

Збирен извештај за особините на лекот

Trobalt/Тробалт

1. Име на лекот

Trobalt 50 mg – филм обложена таблета.

Trobalt 100 mg – филм обложена таблета.

Trobalt 200 mg – филм обложена таблета.

Trobalt 400 mg - филм обложена таблета

2. Квалитативен и квантитативен состав

Секоја филм-обложена таблета содржи 50 mg retigabine.

Секоја филм-обложена таблета содржи 100 mg retigabine.

Секоја филм-обложена таблета содржи 200 mg retigabine.

Секоја филм-обложена таблета содржи 400 mg retigabine.

За целосна листа на ексципиенси види дел 6.1.

3. Фармацевтска форма

Филм-обложена таблета.

50 mg таблети:

Виолетови, округли, филм обложени таблети, со ознака "RTG 50" на едната страна.

100 mg таблети:

Зелени, округли, филм обложени таблети, со ознака "RTG 100" на едната страна.

200 mg таблети:

Жолти, издолжени, филм обложени таблети, со ознака "RTG 200" на едната страна.

400 mg таблети:

Виолетови, издолжени, филм обложени таблети, со ознака "RTG 400" на едната страна.

4. Клинички податоци

4.1. Терапевтски индикации

Trobalt е индициран како адјунктивна терапија за парцијални напади со или без секундарна генерализација кај возрасни од 18 годишна возраст и повеќе со епилепсија.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Trobalt треба да се титрира, во согласност со индивидуалниот одговор на пациентот, за да се оптимизира балансот помеѓу ефикасноста и подносливоста.

Максималната вкупна дневна почетна доза е 300 mg (100 mg, три пати на ден). Потоа, вкупната дневна доза се зголемува максимално за 150 mg секоја недела, во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот и подносливоста. Се очекува ефективната доза на одржување да биде помеѓу 600 mg/ден и 1200 mg/ден.

Максималната вкупна доза на одржување е 1200 mg/ден. Безбедноста и ефикасноста на повисоки дози од 1200 mg/ден не била утврдена.

Доколку пациентите пропуштат една или повеќе дози, се препорачува да земат единечна доза веднаш кога ќе се сетат.

По земањето на пропуштената доза, треба да поминат најмалку 3 часа пред да се земе следната доза и потоа треба да се продолжи со нормалниот распоред на земање на терапијата.

Кога се прекинува терапијата со Trobalt, неопходно е постепено намалување на дозите (види дел 4.4).

Ренално оштетување

Ретигабин и неговите метаболити се главно елиминираат со ренална екскреција.

Не е потребно дозно прилагодување кај пациенти со лесно ренално оштетување (креатинин клиренс 50 до 80 ml/min, види дел 5.2).

50% редукција на иницијалната доза и дозата на одржување на Trobalt се препорачува кај пациенти со умерена или тешка ренална инсуфициенција (креатинин клиренс < 50 ml/min; види дел 5.2). Вкупната дневна почетна доза е 150 mg и се препорачува за време на периодот на титрација, вкупната дневна доза да се зголемува за 50 mg секоја недела до постигнување на вкупната максимална доза од 600 mg/ден.

Ефектот на хемодијализата врз клиренсот на ретигабин не бил адекватно евалуиран.

Хепатално оштетување

Не е потребно дозно прилагодување кај пациенти со лесно хепатално оштетување (Child-Pugh вредности 5 до 6; види дел 5.2).

50% редукција на иницијалната доза и дозата на одржување на Trobalt се препорачува кај пациенти со умерена или тешка хепатална инсуфициенција (Child-Pugh вредности ≥ 7 ; види дел 5.2). Вкупната дневна почетна доза е 150 mg и се препорачува за време на периодот на титрација, вкупната дневна доза да се зголемува за 50 mg секоја недела до постигнување на вкупната максимална доза од 600 mg/ден.

Педијатриска популација

Не била утврдена безбедноста и ефикасноста на ретигабин кај деца под 18 годишна возраст. Не постојат расположливи податоци.

Постари пациенти (65 години и повеќе)

Постојат само ограничени податоци за безбедноста и ефикасноста на ретигабин кај пациенти на возраст од 65 години и повеќе. Се препорачува редукција на иницијалната и дозата на одржување кај постари пациенти. Вкупната почетна дневна доза е 150 mg/ден и за време на титрацискиот период, вкупната дневна доза треба да се зголемува за максимално 150 mg секоја недела, во согласност со индивидуалниот одговор на пациентот и подносливоста. Дози повисоки од 900 mg/ден не се препорачливи (види дел 4.4 и 5.2).

Начин на администрација

Trobalt треба да се зема перорално во три поделени дози, секој ден. Може да се зема со или без храна (види дел 5.2). Таблетите треба да се проголтаат цели, да не се џвакаат, дробат или делат.

4.3. Контраиндикации

Хиперсензибилност на активната супстанца или на било кој од ексипиенсите.

4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања:

Уринарна ретенција

Уринарна ретенција, дисурија и воздржување од мокрење биле пријавени во контролирани клинички испитувања со ретигабин, главно во тек на првите 8 недели од терапијата (види дел 4.8). Trobalt треба да се користи внимателно кај пациенти со ризик од појава на уринарна ретенција и се препорачува пациентите да се советуваат за ризикот од појава на овие евентуални несакани дејства.

QT интервал

Студија за кардијална спроводливост кај здрави лица покажала дека ретигабин титриран до 1200 mg/ден создавал пролонгиран QT ефект. Средно покачување на индивидуалниот коригиран QT интервал (Individual Corrected QT Interval QTcI) до 6.7 ms („upper bound“ од 95% еднострано CI 12.6 ms) бил забележан за 3 часа од земањето на дозата. Потребна е внимателност кога Trobalt се пропишува со лекарства за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот и кај пациенти за кои е познато дека имаат пролонгиран QT интервал, конгестивна срцева инсуфициенција, вентрикуларна хипертрофија, хипокалемија или хипомагнезимија и кај пациенти кај кои се иницира третман а кои се на возраст од 65 години и повеќе.

Кај овие пациенти се препорачува правење на електрокардиограм EKG пред започнување со третманот со Trobalt и кај тие со вредности на QT интервал >440 ms на почетокот, треба да се прави EKG додека не се постигне дозата на одржување.

Психијатриски пореметувања

Состојба на конфузија, психотични пореметувања и халуцинации биле пријавени во контролирани клинички студии со ретигабин (види дел 4.8). Тие несакани дејства се појавувале главно во првите 8 недели од третманот и често воделе до прекинување на

терапијата кај овие пациенти. Се препорачува пациентите да се советуваат за ризикот од појава на овие можни несакани дејства.

Суициден ризик

Суицидни идеи и однесување биле забележани кај пациенти третирани со антиепилептици за повеќе индикации. Мета-анализа од рандомизирана плацебо контролирана студија со антиепилептици исто така покажала мал зголемен ризик од појава на суицидни идеи и однесување. Механизмот за појава на овој ризик е непознат и расположливите податоци не ја исклучуваат можноста од зголемен ризик за Trobalt.

Затоа, потребно е да се следат знаците за појава на суицидни идеи и однесувања кај пациентите и треба да се земе во предвид давање на соодветна терапија. Пациентите (и лицата кои се грижат за пациентите) треба да се советуваат да побараат медицински совет доколку се појават знаци на суицидни идеи и однесувања.

Возрасни (65 години и повеќе)

Повозрасните пациенти имаат зголемен ризик од појава на несакани дејства поврзани со централниот нервен систем, уринарна ретенција и атријална фибрилација. Trobalt треба да се користи внимателно кај оваа популациона група и доколку е потребно да се редуцира иницијалната доза или дозата на одржување (види дел 4.2 и 5.2).

Напади поврзани со прекин на терапијата

Како и со останатите антиепилептици, Trobalt терапијата треба да се прекинува постепено за да се минимизира можноста од појава на напади. Се препорачува намалување на дозите во временски период од најмалку 3 недели, освен ако од безбедносни причини не треба веднаш да се прекине со лекот.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Интеракциски студии биле изведени само кај возрасни лица.

Други антиепилептици

In vitro податоците покажуваат низок потенцијал за интеракција со други антиепилептици (види дел 5.2). Затоа, потенцијалот за интеракцијата со лекови бил евалуиран врз основа на збирни анализи од клиничките испитувања и бидејќи не се сметале за големи, самостојни студии за клиничка интеракција, резултатите ги подржуваат *in vitro* податоците.

Базирано на овие збирни податоци, ретигабин не предизвикува клинички значителни ефекти на плазматската концентрација на следниве антиепилептични лекови:

-карбамазепин, клобазам, клоназепам, габапентин, ламотригин, леветирацетам, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, прегабалин, топирамат, валпроат, зонисамид.

Базирано на овие збирни податоци, немало значителни клинички ефекти на следниве антиепилептични лекови врз фармакокинетиката на ретигабин:

-ламотригин, леветирацетам, окскарбазепин, топирамат, валпроат.

Овие анализи исто така не покажале клинички значителни ефекти на индукторите (фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал) на клиренсот на ретигабин.

Сепак, податоци за состојбата на рамнотежа од ограничен број на пациенти во помали фаза II студии покажуваат дека:

-фенитоин може да ја редуцира системската експозиција на ретигабин за 35%

-карбамазепин може да ја редуцира системската експозиција на ретигабин за 33%

Интеракција со дигоксин

Податоци од *in vitro* студии покажале дека N-acetyl метаболитите на ретигабин (NAMR) го инхибираат транспортот на дигоксин посредуван од P-гликопротеин на концентрациски зависен начин, индицирајќи дека NAMR може да го инхибира реналниот клиренс на дигоксин. Администрацијата на Trobalt во терапевтски дози може да ги зголеми серумските концентрации на дигоксин.

Интеракција со анестетици

Trobalt може да го зголеми времетраењето на анестезијата предизвикана од некои анестетици (на пример тиопентал натриум, види дел 5.1).

Интеракција со алкохол

Истовремена администрација на етанол (1.0 g/kg) со ретигабин (200mg) резултирало со зголемување на заматувањето на видот кај здрави волонтери. Се препорачува советување на пациентите за појава на можните визуелни ефекти доколку земаат Trobalt заедно со алкохол.

Лабораториски тестови

Ретигабин влијае на клиничките лабораториски проценки на вредностите и на билирубинот од серумот и од урината што може да доведе до лажно покачени вредности.

4.6. Употреба за време на бременост и лактација

Бременост

Општо ризици поврзани со користењето на антиепилептични лекови

Неопходно е жени кои се во репродуктивниот период да консултираат специјалист. Треба да се преиспита потребата од антиепилептичен лек кога жената планира бременост. Кај жени третирани за епилепсија, треба да се избегнува наглото прекинување на антиепилептичната терапија бидејќи може да доведе до напади кои може да имаат сериозни последици за жената и за нероденото дете.

Ризикот од појава на конгенитални малформации се зголемува со фактор 2 до 3 кај потомството од мајки кои биле третирани со антиепилептици во споредба со очекуваната инциденца кај општата популација која е приближно 3%. Најчесто пријавени дефекти биле палатошиза, кардиоваскуларни малформации и дефекти на невралната цевка. Терапија со повеќе антиепилептични лекови е поврзана со поголем ризик од конгенитални малформации отколку монотерапијата и затоа секогаш кога е можно треба да се користи монотерапија.

Ризик поврзан со Trobalt

Не постојат адекватни податоци за користењето на ретигабин кај бремени жени. Студии со животни се недоволни за репродуктивната токсичност затоа што плазма вредностите постигнати во овие студии биле помалку од тие што биле постигнати кај луѓето при препорачани дози (види дел 5.3). Во развојни студии кај стаорци чии мајки биле

третиран со ретигабин за време на бременост, се појавил закаснет развој на аудиторниот одговор кај потомството (види дел 5.3). Клиничката значителност од ова сознание е непознато.

Trobalt не се препорачува за време на бременост и кај жени во репродуктивен период кои не користат контрацепција.

Доење

Не е познато дали ретигабин се излучува во хуманото млеко. Студии со животни покажале екскреција на ретигабин и/или неговите метаболити во млекото. Одлука дали да се продолжи/прекине со доењето или да се продолжи/прекине со терапијата со Trobalt треба да се направи откако ќе се процени користа од доењето за детето и користа од терапијата со Trobalt за мајката.

Фертилитет

Не биле забележани ефекти поврзани со терапијата со ретигабин врз фертилноста кај животни. Сепак, плазма вредностите постигнати во овие студии биле помали од тие кои биле постигнати кај луѓето при препорачани дози од лекот (види дел.5.3).

Не е проценет ефектот на ретигабин врз фертилноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Несакани дејства како вртоглавица, сомнолентност, диплопија и заматување на видот биле забележани во контролирани клинички студии, особено за време на титрацијата (види дел.4.8). Се препорачува пациентите да се информираат за ризикот од овие несакани дејства при започнувањето на терапијата и при секој титрациски чекор, и да се советуваат да не возат или ракуваат со машини се додека не се увиди како Trobalt делува на нив.

Бидејќи постои индивидуална варијација на одговорот на терапијата со сите антиепилептични лекови се препорачува да се дискутира со пациентот за специфичноста на епилепсијата и возењето.

4.8 Несакани дејства

Во збирни безбедносни податоци добиени од три мултицентрични, рандомизирани, двојно слепи, плацебо контролирани студии, несаканите дејства биле главно со умерен интензитет и биле најчесто пријавувани за време од првите 8 недели од третманот. Постоела јасна дозна-зависност за појавата на вртоглавица, сомноленција, состојба на конфузија, афазија, абнормалности во координациите, тремор, пореметување на рамнотежата, намалување на меморијата, пореметувања во движењето, заматување на видот и констипација.

Несакани дејства кои најчесто биле пријавени дека довеле до прекин на терапијата биле вртоглавица, сомнолентност, замор и состојба на конфузија.

Следнава класификација е искористена според честотата на несаканите дејства:

Многу чести:

($\geq 1/10$)

Чести:

($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Помалку чести (Помалку вообичаени): $(\geq 1/1,000$ до $<1/100)$
Ретки: $(\geq 1/10,000$ до $<1/1,000)$
Многу ретки: $(<1/10,000)$

Во секоја фреквенциона група, несаканите дејства биле претставени со опаѓачки ред по сериозност.

	Многу чести	Чести	Помалку чести
Метаболни и нутритивни пореметувања		покачување на телесната тежина, зголемен апетит	
Психијатриски пореметувања		состојба на конфузија, психотични пореметувања, халуцинации, дисориентација, анксиозност.	
Пореметувања во нервниот систем	вртоглавици сомнолентност ¹	амнезија ¹ афазија, абнормална, координација ¹ вертиго ¹ парестезија, тремор, ¹ пореметување на рамнотежата ¹ намалување на меморијата ¹ дисфазија, дисартрија, пореметување на вниманието, пореметување во одењето-држењето ¹ миоклонуси	хипокинезија
Пореметувања во окото		диплопија, заматување на видот	
Гастроинтестинални пореметувања		гадење, констипација, диспепсија, сува уста	дисфагија

	Многу чести	Чести	Помалку чести
Хепатобилијарни пореметувања		зголемени вредности на хепатални тестови	
Пореметувања на кожа и поткожно ткиво			кожен раш, хиперхидроза
Ренални и уринарни пореметувања		дисурија, задршка од уринирање, хематурија, хроматурија	уринарна ретенција, нефролитијаза
Општи пореметувања и состојба на местото на администрација	замор	астенија, малаксалост, периферен едем	

¹ Податоците од повозрасни пациенти покажуваат поголема веројатност за појава на несакани дејства поврзани со централниот нервен систем.

Опис на селектирани несакани дејства

Несаканите дејства поврзани со пореметувањето во мокрењето, вклучително и уринарна ретенција, биле пријавени кај 5% од ретигабин-третираните пациенти во збирни податоци за безбедноста (види дел 4.4). Главнината на несаканите дејства се појавувале во тек од првите 8 недели од третманот и не постоела јасна дозна зависност.

Кај ретигабин-третираните пациенти во збирните податоци, состојба на конфузија била пријавена кај 9% од пациентите, халуцинации кај 2% од пациентите и психотични пореметувања кај 1% од пациентите (види дел 4.4). Повеќето несакани дејства се појавувале во првите 8 недели од третманот и постоела јасна дозна зависност само за состојбите на конфузија.

4.9 Предозирање

Симптоми и знаци

Постојат ограничени податоци за предозирање со ретигабин.

За време на клиничкото испитување било пријавено предозирање до 2500/mg/ден. Како дополна на несаканите дејства кои биле забележани во терапевтски дози, симптоми на предозирање со ретигабин вклучуваат агитација, агресивно однесување и иритабилност. Не биле пријавени секвели.

Во студија изведена на волонтери, кардијална аритмија (cardiac arrest/асистолија или вентрикуларна тахикардија) се појавила кај две лица во период од 3 часа по примањето

на единична 900 mg доза на ретигабин. Аритмиите спонтано се отстраниле и двата волонтери се опоравиле без секвели.

Третман

Во случај на предозирање, се препорачува на пациентот да се даде соодветна супортивна терапија спрема клиничките индикации, вклучително следење со електрокардиограм (ЕКГ). Понатамошно следење и третирање треба да е според препораките од националните центри за труење, каде постојат.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: антиепилептик, други антиепилептици

АТС код: N03AX21

Механизам на делување

Калиумовите канали се едни од јонските канали кои се наоѓаат во невронските клетки и претставуваат важни детерминанти на невронската активност. *In vitro* студиите индицираат дека ретигабин делува примарно со отворање на невронските калиумови канали (KCNQ2 [Kv7.2] и KCNQ3 [Kv7.3]). Тоа го стабилизира мембранскиот потенцијал и го контролира прагот на електричната надразливост на невроните и со тоа ја превенира иницијацијата на епилептиформна акција. Мутации на KCNQ каналите се случува кај неколку наследни пореметувања, вклучително и епилепсија (KCNQ2 и 3). Механизмите на делување на ретигабин врз калиумовите канали биле добро документирани, сепак другите механизми со кои ретигабин го покажува антиепилептичниот ефект не биле целосно протолкувани.

Во различни епилептични модели, ретигабин го зголемил прагот на индукција на нападот создаден со максимален електрошок, фенилентетразол, пикротоксин и N-метил-D-аспартат (NMDA). Ретигабин исто така ги покажал инхибиторните карактеристики во повеќекратните модели на „kindling“, на пример целосна состојба на екситација и кај некои случаи при развој на екситацијата. Дополнително ретигабин бил ефикасен во превенирање на статус епилептикус нападите кај глодари со кобалт-индуцирани епилептогени лезии и во инхибирање на тоничните екстензорни напади кај генетски чувствителните глвци. Сепак, релевантноста на овие модели за хуманата епилепсија е непозната.

Фармакодинамски ефекти

Кај стаорци ретигабин го зголемува времето на спиење индуцирано од тиопентал натриум од приближно 4 минути до 53 минути и пропофол индуцираното спиење од приближно 8 минути до 12 минути. Не бил забележан ефект на времето на спиење индуцирано со халотан или метохексикал натриум. Тробалт може да го зголеми времетраењето на анестезија предизвикано од некои анестетици (на пример тиопентал натриум).

Клиничка ефикасност на адјунктивна ретигабин терапија кај парцијални напади

Три мултицентрични, рандомизирани, двојно-слепи, плацебо-контролирани студии кај вкупно 1239 возрасни пациенти биле спроведени за да се процени ефикасноста на ретигабин како адјунктивна терапија на парцијалните напади, со или без секундарна генерализација. Сите пациенти кои биле вклучени имале напади кои не биле адекватно контролирани со 1 до 3 истовремено дадени антиепилептични лекови и повеќе од 75% од

пациентите земале ≥ 2 антиепилептични лекови. Во сите студии, пациентите имале средно време на епилепсија од 22 години и средна вредност на напади од 8 до 12 на 28 дена. Пациентите биле рандомизирани со плацебо или ретигабин со 600, 900 или 1200 mg/ден (види табела 1). Во почетен временски период од 8 недели, пациентите искусиле ≥ 4 парцијални напади за 28 дена. Пациентите не можеле да бидат без напади за ≥ 21 ден. Времетраењето на фазата на одржување била од 8 до 12 недели.

Примарните крајни точки биле:

-промена во фреквенцијата на 28 дневната вкупна фреквентност на парцијални напади од почетокот до двојно-слепата фаза (комбинирани фази на титрација и одржување) во сите три студии.

-стапка на одговор (дефинирана како процент на пациенти со $\geq 50\%$ редукција на фреквенцијата на парцијални напади за 28 дена) од почетокот до фазата на одржување (само студии 301 и 302).

Ретигабин бил ефективен како адјунктивен третман на возрасни со парцијални напади во 3 клинички студии (табела 1). Ретигабин бил статистички значително супериорен во однос со плацебо со 600mg/ден (една студија), 900 mg/ден (две студии) и 1200 mg/ден (две студии).

Студиите не биле дизајнирани да ја евалуираат специфичната комбинација на антиепилептичните лекови. Последователно, не била покажана ефикасноста и безбедноста на ретигабин кога се зема истовремено со други антиепилептични лекови кои помалку често биле користени како основен третман, вклучително леветирацетам.

Табела 1 преглед на процентот на промени на фреквентноста на парцијални напади за 28 дена и стапки на одговор

Студија (n=population in double-blind phase; n=population in maintenance phase)	Плацебо	Retigabine		
		600 mg/ден	900 mg/ден	1,200 mg/ден
Студија 205 (n=396; n=303)				
Вкупна промена на фреквенција на парцијални напади (средна) %	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Стапка на одговор (секундарна крајна точка)	26%	28%	41%	41%*
Студија 301 (n=305; n=256)				
Вкупна промена на фреквенција на парцијални напади (средна) %	-18%	~	~	-44%*
Стапка на одговор	23%	~	~	56%*
Study 302 (n=538; n=471)				
Вкупна промена на фреквенција на парцијални напади (средна) %	-16%	-28%*	-40%*	~
Стапка на одговор	19%	39%*	47%*	~

* статистички значително, $p \leq 0.05$

~ дози кои не биле испитувани

Во отворени продолжувања на трите плацебо-контролирани студии, ефикасноста била одржана во евалуациски период од најмалку 12 месеци (365 пациенти).

Педијатриска популација

Европската Медицинска Агенција се откажала од обврската да се приложат резултати од студии со ретигабин кај деца на возраст од 0 до 2 години со Lennox Gastaut Syndrome.

Европската Медицинска Агенција ја одложила обврската од поднесување на резултати од студии на ретигабин кај деца на возраст од 2 до под 18 годишна возраст со Lennox Gastaut Syndrome и кај деца на возраст од 0 до под 18 години со парцијални напади.

5.2. Фармакокинетски карактеристики

Апсорпција

По единечна или мултипла орална доза, ретигабин рапидно се апсорбира со средни t_{max} вредности главно помеѓу 0.5 и 2 часа. Апсолутната орална биорасположливост на ретигабин која одговара на една интравенска доза е приближно 60%.

Администрација на ретигабин со оброци кои се богати со масти не дала промени во целокупниот опсег на апсорпција на ретигабин, но храната ја редуцирала варијабилноста на C_{max} (23%) во споредба со состојба на гладно (fasted state) (41%), и доведува до зголемување на C_{max} (38%). Не се очекува да биде клинички релевантен ефектот на храната врз C_{max} во нормални клинички услови. Затоа Trobalt може да се зема со или без храна.

Дистрибуција

Ретигабин се врзува за плазматските протеини приближно 80% над концентрацискиот опсег од 0.1 до 2 $\mu\text{g/ml}$. Состојбата на рамнотежа на волуменот на дистрибуција на ретигабин е 2 до 3 l/kg по интравенозно дозирање.

Биотрансформација

Ретигабин екстензивно се метаболира кај луѓето. Значителна фракција од дозата на ретигабин се трансформира во неактивен N-глукуронид. Ретигабин исто така се метаболизира до N-ацетил метаболит (NAMR) кој е исто така значително глукуронидиран. NAMR има антиепилептична активност, но е помалку потентен отколку ретигабинот кај животински модели со напади.

Не постојат докази за хепатален оксидативен метаболизам на ретигабин или NAMR со цитохром P450 ензимите. Затоа не е веројатно дека истовремената администрација на инхибитори или индуктори на цитохром P450 ензимите влијае врз фармакокинетиката на ретигабин или NAMR.

In vitro студии со користење на хумани хепатални микрозоми не покажале или покажале мал потенцијал на ретигабин да ги инхибира цитохром изоензимите P450 (вклучително CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5). Дополнително, ретигабин и NAMR не го индуцираат CYP1A2 или CYP3A4/5 во хуманите примарни хепатоцити. Затоа малку е веројатно дека ретигабин ќе влијае врз фармакокинетиката на супстратите на главните цитохром P450 изоензими користејќи ги механизмите на инхибиција или индукција.

Елиминација

Елиминацијата на ретигабин се одвива преку комбинација на хепатален метаболизам и ренална екскреција. Приближно 84% од дозата се излачува преку урината, вклучително и N-ацетил метаболитот (18%), N-глукуронидите од „родителската“, активна супстанца и од метаболитот на N-ацетил (24%), или „родителската“, активната супстанца (36%). Само 14% од ретигабин се излачува преку фецесот. Ретигабин има плазматски полуживот од приближно 6 до 10 часа. Вкупниот клиренс на ретигабин од плазмата по интравенозна доза е типично 0.4 до 0.6 l/h/kg.

Линеарност

Фармакокинетиката на ретигабин е главно линеарна над единечниот дозен опсег од 25 до 600 mg кај здрави волонтери и до 1200 mg дневно кај пациенти со епилепсија, без очекувана акумулација по повторена администрација.

Посебни популациони групи

Ренална инсуфициенција

Во студија изведена со единечна доза, AUC на ретигабин бил зголемен за приближно 30% кај здрави волонтери со лесна ренална инсуфициенција (креатинин клиренс 50 до 80 ml/min) и за приближно 100% кај волонтери со умерена до тешка ренална инсуфициенција (креатинин клиренс <50ml/min), во споредба со здрави волонтери. Прилагодувањето на дозата на Trobalt се препорачува кај пациенти со умерена до тешка ренална инсуфициенција, но не се препорачува прилагодување на дозата на Trobalt кај пациенти со лесна ренална инсуфициенција (види дел. 4.2).

Во студија изведена со единечна доза кај волонтери во краен стадиум на ренално заболување, AUC на ретигабин бил зголемен за приближно 100% во споредба со здрави волонтери. Сепак, ефектот на хемодијализа врз клиренсот на ретигабин не бил адекватно евалуиран.

Хепатална инсуфициенција

Во студија изведена со единечна доза, не биле забележани клинички значителни ефекти на AUC на ретигабин кај волонтери со лесна хепатална инсуфициенција (Child-Pugh вредности 5 до 6). AUC на ретигабин бил зголемен за приближно 50% кај волонтери со умерено хепатално оштетување (Child-Pugh вредности 7 до 9) и за приближно 100% кај волонтери со тешко хепатално оштетување (Child-Pugh вредности >9), во споредба со здрави волонтери. Прилагодување на дозите на Trobalt се препорачува кај пациенти со умерено или тешко хепатално оштетување (види дел 4.2).

Телесна тежина

Во популационите фармакокинетски анализи, ретигабин клиренсот се зголемувал со зголемување на телесната површина. Сепак, ова зголемување не се смета за клинички значително и бидејќи ретигабин се титрира во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот и подносливост, не се препорачуваат дозни прилагодувања базирани на телесната тежина.

Постари (65 години и повеќе)

Во клиничка студија изведена со единечна доза, ретигабин се елиминирал поспоро кај здрави повозрасни волонтери (66 до 82 години) во споредба со здрави помлади возрасни

волонтери што резултирало со повисок AUC (приближно 40 до 50%) и подолг полуживот (30%) (види дел 4.2).

Пол

Резултатите изведени во студија со единечна доза покажале дека кај млади-возрасни волонтери, C_{max} на ретигабин бил приближно 65% повисок кај жените отколку кај мажите, и кај повозрасни волонтери (66 до 82 години) C_{max} на ретигабин бил приближно 75% повисок кај жените отколку кај мажите. Кога C_{max} бил нормализиран према тежината, вредностите биле приближно 30% повисоки кај млади жени отколку кај мажите и 40% повисоки кај повозрасни жени во споредба со мажите. Сепак, не постоела јасна разлика помеѓу половите кај клиренсот нормализиран според тежината и бидејќи ретигабин се титрира согласно индивидуалниот одговор и подносливост на пациентот, не се препорачуваат дозни прилагодувања базирани на полот.

Раса

Пост-хок анализи на студиите кај различни здрави волонтери покажале 20% редукција на ретигабин клиренсот кај здрави волонтери од црната раса во споредба со здрави волонтери од белата раса. Сепак, овие ефекти не се сметале за клинички значителни, па затоа не се препорачува прилагодување на дозите на Trobalt.

Педијатриска популација

Не била испитувана фармакокинетиката на ретигабин кај деца и адолесценти.

5.3. Претклинички податоци за безбедноста

Максималните дози, во студии за повторувана дозна токсичност, биле лимитирани од пренагласени фармаколошки ефекти на ретигабин (вклучително атаксија, хипокинезија и тремор). При вредности каде ефектот не можел да се набљудува, изложувањето на лекот кај животни бил помал од вредностите кои се постигнале кај луѓе со препорачани клинички дози.

Дистензијата на жолчното кесе било забележано кај студии со кучиња, но не биле забележани холестаза или други знаци на дисфункција на жолчката, и волуменот на излучување на жолчката бил исто така непроменет. Дистензијата на жолчното кесе кај кучињата резултирало со фокална компресија на црниот дроб. Клинички не биле забележани знаци на дисфункција на жолчното кесе.

Претклиничките податоци покажале дека нема посебна опасност за луѓето базирано на студии на генотоксичност или карциноген потенцијал.

Репродуктивна токсичност

Ретигабин немал ефект врз фертилноста или општата репродуктивна функција.

Кај стаорци, ретигабин и/или неговите метаболити минувале низ плацентата и ткивните концентрации биле слични кај мајките и фетусите.

Не постојат докази за тератогеност по администрација на ретигабин кај бремени животни за време на периодот на органогенеза. Во студија за пери и пост натален развој кај стаорци, ретигабин бил поврзан со зголемен перинатален морталитет по администрација за време на бременост. Дополнително, постоело доцнење во развојот на аудиторниот одговор. Овие откритија биле јасни при вредности пониски од клиничките препорачани

доза и биле придружени со токсичност за мајката (вклучително атаксија, хипокинезија, тремор и редуцирано добивање на телесната тежина). Токсичноста за мајката се поврзувала со повисоките дозирања и затоа било потребно намалување на безбедносните граници на терапијата кај луѓето.

ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексипиенси

Срцевина на таблета-

Кроскарамелоза натриум,
Хипромелоза,
Магнезиум стеарат,
Микрокристалин целулоза.

Филм-обвивка

50 mg таблети:

Поливинил алкохол, титаниум диоксид (E171), талк (E553b), индиго кармин алуминиум (E132), кармин (E120), лецитин (SOY), ксантанска гума.

100 mg таблети:

Поливинил алкохол, титаниум диоксид (E171), талк (E553b), индиго кармин алуминиум (E132), Жолт железен оксид (E172), лецитин (SOY), ксантанска гума.

200 mg таблети:

Поливинил алкохол, титаниум диоксид (E171), талк (E553b), жолт железен оксид (E172), лецитин (SOY), ксантанска гума.

400 mg таблети:

Поливинил алкохол, титаниум диоксид (E171), талк (E553b), индиго кармин алуминиум (E132), кармин (E120), лецитин (SOY), ксантанска гума.

6.2. Инкомпатибилност

Не е апликативно

6.3. Рок на употреба, рок на употреба по реконституција на лекот или по отварање на оригиналното пакување

18 месеци

6.4. Начин на чување

Да се чува на температура под 25°C

6.5. Пакување (природа и содржина на пакувањето)

50 mg пакувања (за одржување на терапијата)

Заматена PVC-PVDC алуминиумска фолија, блистер. Пакувања од 21, 84 или 168 филм-обложени таблети.

100 mg пакувања (за одржување на терапијата)

Заматена PVC-PVDC алуминиумска фолија, блистер. Пакувања од 21, 84 или 168 филм-обложени таблети.

200 mg пакувања

Заматена PVC-PVDC алуминиумска фолија, блистер. Пакувања од 84 филм-обложени таблети, мултипакувања од 168 (2x 84) филм-обложени таблети.

400 mg пакувања

Заматена PVC-PVDC алуминиумска фолија, блистер. Пакувања од 84 филм-обложени таблети, мултипакувања од 168 (2x 84) филм-обложени таблети.

Не сите пакувања треба да бидат присутни во секоја земја.

7. Податоци за носителот на решението за промет

GlaxoSmithKline Export Limited London, Велика Британија
Претстваништво Скопје, ул. Огњан Прица бр.1/влез 4/мезанин
Р. Македонија
Tel. +389 2 3298 766

8. Број на решение за ставање во промет

15-3286/12 од 22.06.2012, Trobalt 50 mg – филм обложена таблета
15-3287/12 од 22.06.2012, Trobalt 100 mg – филм обложена таблета
15-3288/12 од 22.06.2012, Trobalt 200 mg – филм обложена таблета
15-3289/12 од 22.06.2012, Trobalt 400 mg - филм обложена таблета

9. Датум на ревизија на текстот

Април 2012