procjene omjera rizika i koristi njegove primjene.

Retencija urina

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježena je retencija urina, dizurija i odgoda početka mokrenja, načelno unutar prvih 8 tjedana liječenja (vidjeti dio 4.8). U bolesnika kod kojih postoji rizik za razvoj retencije urina, Trobalt se mora uzimati uz mjere opreza te se bolesnici trebaju upozoriti na mogući rizik od ovih učinaka.

QT interval

Ispitivanje srčane provodljivosti u zdravih ispitanika pokazalo je da retigabin titriran na dozu od 1200 mg/dan produljuje QT interval. Unutar tri sata od doziranja zabilježen je srednji porast individualnih korigiranih QT intervala (engl. Individual Corrected QT Interval - QTcI) do 6,7 ms (gornja granica od 95% CI u jednom smjeru 12,6 ms). Potreban je oprez kod propisivanja lijeka Trobalt s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, kao i u bolesnika kod kojih je utvrđen produljeni QT interval, bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, ventrikularnom hipertrofijom, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom, kao i kod uvođenja liječenja bolesnicima koji imaju 65 godina ili više.

Prije započinjanja terapije lijekom Trobalt, kod navedenih bolesnika preporučuje se snimiti elektrokardiogram (EKG), a u onih s početnim korigiranim QT intervalom >440 ms treba snimiti EKG i nakon postizanja doze održavanja.

Psihijatrijski poremećaji

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima retigabina zabilježeni su smeteno stanje, psihotični poremećaji i halucinacije (vidjeti dio 4.8). Takvi učinci općenito su zamijećeni tijekom prvih 8 tjedana liječenja i često su doveli do ukidanja liječenja kod bolesnika koji su imali navedene smetnje. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućem riziku od ovih učinaka.

Rizik od samoubojstva

Suicidalne ideje i ponašanje zabilježeni su kod bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Metaanalize randomiziranih ispitivanja antiepileptika kontroliranih placebom također su pokazale malo povišeni rizik od suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam djelovanja ovog rizika nije poznat te raspoloživi podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika kod lijeka Trobalt.

Stoga treba pratiti znakove suicidalnih misli i ponašanja u bolesnika i razmotriti odgovarajuću terapiju. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako se pojave znakovi suicidalnih misli ili ponašanja.

Starije osobe (65 godina i starije)

Stariji bolesnici mogu imati povišeni rizik za poremećaje u središnjem živčanom sustavu, retenciju urina i fibrilaciju atrijsa. U toj populaciji Trobalt se mora oprezno koristiti te se preporučuje smanjenje početne doze kao i doze održavanja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Napadaji zbog prekida liječenja

Kao i drugi antiepileptici, Trobalt se mora ukidati postupno kako bi se mogućnost ponovljenih napadaja svela na najmanju moguću mjeru. Preporučuje se smanjivati dozu lijeka Trobalt tijekom razdoblja od najmanje 3 tjedna, osim u slučaju kada je nagli prekid nužan zbog sigurnosnih razloga.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija s drugim lijekovima provedena su samo na odraslim osobama.

Drugi antiepileptici

Podaci *in vitro* ukazivali su na niski potencijal za interakciju s drugim antiepileptičkim lijekovima (vidjeti dio 5.2). Potencijal interakcije lijekova procjenjivan je stoga temeljem skupne analize više kliničkih ispitivanja, i iako se ne smatraju jednako robusni kao ciljano kliničko ispitivanje interakcija, rezultati potvrđuju *in vitro* podatke.

Temeljem tih skupnih podataka, retigabin nije imao klinički značajne učinke na plazmu s koncentracijama sljedećih antiepileptika:

- karbamazepin, klobazam, klonazepam, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, pregabalin, topiramat, valproat, zonisamid.

Nadalje, temeljem skupnih podataka, nije bilo klinički značajnih djelovanja sljedećih antiepileptika na farmakokinetiku retigabina:

- lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, topiramat, valproat.

Ta analiza pokazala je i da nema klinički značajnog učinka induktora (fenitoin, karbamazepin i fenobarbital) na klirens retigabina.

Međutim, podaci stanja dinamičke ravnoteže od ograničenog broja bolesnika iz manjih ispitivanja faze II ukazuju da:

- fenitoin može smanjiti sistemsku izloženost retigabinu za 35%
- karbamazepin može smanjiti sistemsku izloženost retigabinu za 33%

Interakcije s digoksinom

Podaci dobiveni iz *in vitro* ispitivanja pokazali su da N-acetil metabolit retigabina (NAMR) inhibira prijenos digoksina posredovan P-glikoproteinom ovisno o koncentraciji.

Na temelju ispitivanja na zdravim dobrovoljcima, primjena terapijskih doza Trobalt (600 – 1200 mg/dan) rezultirala je manjim porastom (8-18%) AUC digoksina nakon jednokratne peroralne doze digoksina. Porast nije bio ovisan o dozi lijeka Trobalt i ne smatra se klinički značajnim. Nije bilo značajne promjene C_{max} digoksina. Prilagodba doze digoksina nije potrebna.

Interakcija s anestheticima

Trobalt može produljiti trajanje anestezije inducirane nekim anestheticima (na primjer natrijev tiopental; vidjeti dio 5.1).

Interakcija s alkoholom

Istovremena primjena etanola (1,0 g/kg) i retigabina (200 mg) u zdravih dobrovoljaca rezultirala je povišenom stopom zamućenja vida. Preporučuje se savjetovati bolesnike o mogućim utjecajima na vid pri istovremenom uzimanju lijeka Trobalt i alkohola.

Laboratorijske pretrage

Pokazano je da retigabin može interferirati s kliničkim laboratorijskim nalazom bilirubina u serumu i urinu što može rezultirati lažno povišenim nalazima.

Oralni kontraceptivi

Pri dozama retigabina do 750 mg dnevno nije bilo klinički značajnog učinka retigabina na farmakokinetiku estrogenske (etinilestradiol) ili progesteronske (noretindron) komponente tablete oralnih kontraceptiva. Nadalje, nije bilo klinički značajnog učinka tablete niskodoznih kombiniranih oralnih kontraceptiva na farmakokinetiku retigabina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opći rizik povezan s antiepilepticima

Žene koje mogu imati djecu treba savjetovati specijalist. Kada žena planira trudnoću, potrebu za terapijom antiepilepticima treba revidirati. Treba izbjegavati nagle prekide antiepileptičke terapije kod žena s epilepsijom jer bi to moglo uzrokovati napadaje s ozbiljnim posljedicama za ženu i nerođeno dijete.

U usporedbi s očekivanom incidencijom u općoj populaciji od oko 3%, rizik od kongenitalnih malformacija djece se kod majki koje su liječene antiepilepticima povećava 2 ili 3 puta. Najučestalije zabilježene malformacije su rascjepi usana, kardiovaskularne malformacije i poremećaji neuralne cijevi. Istovremeno liječenje s više antiepileptika povezuje se s većim rizikom kongenitalnih malformacija nego monoterapija te bi se stoga, kad god je to moguće, trebala koristiti monoterapija.

Rizici povezani s lijekom Trobalt

Nema dostatnih podataka o primjeni retigabina u trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod životinja su nedostatna budući da su razine koncentracija u plazmi u tim ispitivanjima bile manje od preporučenih doza kod ljudi (vidjeti dio 5.3). U razvojnom ispitivanju na štakorima u kojem su majke tijekom trudnoće tretirane retigabinom, u mladunaca je zabilježen zakašnjeni razvoj refleksnog odgovora na auditivni podražaj (vidjeti dio 5.3). Nije poznat klinički značaj tog nalaza.

Trobalt se ne preporučuje tijekom trudnoće, kao ni ženama u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepcijska sredstva.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se retigabin u majčinom mlijeku u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se retigabin i/ili njegovi metaboliti izlučuju putem majčinog mlijeka. Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije lijekom Trobalt treba donijeti uzimajući u obzir prednosti dojenja za dijete kao i prednosti terapije lijekom Trobalt za majku.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije bilo učinaka na plodnost povezanih s terapijom retigabinom. Međutim, razine koncentracije u plazmi u tim ispitivanjima bile su niže od onih koje nalazimo u ljudi pri preporučenim dozama (vidjeti dio 5.3).

Nije utvrđen učinak retigabina na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, osobito tijekom titracije (vidjeti dio 4.8), zabilježene su nuspojave poput omaglice, somnolencije, diplopije i zamućenja vida. Pri započinjanju terapije, kao i nakon svakog titracijskog koraka, preporučuje se obavijestiti bolesnike o tim rizicima te ih savjetovati da ne upravljaju vozilima i strojevima dok ne utvrde kako Trobalt djeluje na njih.

Budući da postoje individualne razlike u odgovoru na terapiju svim antiepilepticima, preporučuje se da liječnik s bolesnikom razgovara o pitanju epilepsije i upravljanja vozilima.

4.9 Nuspojave

U skupnim podacima o sigurnosti iz tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana istraživanja, nuspojave su općenito bile blagog do umjerenog intenziteta, a najčešće su zabilježene tijekom prvih 8 tjedana terapije. Očigledna povezanost s dozom utvrđena je za vrtoglavicu, pospanost, smeteno stanje, afaziju, abnormalnu koordinaciju, tremor, poremećaj ravnoteže, tegobe s pamćenjem, poremećaji hoda, zamućenje vida i konstipaciju.

Nuspojave koje su najčešće dovele do prestanka liječenja bile su omaglica, somnolencija, umor i konfuzno stanje.

Sljedeće dogovorene vrijednosti su korištene za klasifikaciju učestalosti nuspojava:

Vrlo često:	$\geq 1/10$
Često:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Manje često:	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rijetko:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Vrlo rijetko:	$< 1/10\ 000$.

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane		Povećanje tjelesne težinae Povećan apetit	
Psijatrijski poremećaji		Konfuzno stanje Psihotični poremećaji Halucinacije Dezorijentiranost Anksioznost	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Somnolencija ¹	Amnezija ¹ Afazija Poteškoće s koordinacijom ¹ Vrtoglavica ¹ Parestezija Tremor ¹ Poremećaj ravnoteže ¹ Tegobe s pamćenjem ¹ Disfazija Dizartrija Poremećaji pažnje Poremećaji hoda ¹ Mioklonus	Hipokinezija
Poremećaji oka	Pigmentne promjene (diskoloracija) u tkivima oka, uključujući mrežnicu, zamijećene su nakon nekoliko godina liječenja. Neke od navedenih prijave su bile povezane s poremećajem vida.	Diplopija Zamućenje vida	
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina Konstipacija Dispepsija Suha usta	Disfagija
Poremećaji jetre i žuči		Povišene vrijednosti jetrenih proba	

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Plavo-siva diskoloracija noktiju, usana i/ili kože, zamijećena općenito uz više doze i nakon više godina liječenja		Kožni osip Hiperhidroza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Dizurija Odgoda početka mokrenja Hematurija Kromaturija	Retencija urina Nefrolitijaza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Astenija Malaksalost Periferni edem	

¹ Podaci dobiveni od starijih bolesnika ukazuju da oni imaju veću vjerojatnost određenih tegoba od strane središnjeg živčanog sustava.

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s tegobama pražnjenja, uključujući retenciju urina, zabilježene su u 5% bolesnika koji su primali retigabin u skupnim podacima o sigurnosti (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije i nije primijećena očigledna povezanost s dozom.

U skupnim podacima bolesnika koji su primali retigabin, u njih 9% zabilježeno je konfuzno stanje, halucinacije u 2% bolesnika i psihotični poremećaji u 1% bolesnika (vidjeti dio 4.4). Većina ih je zabilježena tijekom prvih 8 tjedana terapije, a očigledna povezanost s dozom primijećena je samo za smeteno stanje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Postoje ograničena iskustva kod predoziranja retigabinom.

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježena su predoziranja retigabinom s više od 2500 mg/dan. Uz nuspojave zabilježene pri terapijskim dozama, simptomi predoziranja retigabinom dodatno uključuju agitaciju, agresivno ponašanje i razdražljivost. Sekvele nisu zabilježene.

U ispitivanju na dobrovoljcima, kod dva ispitanika javila se srčana aritmija (srčani arrest/asistola ili ventrikularna tahikardija) i to unutar tri sata nakon primanja jednostruke doze retigabina od 900 mg. Aritmije su spontano prošle i oba dobrovoljca oporavila su se bez sekvela.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja preporučuje se primijeniti odgovarajuću suportivnu terapiju prema kliničkoj indikaciji, koja obuhvaća i monitoriranje elektrokardiograma (EKG-a). Daljnji postupci zbrinjavanja trebaju biti sukladno preporukama nacionalnog centra za otrovanja na mjestima gdje on postoji.

Pokazalo se da se hemodijalizom može smanjiti koncentracija retigabina i NAMR u plazmi za oko 50%.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX21.

Mehanizam djelovanja

Kalijevi kanali su jedni od naponom reguliranih ionskih kanala koje nalazimo u živčanim stanicama i predstavljaju važnu determinantu živčane aktivnosti. *In vitro* ispitivanja ukazuju da retigabin primarno djeluje otvaranjem neuronskih kalijevih kanala (KCNQ2 [Kv7.2] i KCNQ3 [Kv7.3]). To stabilizira potencijal membrane u mirovanju i regulira električnu podražljivost neurona ispod praga podražaja sprječavajući stoga početak epileptiformnih izbijanja akcijskih potencijala. Mutacije KCNQ kanala nalazimo u nekoliko nasljednih poremećaja u ljudi, uključujući epilepsiju (KCNQ2 i 3). Mehanizam djelovanja retigabina na kalijeve kanale je dobro opisan, međutim druge mehanizme putem kojih retigabin može imati antiepileptogene učinke tek treba u potpunosti razjasniti.

U raznim modelima za ispitivanje napadaja, retigabin je povisio prag za induciranje napadaja maksimalnim elektrošokom, pentilentetrazolom, pikrotoksinom i N-metil-D-aspartatom (NMDA). Retigabin je pokazao i inhibitorna svojstva u više „kindling modela“, primjerice u stanju potpuno razvijenih ponavljanih spontanih napadaja i u nekim slučajevima tijekom razvoja ponavljanih napadaja. Uz to, retigabin je bio djelotvoran u sprječavanju napadaja tijekom epileptičkih statusa u glodavaca s kobaltom induciranim epileptogenim lezijama i u inhibiranju toničkih ekstenzornih napadaja u genetski podložnih miševa. Relevantnost ovih modela za epilepsiju u ljudi, međutim, nije poznata.

Farmakodinamički učinci

Kod štakora, retigabin je produljio vrijeme spavanja koje je bilo inducirano natrijevim tiopentalom s oko 4 minute na 53 minute, a vrijeme spavanja koje je bilo inducirano s propofolom s oko 8 minuta na 12 minuta. Nije bilo učinka na vrijeme spavanja koje je bilo inducirano halotanom ili natrijevim metoheksitalom. Trobalt može produljiti vrijeme trajanja anestezije koja je inducirana nekim anestetima (primjerice natrijevim tiopentalom).

Klinička djelotvornost dodatne terapije retigabinom kod parcijalnih napadaja

Kako bi se procijenila djelotvornost retigabina kao dodatne terapije kod parcijalnih napadaja s ili bez sekundarne generalizacije, provedena su tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja kontrolirana placebom na ukupno 1239 odrasla bolesnika. Svi bolesnici koji su uključeni u ispitivanja morali su imati napadaje koji nisu bili pod adekvatnom kontrolom s istovremenom primjenom jednog do tri antiepileptika, a više od 75% svih bolesnika uzimalo je istovremeno dva ili više antiepileptička lijeka. U svim ispitivanjima, bolesnici su imali srednje trajanje epilepsije od 22 godine, a medijan učestalosti napadaja bio je u rasponu od 8 do 12 tijekom 28 dana. Bolesnici su bili randomizirani za primanje placebo ili retigabina u dozama od 600, 900 ili 1200 mg/dan (vidjeti Tablicu 1). Tijekom početnog razdoblja u trajanju od 8 tjedana, bolesnici su morali imati 4 ili više parcijalnih napadaja tijekom 28 dana. Bolesnici nisu mogli biti bez napadaja tijekom razdoblja od 21 i više dana. Razdoblje faze održavanja trajalo je 8 ili 12 tjedana.

Primarne mjere ishoda za procjenu djelotvornosti bile su:

- postotak promjene ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana od početnog razdoblja do dvostruko-slijepe faze (kombinirane faze titracije i održavanja) u sva tri ispitivanja
- stopa bolesnika s odgovorom (definirano kao postotak bolesnika u kojih je došlo do $\geq 50\%$ smanjenja ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana) od početnog razdoblja do faze održavanja (samo u ispitivanjima 301 i 302).

Retigabin se pokazao učinkovitim kao dodatna terapija odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima u tri klinička ispitivanja (Tablica 1). Retigabin je bio statistički značajno superiorniji od placeba za doze od 600 mg/dan (jedno ispitivanje), 900 mg/dan (dva ispitivanja) i 1200 mg/dan (dva ispitivanja).

Ispitivanja nisu bila osmišljena za procjenu određenih kombinacija antiepileptika. Posljedično tomu, djelotvornost i sigurnost retigabina kod istovremenog uzimanja s antiepilepticima koji se rjeđe koriste kao osnovna terapija, uključujući levetiracetam, u kliničkim ispitivanjima nije sa sigurnošću dokazana.

Tablica 1. Sažetak promjene postotka ukupnog broja parcijalnih napadaja tijekom 28 dana i stope bolesnika s odgovorom

Ispitivanje (n=populacija u dvostruko-slijepoj fazi; n=populacija u fazi održavanja)	Placebo	Retigabin		
		600 mg/dan	900 mg/dan	1200 mg/dan
Ispitivanje 205 (n=396; n=303)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Stopa bolesnika s odgovorom (sekundarna mjera ishoda)	26%	28%	41%	41%
Ispitivanje 301 (n=305; n=256)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-18%	~	~	-44%*
Stopa bolesnika s odgovorom	23%	~	~	56%
Ispitivanje 302 (n=538; n=471)				
Ukupni broj parcijalnih napadaja (medijan) % promjene	-16%	-28%*	-40%*	~
Stopa bolesnika s odgovorom	19%	39%*	47%*	~

* Statistički značajno, $p \leq 0,05$

~ Doza se nije ispitivala

U otvorenim ispitivanjima koja su se provela u nastavku tri placebo kontrolirana ispitivanja zadržana je perzistentnost djelotvornosti tijekom evaluacijskog razdoblja od barem 12 mjeseci (365 bolesnika).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u dječjih bolesnika od 0 do 2 godine s Lennox Gastaut sindromom (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u djece).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trobalt u dječjih bolesnika starosti od 2 do 18 godina s Lennox Gastaut sindromom te u dječjih bolesnika od 0 do 18 godina s parcijalnim napadajima (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u djece).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jedne i nakon više peroralnih doza retigabin se brzo apsorbira s medijanom vrijednosti t_{max} općenito između 0,5 i 2 sata. Apsolutna peroralna bioraspodivnost retigabina prema intravenskoj dozi je oko 60%.

Primjena retigabina uz obrok s velikom količinom masti nije rezultirala promjenama ukupne apsorpcije retigabina, ali je hrana umanjila varijabilnost C_{max} (23%) u usporedbi s ispitanicima natašte

(41%), i dovela do povećanja C_{max} (38%). Ne očekuje se da bi učinak hrane na C_{max} u uobičajenim kliničkim uvjetima bio klinički značajan. Trobalt se stoga može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Retigabin je približno 80% vezan na proteine plazme u koncentracijskom rasponu od 0,1 do 2 µg/ml. Nakon intravenskog doziranja volumen distribucije retigabina u stanju dinamičke ravnoteže je 2 do 3 l/kg.

Biotransformacija

Retigabin se u ljudi ekstenzivno metabolizira. Značajan dio doze retigabina pretvara se u neaktivne N-glukuronide. Retigabin se metabolizira i u N-acetil metabolit (NAMR) koji se također kasnije glukuronidira. NAMR ima antiepileptičko djelovanje, ali je u životinjskim modelima napadaja manje potentan od retigabina.

Nema dokaza o oksidativnom metabolizmu putem citokrom P450 enzima u jetri ni za retigabin niti za NAMR. Stoga nije vjerojatno da bi istovremena primjena s inhibitorima ili induktorima enzima citokrom P450 utjecala na farmakokinetiku retigabina ili NAMR-a.

Ispitivanja *in vitro* u kojima su se koristili ljudski mikrosomi jetre pokazala su mali ili nikakav potencijal retigabina za inhibiranje glavnih citokrom P450 izoenzima (uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5). Uz to, retigabin i NAMR u ljudskim primarnim hepatocitima nisu inducirali CYP1A2 ili CYP3A4/5. Stoga nije vjerojatno da bi retigabin imao utjecaja na farmakokinetiku supstrata glavnih citokrom P450 izoenzima putem inhibicijskih ili induksijskih mehanizama.

Eliminacija

Eliminacija retigabina vrši se kombinacijom jetrenog metabolizma i bubrežnog izlučivanja. Ukupno oko 84% doze pronalazimo u urinu, uključujući N-acetil metabolit (18%), N-glukuronide izvorne djelatne tvari i N-acetil metabolita (24%), ili izvornu djelatnu tvar (36%). Samo 14% retigabina izlučuje se putem stolice. Poluživot retigabina u plazmi je oko 6 do 10 sati. Ukupan klirens retigabina iz plazme nakon intravenoznog doziranja je tipično 0,4 do 0,6 l/h/kg.

Linearnost

Farmakokinetika retigabina je u principu linearna za jednostruke doze od 25 do 600 mg u zdravih dobrovoljaca te do 1200 mg na dan u bolesnika s epilepsijom bez neočekivanog nakupljanja nakon opetovane primjene.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje bubrega

U ispitivanju jednokratne doze, AUC retigabina je bio povišen za oko 30% u dobrovoljaca s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 50 do 80 ml/min), te za oko 100% u dobrovoljaca s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega, ali nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanju jednokratne doze na zdravim dobrovoljcima i ispitanicima s terminalnim zatajenjem bubrega, AUC retigabina bio je povišen za gotovo 100% u ispitanika s terminalnim zatajenjem bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce.

U drugom ispitivanju jednokratne doze u ispitanika s terminalnim zatajenjem bubrega na kroničnoj hemodijalizi (n=8), početak dijalize oko 4 sata nakon primjene jedne doze retigabina (100 mg), rezultirao je medijanom smanjenja plazmatske koncentracije retigabina od 52%, od početka pa do kraja dijalize. Postotak smanjenja koncentracije lijeka u plazmi tijekom dijalize je bio u rasponu od 34% do 60% osim u jednog ispitanika u kojeg je zabilježena redukcija od 17%.

Oštećenje jetre

U ispitivanju jednokratne doze na dobrovoljcima s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 5 do 6) nisu uočene klinički značajne promjene AUC-a retigabina. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, AUC retigabina je bio povišen za oko 50% u dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova 7 do 9) te za oko 100% u dobrovoljaca s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova >9). Preporučuje se prilagodba doze lijeka Trobalt u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Tjelesna težina

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi klirens retigabina povisivao se s povećanjem površine tijela. Međutim, ne smatra se da taj porast ima kliničko značenje, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doza prema tjelesnoj težini nisu potrebne.

Starije osobe (65 godina i starije)

U ispitivanju jednokratne doze retigabin se u starijih zdravih dobrovoljaca (od 66 do 82 godine), u usporedbi sa zdravim mlađim dobrovoljcima, izlučivao sporije što je rezultiralo višim AUC-om (oko 40 do 50%) i dužim terminalnim poluživotom (30%) (vidjeti dio 4.2).

Spol

U ispitivanju jednokratne doze rezultati su pokazali da je u mlađih odraslih dobrovoljaca vrijednost C_{max} retigabina bila oko 65% viša kod žena nego kod muškaraca, a u starijih dobrovoljaca (starosti od 66 do 82 godine) vrijednost C_{max} retigabina bila je oko 75% viša kod žena nego kod muškaraca. Kada se vrijednost C_{max} normalizirala prema tjelesnoj težini, vrijednosti su bile oko 30% više kod mlađih žena nego kod mlađih muškaraca te 40% više kod starijih žena nego kod starijih muškaraca. Međutim, prema spolu nije postojala očita razlika klirensa normaliziranog po tjelesnoj težini, a kako se retigabin titrira prema individualnom odgovoru i podnošljivosti bolesnika, prilagodbe doze prema spolu nisu potrebne.

Rasa

Post-hoc analiza više ispitivanja provedenih na zdravim dobrovoljcima pokazala je smanjenje od 20% klirensa retigabina kod zdravih dobrovoljaca crne rase prema vrijednostima zabilježenim kod dobrovoljaca bijele rase. Međutim, taj se učinak ne smatra klinički značajnim te se stoga ne preporučuje prilagodba doze lijeka Trobalt.

Pedijatrijska populacija

Nije se ispitivala farmakokinetika retigabina u djece i adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Najviše doze u ispitivanjima toksičnosti ponavljajućih doza bile su ograničene prekomjernim farmakološkim učincima retigabina (uključujući ataksiju, hipokineziju i tremor). Izloženost životinja u ispitivanjima pri razinama bez zamijećenih učinaka je općenito bila niža od one koja se postiže kod ljudi pri preporučenim kliničkim dozama.

U ispitivanjima na psima zabilježena je distenzija žučnog mjehura, ali bez dokaza kolestaze ili drugih znakova disfunkcije, a volumen izlučivane žuči ostao je nepromijenjen. Distenzija žučnog mjehura u pasa rezultirala je fokalnom kompresijom na jetru. Klinički nisu pronađeni znaci disfunkcije žučnog mjehura.

Neklinički podaci temeljeni na ispitivanjima genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala nisu pokazali posebne opasnosti za ljude.

Reproduktivna toksikologija

Retigabin nije imao učinka na plodnost ili opću reproduktivnu funkciju.

U štakora retigabin i/ili njegovi metaboliti prelaze placentu rezultirajući sličnim tkivnim koncentracijama u tijelima majki i fetusa.

Dokazi o teratogenosti nisu utvrđeni nakon primjene retigabina kod trudnih životinja tijekom razdoblja organogeneze. U ispitivanjima peri- i postnatalnog razvoja na štakorima, retigabin se povezuje s povišenom perinatalnom smrtnošću nakon primjene tijekom trudnoće. Uz to, usporen je razvoj uplašenog odgovora na auditivni podražaj. Opisani nalazi zamijećeni su pri dozama izloženosti koje su bile niže od onih koje su klinički preporučene, a pratili su ih i toksični učinci na majku (uključujući ataksiju, hipokineziju, tremor i smanjenje dobivanja na težini). Toksična djelovanja na majku su omela ispitivanja viših doza u trudnih životinja te stoga i zaključivanje o sigurnosnim granicama za terapiju u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
hipromeloza
magnezijev stearat
mikrokristalična celuloza.

Film ovojnica

Tablete od 50 mg:
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
indigo carmine aluminium lake (E132)
karmin (E 120)
sojin lecitin
ksantanska guma

Tablete od 100 mg:
Poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
indigo carmine aluminium lake (E132)
željezov oksid, žuti (E172)
sojin lecitin
ksantanska guma

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranje za početak liječenja

Neprozirni blisteri od PVC-PVDC-aluminijske folije zalijepljeni u kartonskom ovitku. Pakiranje koje sadrži 63 filmom obložene tablete (21 x 50 mg filmom obloženih tableta i 42 x 100 mg filmom obloženih tableta), pakiranih u:

- jedan blister od 21 x 100 mg filmom obloženih tableta
- jedan blister od 21 x 100 mg filmom obloženih tableta i 21 x 50 mg filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/681/013

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

28. ožujak 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Pakiranje za početak liječenja

Catalent UK Packaging Limited

Lancaster Way,

Wingates Industrial Estate

Westhoughton

Bolton, BL5 3XX

Velika Britanija

Sva ostala pakiranja

Glaxo Wellcome S.A.

Avda Extremadura 3

Aranda de Duero

E-09400 Burgos

Španjolska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja treba, prije dolaska lijeka na tržište u svakoj zemlji članici te također nakon promjena ključnih elemenata u edukacijskim materijalima, dogovoriti konačne verzije edukacijskih materijala s nacionalnim regulatornim tijelom.

Nositelj odobrenja treba osigurati da se, prilikom stavljanja lijeka na tržište i nakon stavljanja lijeka na tržište, svim liječnicima za koje se očekuje da bi mogli propisivati TROBALT osigura informativni materijal za liječnike koji sadržava sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič liječnicima za propisivanje koji uključuje sljedeće ključne poruke:
 - potreba informiranja bolesnika da TROBALT može uzrokovati ili potencirati simptome retencije urina/odgađanja mokrenja
 - potreba informiranja bolesnika o nuspojavama povezanim s produljenjem QT intervala
 - oprez prilikom korištenja lijeka TROBALT u bolesnika s bolestima srca ili bolesnika koji istovremeno uzimaju lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval
 - potreba informiranja bolesnika da TROBALT može uzrokovati stanje konfuzije, halucinacije i psihotične poremećaje te potreba za odgovarajućim titriranjem doze radi minimaliziranja tih rizika.
 - potreba informiranja bolesnika da TROBALT može uzrokovati promjene pigmentacije u tkivima oka (diskoloracija) koje uključuju i promjene na mrežnici, te također promjene pigmentacije (diskoloracija) kože, usana ili noktiju;
 - potreba za sveobuhvatan oftalmološki pregled koji uključuje ispitivanje oštine vida, pregled slit lampom i fundoskopiju na početku i potom barem svakih 6 mjeseci tijekom trajanja liječenja. Ako se zamijeti pigmentacija mrežnice ili promjene vida, treba prekinuti uzimanje lijeka Trobalt, osim ako druge prikladne mogućnosti liječenja nisu dostupne.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TOPLINSKI ZALIJEPLENO KARTIČNO PAKIRANJE (2-TJEDNO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA)

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 50 mg filmom obložene tablete
Trobalt 100 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Svaka tableta sadrži 50 mg ili 100 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Pakiranje za početak liječenja sadrži 63 filmom obložene tablete
21 tableta od 50 mg
42 tablete od 100 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

Podaci koji se navode na unutrašnjem dijelu toplinski zalijepljenog pakiranja za početak liječenja, koje sadrži blistere za 1. i 2. tjedan.

	<i>simbol pola sunca</i>	<i>simbol sunca</i>	<i>simbol mjeseca</i>
Dan 1	100 mg	100 mg	100 mg
Dan 2	100 mg	100 mg	100 mg
Dan 3	100 mg	100 mg	100 mg
Dan 4	100 mg	100 mg	100 mg
Dan 5	100 mg	100 mg	100 mg
Dan 6	100 mg	100 mg	100 mg
Dan 7	100 mg	100 mg	100 mg
	<i>simbol pola sunca</i>	<i>simbol sunca</i>	<i>simbol mjeseca</i>
		1. tjedan	
	<i>simbol pola sunca</i>	<i>simbol sunca</i>	<i>simbol mjeseca</i>
Dan 8	100 mg + 50 mg	100 mg + 50 mg	100 mg + 50 mg
Dan 9	100 mg + 50 mg	100 mg + 50 mg	100 mg + 50 mg
Dan 10	100 mg + 50 mg	100 mg + 50 mg	100 mg + 50 mg
Dan 11	100 mg + 50 mg	100 mg + 50 mg	100 mg + 50 mg
Dan 12	100 mg + 50 mg	100 mg + 50 mg	100 mg + 50 mg
Dan 13	100 mg + 50 mg	100 mg + 50 mg	100 mg + 50 mg
Dan 14	100 mg + 50 mg	100 mg + 50 mg	100 mg + 50 mg
	<i>simbol pola sunca</i>	<i>simbol sunca</i>	<i>simbol mjeseca</i>
		2. tjedan	

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/681/013

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

trobalt 50 mg, 100 mg

**PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
(2-TJEDNO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA)**

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 50 mg, 100 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (PAKIRANJA ZA ODRŽAVANJE LIJEČENJA)

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 50 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Svaka tableta sadrži 50 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

21 tableta
84 tablete
168 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/681/001, EU/1/11/681/002, EU/1/11/681/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

trobalt 50 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (PAKIRANJA ZA ODRŽAVANJE LIJEČENJA)

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 100 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Svaka tableta sadrži 100 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

21 tableta
84 tablete
168 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Glaxo Group Limited

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/681/004, EU/1/11/681/005, EU/1/11/681/006

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

trobalt 100 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (PAKIRANJA ZA ODRŽAVANJE LIJEČENJA)

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 200 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Svaka tableta sadrži 200 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

84 tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/681/007

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

trobalt 200 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (PAKIRANJA ZA ODRŽAVANJE LIJEČENJA)

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 300 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Svaka tableta sadrži 300 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

84 tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/681/009

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

trobalt 300 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (PAKIRANJA ZA ODRŽAVANJE LIJEČENJA)

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 400 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Svaka tableta sadrži 400 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

84 tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/681/011

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

trobalt 400 mg

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
NALJEPNICA NA KUTIJI (PAKIRANJA ZA ODRŽAVANJE LIJEČENJA, S PLAVIM
OKVIROM-SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE)**

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 200 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Svaka tableta sadrži 200 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

168 tableta
Višestruko pakiranje koje se sastoji od 2 pakiranja, svako sa 84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/681/008

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA (PAKIRANJA ZA ODRŽAVANJE LIJEČENJA, S PLAVIM OKVIROM-SAMO
VIŠESTRUKO PAKIRANJE)**

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 300 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Svaka tableta sadrži 300 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

168 tableta
Višestruko pakiranje koje se sastoji od 2 pakiranja, svako sa 84 filmom obložene tablete.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/681/010

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA (PAKIRANJA ZA ODRŽAVANJE LIJEČENJA, S PLAVIM OKVIROM-SAMO
VIŠESTRUKO PAKIRANJE)**

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 400 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Svaka tableta sadrži 400 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

168 tableta
Višestruko pakiranje koje se sastoji od 2 pakiranja, svako sa 84 filmom obložene tablete.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/681/012

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA (PAKIRANJA ZA ODRŽAVANJE LIJEČENJA, BEZ PLAVOG OKVIRA-SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE)

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 200 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Svaka tableta sadrži 200 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

84 tablete
Dio višestrukog pakiranja, nije za zasebnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/681/008

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

trobalt 200 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA (PAKIRANJA ZA ODRŽAVANJE LIJEČENJA, BEZ PLAVOG OKVIRA-SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE)

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 300 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVODENJE DJELATNIH TVARI

Svaka tableta sadrži 300 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

84 tablete
Dio višestrukog pakiranja, nije za zasebnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEK IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/681/010

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

trobalt 300 mg

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
UNUTARNJA KUTIJA (PAKIRANJA ZA ODRŽAVANJE LIJEČENJA, BEZ PLAVOG
OKVIRA-SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE)**

1. NAZIV LIJEKA

Trobalt 400 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Svaka tableta sadrži 400 mg retigabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

84 tablete
Dio višestrukog pakiranja, nije za zasebnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEK IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/681/012

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

trobalt 400 mg

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (PAKIRANJA ZA ODRŽAVANJE LIJEČENJA)

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Trobalt 50 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Glaxo Group Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (PAKIRANJA ZA ODRŽAVANJE LIJEČENJA)

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Trobalt 100 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Glaxo Group Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (PAKIRANJA ZA ODRŽAVANJE LIJEČENJA)

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Trobalt 200 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Glaxo Group Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (PAKIRANJA ZA ODRŽAVANJE LIJEČENJA)

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Trobalt 300 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Glaxo Group Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (PAKIRANJA ZA ODRŽAVANJE LIJEČENJA)

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Trobalt 400 mg filmom obložene tablete
retigabin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Glaxo Group Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

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

< ▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.>

Pažljivo pročitate cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete ju trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im štetiti, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.>
- Ako primjetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Trobalt i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Trobalt
3. Kako uzimati Trobalt
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Trobalt
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Trobalt i za što se koristi

Trobalt je jedan od lijekova iz skupine *antiepileptika*. Djeluje tako da sprječava pretjeranu aktivnost mozga koja uzrokuje epileptičke napadaje.

Koristi se zajedno s drugim lijekovima za liječenje epilepsije u liječenju odraslih osoba s parcijalnim napadajima koje je teško kontrolirati, a koji ne mogu uzimati druge lijekove za liječenje epilepsije ili kod kojih drugi lijekovi za liječenje epilepsije nisu djelovali u potpunosti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Trobalt

Nemojte uzimati Trobalt

- ako ste alergični (*hipersenzitivni*) na retigabin ili bilo koji drugi sastojak lijeka Trobalt (navedenih u dijelu 6).
Obavijestite svog liječnika ako se to odnosi na Vas i nemojte uzimati Trobalt.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Trobalt:

- imate li 65 godina ili više
- imate li problema s bubrezima ili jetrom
Obavijestite svog liječnika ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Liječnik će možda odlučiti dati Vam manju dozu.

Obratite pozornost na ozbiljne simptome

Trobalt može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući nemogućnost mokrenja (*retenciju urina*) i probleme s mentalnim zdravljem. Kako biste umanjili rizik od mogućih problema, morate pripaziti na određene simptome tijekom uzimanja lijeka Trobalt. Pogledajte "Obratite pažnju na ozbiljne simptome" u dijelu 4.

Promjena boje kože, noktiju, usana ili očiju

Promjena boje dijelova oka, uključujući mrežnicu (stražnja unutarnja strana oka) zamijećena je kod ljudi koji više godina uzimaju Trobalt (vidi dio 4). Liječnik će Vam preporučiti pregled očiju prije započinjanja liječenja. Pregled očiju tijekom uzimanja lijeka Trobalt bi trebalo ponoviti barem svakih 6 mjeseci. Ako se nađu bilo kakva odstupanja, liječenje će biti prekinuto, osim ako drugačije liječenje nije dostupno. Liječnik će Vas pomnije nadzirati ako se liječenje Trobaltom nastavi.

Obratite se svom liječniku ako osjetite bilo kakve promjene u vidu dok se liječite lijekom Trobalt.

Plavo-siva promjena boje kože, usana ili noktiju zabilježena je kod ljudi koji su više godina uzimali lijek Trobalt (vidi dio 4). Ovo se ponekad pojavljuje zajedno sa promjenom boje ostalih dijelova oka. Ako primjetite ovakve promjene za vrijeme uzimanja ovog lijeka obratite se svom liječniku. Liječnik će s Vama raspraviti treba li liječenje s lijekom Trobalt nastaviti.

Srčane tegobe

Trobalt može utjecati na srčani ritam. To će se vjerojatnije dogoditi ako:

- uzimate druge lijekove
- već imate probleme sa srcem
- imate nisku razinu kalija (*hipokalijemiju*) ili magnezija (*hipomagnezijemiju*) u krvi
- ste stariji od 65 godina

Obavijestite svog liječnika ako se nešto od navedenog odnosi na Vas ili ako primijetite bilo kakve promjene otkucaja srca (poput prebrzog ili presporog kucanja). Tijekom uzimanja lijeka Trobalt možda će Vam trebati dodatni pregledi (uključujući elektrokardiogram [EKG], pretragu za snimanje električne aktivnosti Vašeg srca).

Misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu

Mali broj ljudi na terapiji antiepilepticima poput lijeka Trobalt pomišljali su na samoozljeđivanje ili samoubojstvo. Ako Vam se u bilo kojem trenutku pojave takve misli, odmah obavijestite svog liječnika.

Ako trebate obaviti pretrage krvi ili urina

Trobalt može utjecati na rezultate nekih pretraga. Ako trebate obaviti pretrage krvi ili urina: obavijestite osobu koja je naručila pretragu da uzimate Trobalt.

Djeca i adolescenti

Trobalt se ne preporučuje za djecu mlađu od 18 godina. Sigurnost i učinkovitost za ovu dobnu skupinu nisu još poznate.

Uzimanje drugih lijekova s lijekom Trobalt

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući druge lijekove koje ste kupili bez recepta.

Trobalt može utjecati na neke anestetike (primjerice natrijev tiopental). Ako trebate imati operaciju u općoj anesteziji:

Znatno unaprijed obavijestite svog liječnika da uzimate Trobalt.

Uzimanje lijeka Trobalt s alkoholom

Konsumacija alkohola u kombinaciji s Trobaltom može uzrokovati zamućenje vida. Budite osobito oprezni dok ne saznate kako Trobalt i alkohol djeluju na Vas.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, ako mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, potražite savjet liječnika prije nego uzmete ovaj lijek.

Tijekom trudnoće uzimajte Trobalt isključivo ako Vam je liječnik dao takvu uputu. Ne postoje podaci o sigurnosti primjene Trobalta u trudnica. Tijekom terapije Trobaltom trebate koristiti pouzdanu metodu kontracepcije kako biste izbjegli mogućnost da ostanete trudni.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću. Nemojte prekidati liječenje bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

Nije poznato prelaze li sastojci Trobalta u majčino mlijeko.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o dojenju tijekom liječenja Trobaltom. Liječnik će procijeniti Vašu korist od uzimanja Trobalta dok dojite u usporedbi s bilo kojim rizikom za Vaše dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Od Trobalta možete imati omaglice ili biti pospani i možete vidjeti dvostruko ili imati zamućen vid.

Nemojte upravljati vozilima ili strojevima dok ne utvrdite kako Trobalt djeluje na Vas.

Morate razgovarati s liječnikom o tome kako epilepsija utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako uzimati Trobalt

Trobalt uvijek uzimajte onako kako Vam je propisao liječnik. Ako niste sigurni, provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom.

Koliko lijeka uzimati

Uobičajena najviša početna doza lijeka Trobalt je 100 mg tri puta na dan (ukupno 300 mg na dan). Liječnik će Vam možda tijekom nekoliko tjedana postupno prilagođavati dozu kako bi napadaji bili pod boljom kontrolom, a nuspojave svedene na minimum. Najviša doza je 400 mg tri puta na dan (ukupno 1200 mg na dan). Ako ste stariji od 65 godina, vjerojatno ćete dobiti manju početnu dozu, a liječnik Vam može ograničiti najvišu dozu na 900 mg na dan.

Liječnik vam može dati manju dozu lijeka Trobalt ako imate problema s bubrezima ili jetrom.

Nemojte uzimati više lijeka Trobalt nego što Vam je preporučio liječnik. Možda će trebati nekoliko tjedana da bi se utvrdila doza lijeka Trobalt koja je odgovarajuća za Vas.

Kako koristiti pakiranje za početak liječenja

Kako biste započeli liječenje lijekom Trobalt možda ste dobili "Pakiranje za početak liječenja". Ovo pakiranje sadrži sve tablete lijeka Trobalt koje ćete trebati uzimati tijekom prva dva tjedna liječenja. Tablete su sadržane u ovitku s dva blistera, sa oznakama 1. tjedan i 2. tjedan. Tijekom prvog tjedna liječenja (od 1. do 7. dana), trebate uzeti jednu tabletu od 100 mg tri puta na dan. Tijekom drugog tjedna liječenja (od 8. do 14. dana), trebate uzeti zajedno jednu tabletu od 100 mg i jednu tabletu od 50 mg, tri puta na dan.

Kako uzimati lijek

Tabletu progutajte cijelu. Nemojte ju žvakati, drobiti ili usitnjavati. Trobalt možete uzimati s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više Trobalt nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta lijeka Trobalt, možda ćete imati veću vjerojatnost za pojavu nuspojava ili nekog od sljedećih simptoma:

- osjećaj uzbuđenosti, agresivnosti ili razdraženosti
- promjene srčanog ritma.

Ako uzmete veću količinu lijeka Trobalt nego što Vam je propisano, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako bude moguće, pokažite im pakovanje lijeka.

Ako ste zaboravili uzeti Trobalt

Ako preskočite neku dozu, uzmite ju čim se sjetite da ste ju propustili. Nakon toga pričekajte barem tri sata prije uzimanja sljedeće doze.

Nemojte istovremeno uzimati više od jedne doze kako bi nadoknadili propuštene. Ako niste sigurni što trebate učiniti, upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Nemojte prestati uzimati Trobalt bez savjetovanja

Uzimajte Trobalt onoliko dugo koliko Vam je liječnik preporučio. Nemojte prestati s uzimanjem osim ako Vam to ne savjetuje liječnik.

Ako prestanete uzimati Trobalt

Ako iznenada prestanete uzimati Trobalt, napadaji se mogu vratiti ili pogoršati. Nemojte smanjivati dozu osim ako Vam to ne kaže liječnik. Za prestanak uzimanja lijeka Trobalt važno je da se doza postupno smanjuje tijekom razdoblja od barem tri tjedna.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, Trobalt može izazvati nuspojave, iako ih ne razviju svi.

Obratite pažnju na ozbiljne simptome

Promjena boje pojedinih dijelova oka, uključujući mrežnicu (stražnja unutarnja strana oka): to može biti vrlo često u osoba koje više godina uzimaju Trobalt. Liječnik bi Vam trebao preporučiti pregled očiju prije započinjanja liječenja. Pregled očiju tijekom uzimanja lijeka Trobalt bi trebalo ponoviti barem svakih 6 mjeseci. Ako se jave bilo kakva odstupanja liječenje će biti prekinuto, osim ako drugačije liječenje nije dostupno. Liječnik će Vas pomnije nadzirati ako se liječenje Trobaltom nastavi.

Plavo-siva promjena boje kože, usana ili noktiju: vrlo je česta u osoba koje više godina uzimaju Trobalt. Ovo se može javiti zajedno s promjenom boje pojedinih dijelova oka. Liječnik će s Vama raspraviti treba li liječenje s lijekom Trobalt nastaviti.

Tegobe s mokrenjem

Česte su kod ljudi koji uzimaju Trobalt i mogu dovesti do nemogućnosti mokrenja. Veća vjerojatnost da se to dogodi je tijekom prvih par mjeseci liječenja lijekom Trobalt. Simptomi uključuju:

- bol pri mokrenju (*dizurija*)
- teškoće pri započinjanju mokrenja
- nemogućnost mokrenja (*retencija urina*)

Ako dobijete bilo koji od ovih simptoma, odmah obavijestite svog liječnika.

Problemi s mentalnim zdravljem

Česti su kod ljudi koji uzimaju Trobalt i najveća vjerojatnost da se dogode je tijekom prvih par mjeseci liječenja lijekom Trobalt. Simptomi uključuju:

- zbunjenost

- psihotične poremećaje (ozbiljne mentalne zdravstvene tegobe)
- halucinacije (vidite ili čujete stvari kojih nema).

Ako dobijete bilo koji od ovih simptoma, odmah obavijestite svog liječnika. Liječnik može odlučiti da Trobalt nije prikladan lijek za Vas.

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba:

- omaglica
- pospanost
- nedostatak energije.

Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Česte nuspojave

Mogu se javiti u najviše 1 na 10 osoba:

- krv u urinu; neuobičajena boja urina
- osjećaj dezorijentiranosti; tjeskoba
- problemi s pamćenjem (*amnezija*)
- teškoće pri čitanju, pisanju ili izgovaranju svog mišljenja ili poteškoće u razumijevanju riječi
- problemi s pažnjom
- nedostatak koordinacije; osjećaj vrtnje (vrtoglavica); problemi s ravnotežom; teškoće pri hodu
- tremor; iznenadni trzaji mišića (*mioklonus*)
- trnci ili utrnulost ruku i nogu
- dvostruke slike ili zamućen vid
- zatvor; mučnina; loša probava; suha usta
- povećanje tjelesne težine; povećanje apetita
- oticanje nogu i stopala
- osjećaj slabosti i općenito loše osjećanje
- promjene funkcije jetre vidljive iz krvnih pretraga.

Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti u najviše 1 na 100 osoba:

- usporena ili smanjena pokretljivost mišića
- teškoće pri gutanju
- kožni osip
- prekomjerno znojenje
- bubrežni kamenci.

Starije osobe

Ako imate 65 godina ili više, moguće je da imate veću vjerojatnost za pojavu sljedećih simptoma u usporedbi s mlađim odraslim osobama:

- pospanost
- probleme s pamćenjem
- probleme s ravnotežom, nedostatak koordinacije, osjećaj vrtnje (vrtoglavica), teškoće pri hodu
- tremor

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako razvijete neku od nuspojava, obratite se svom liječniku ili ljekarniku. To se odnosi i na bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojavu možete prijaviti i direktno putem nacionalnog sustava za prijavljivanje koji je naveden u dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava pomoći ćete u prikupljanju dodatnih informacija o sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Trobalt

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Trobalt se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Trobalt sadrži

Djelatna tvar je retigablin. Jedna tableta sadrži 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg ili 400 mg retigabina.

Pomoćne tvari su: umrežena karmelozanatrij, hipromeloza, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza, poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), talk (E553b), sojin lecitin i ksantanska guma.

Tablete od 50 mg i 400 mg također sadrže indigo carmine aluminium lake (E132) i karmin (E120).

Tablete od 100 mg i 300 mg također sadrže indigo carmine aluminium lake (E132) i žuti željezov oksid (E172).

Tablete od 200 mg također sadrže žuti željezov oksid (E172).

Kako Trobalt izgleda i sadržaj pakovanja

Trobalt tablete od 50 mg su ljubičaste, okrugle s oznakom "RTG 50" na jednoj strani. Jedno pakiranje sadrži blistere s 21, 84 ili 168 filmom obloženih tableta.

Trobalt tablete od 100 mg su zelene, okrugle sa oznakom "RTG 100" na jednoj strani. Jedno pakiranje sadrži blistere s 21, 84 ili 168 filmom obloženih tableta.

Trobalt tablete od 200 mg su žute, duguljaste sa oznakom "RTG-200" na jednoj strani. Jedno pakiranje sadrži blistere s 84 ili 2 x 84 filmom obložene tablete.

Trobalt tablete od 300 mg su zelene, duguljaste sa oznakom "RTG-300" na jednoj strani. Jedno pakiranje sadrži blistere s 84 ili 2 x 84 filmom obložene tablete.

Trobalt tablete od 400 mg su ljubičaste, duguljaste sa oznakom "RTG-400" na jednoj strani. Jedno pakiranje sadrži blistere s 84 ili 2 x 84 filmom obložene tablete.

Također je dostupno pakiranje za početak liječenja koje je namijenjeno uporabi tijekom prva dva tjedna liječenja, kada se doza lijeka postupno povećava. Pakiranje za početak liječenja sadržava 63 tablete u 2 blistera. Blister za 1. tjedan liječenja sadrži 21 tabletu od 100 mg. Blister za 2. tjedan liječenja sadržava 21 tabletu od 50 mg i 21 tabletu od 100 mg.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

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

Proizvođač

Pakiranje za početak liječenja – Catalent UK Packaging Limited, Lancaster Way, Wingates Industrial Estate, Westhoughton, Bolton BL5 3XX, Velika Britanija.

Sva ostala pakiranja – Glaxo Wellcome, S.A, Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Španjolska.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska**Lietuva**

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6015999

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Tel: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)31 67 09 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta odobrena u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.