

TROBALT 200 mg филмирани таблетки

Дата на последно одобрение на КХП от регулаторния орган: 27.10.2011 г.

---

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trobalt 200 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg ретигабин (*retigabine*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка (таблетка).

200 mg таблетки

Жълти, продълговати, филмирани таблетки с отбелязано "RTG-200" от едната страна

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Trobalt е показан за допълваща терапия на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при пациенти с епилепсия, на възраст на и над 18 години.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

За да се оптимизира съотношението между ефикасност и поносимост, Trobalt трябва да се титрира според индивидуалния отговор на пациента.

Максималната обща начална дневна доза е 300 mg (100 mg три пъти дневно). След това общата дневна доза се повишава с максимум 150 mg всяка седмица според индивидуалния отговор и поносимост на пациента. Очакваната ефективна поддържаща доза е между 600 mg/дневно и 1 200 mg/дневно.

Максималната обща поддържаща доза е 1 200 mg/дневно. Не са установени безопасността и ефикасността на дози по-високи от 1 200 mg/дневно.

Ако пациентите пропуснат една или повече дози, се препоръчва да приемат една доза, веднага след като разберат за пропуснатата.

След прием на пропусната доза трябва да се изчака най-малко три часа до приема на следващата доза и след това да се възстанови нормалната схема на прилагане.

При спиране на лечението с Trobalt, дозата трябва да се намалява постепенно (вж. точка 4.4).

#### Бъбречно увреждане

Ретигабин и неговите метаболити се елиминират основно чрез бъбречна екскреция.

При пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min; вж. точка 5.2) не се налага корекция на дозата.

При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 50$  ml/min; вж. точка 5.2) се препоръчва 50% редукция на началната и поддържаща доза на Trobalt. Общата начална дневна доза е 150 mg и се препоръчва, по време на периода на титриране, общата дневна доза да се повишава с 50 mg всяка седмица до максимална обща доза от 600 mg/дневно.

Ефектът на хемодиализата върху клирънса на ретигабин не е оценяван.

#### Чернодробно увреждане

При пациенти с леко чернодробно увреждане (скор 5 до 6 по скалата на Child-Pugh; вж. точка 5.2) не се налага корекция на дозата.

При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (скор  $\geq 7$  по скалата на Child-Pugh; вж. точка 5.2) се препоръчва 50% редукция на началната и поддържаща доза на Trobalt. Общата начална дневна доза е 150 mg и се препоръчва, по време на периода на титриране, общата дневна доза да се повишава с 50 mg всяка седмица до максимална обща доза от 600 mg/дневно.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ретигабин при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

#### Старческа възраст (на и над 65 години)

Съществуват ограничени данни за безопасността и ефикасността на ретигабин при пациенти на възраст на и над 65 години. При пациенти в старческа възраст се препоръчва намаляване на началната и на поддържащата доза на Trobalt. Общата дневна начална доза е 150 mg/дневно и през периода на титриране общата дневна доза се повишава с максимум до 150 mg всяка седмица според индивидуалния отговор и поносимост на пациента. Не се препоръчва прием на дози над 900 mg/дневно (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### Начин на приложение

Trobalt трябва да се приема през устата в три отделни приема всеки ден. Може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2). Таблетките трябва да се поглъщат цели и да не се дъвчат, чупят или разделят.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Ретенция на урина

Ретенция на урина, дизурия и затруднено уриниране са съобщавани в контролирани клинични проучвания с ретигабин, главно през първите 8 седмици на лечение (вж. точка 4.8). При пациенти с риск от ретенция на урината Trobalt трябва да се прилага с повишено внимание и се препоръчва пациентите да бъдат информирани за риска от тези възможни ефекти.

#### QT интервал

Едно проучване на сърдечната проводимост при здрави индивиди е показало, че ретигабин, титриран до доза 1 200 mg/дневно, е довел до QT-удължаващ ефект. В рамките на 3 часа от приложение на дозата е наблюдавано средно повишаване на индивидуалния коригиран QT интервал (Individual Corrected QT Interval - QTcI) с до 6.7 ms (горна граница при 95% едностранен доверителен интервал 12.6 ms). Трябва да се внимава при едновременно прилагане

на Trobalt с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и при пациенти с удължен QT интервал, конгестивна сърдечна недостатъчност, камерна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагнезиемия, както и при пациенти на и над 65 г., които започват лечението.

При тези пациенти се препоръчва записване на електрокардиограма (ЕКГ) преди започване на лечението с Trobalt. При пациентите с коригиран QT интервал >440ms в началото на лечението с Trobalt, трябва да се направи ЕКГ и при достигане на поддържащата доза.

#### Психиатрични нарушения

В контролирани клинични проучвания с ретигабин (вж. точка 4.8) са съобщавани състояние на обърканост, психотични разстройства и халюцинации. Тези ефекти, като цяло, са възниквали през първите 8 седмици на лечение и често са довеждали до оттегляне на засегнатите пациенти от лечението. Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за риска от тези възможни ефекти.

#### Суициден риск

Суицидни мисли и поведение са съобщавани при пациенти, лекувани с антиепилептични средства по различни индикации. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания на антиепилептични средства също е показал слабо повишаване на риска от суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен и наличните данни не изключват възможността от повишен риск при прием на Trobalt.

Поради това, пациентите трябва да се проследяват за признаци на суицидни мисли и поведение и трябва да се обмисли подходящо лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях,) трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска консултация в случай на поява на признаци на суицидни мисли и поведение.

#### Пациенти в старческа възраст (на и над 65 години)

При пациентите в старческа възраст може да има повишен риск от нежелани реакции от страна на централната нервна система, ретенция на урината и предсърдно мъждене. При тази група пациенти Trobalt трябва да се прилага с повишено внимание, като се препоръчва намаляване на началната и поддържащата доза (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Гърчове при спиране на лечението

Подобно на останалите антиепилептични средства, лечението с Trobalt трябва да се спира постепенно, за да се минимизира възможността за възобновяване на гърчовете. Препоръчва се дозата на Trobalt да се редуцира за период от най-малко 3 седмици, освен ако съображения за безопасността не налагат внезапното му спиране.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

#### Други антиепилептични средства

*In vitro* данни са показали нисък потенциал за взаимодействие с други антиепилептични средства (вж. точка 5.2). След това потенциалът за лекарствени взаимодействия е оценен въз основа на сборен анализ на данните от клинични проучвания. Въпреки че този анализ не се счита за толкова категоричен, колкото самостоятелно проучване за лекарствени взаимодействия, резултатите подкрепят *in vitro* данните.

Въз основа на тези сборни данни, ретигабин не е довел до клинично значими ефекти върху най-ниските плазмени концентрации на следните антиепилептични лекарства:

- карбамазепин, клобазам, клоназепам, габапентин, ламотрижин, леветирацетам, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, прегабалин, топирамат, валпроат, зонизамид.

Допълнително, въз основа на тези сборни данни, не е имало клинично-значими ефекти върху фармакокинетиката на ретигабин от страна на следните антиепилептични средства:

- ламотрижин, леветирацетам, окскарбазепин, топирамат, валпроат.

Този анализ не е показал клинично значими ефекти на индукторите (фениотин, карбамазепин и фенобарбитал) върху клирънса на ретигабин.

Въпреки това, данни от стационарно състояние от ограничен брой пациенти в по-малки фаза II проучвания са показали, че:

- фенитоин може да намали системната експозиция на ретигабин с 35%
- карбамазепин може да намали системната експозиция на ретигабин с 33%.

#### Взаимодействие с дигоксин

Данни от *in vitro* проучване са показали, че N-ацетил метаболит на ретигабин (NAMR) инхибира Р-гликопротеин медириания транспорт на дигоксин в зависимост от концентрацията, което показва, че NAMR може да инхибира бъбречния клирънс на дигоксин. Приложението на Trobalt в терапевтични дози може да повиши серумните концентрации на дигоксин.

#### Взаимодействие с анестетици

Trobalt може да удължи продължителността на анестезията, предизвикана от някои анестетици (например тиопентал натрий; вж. точка 5.1).

#### Взаимодействие с алкохол

Едновременното приложение на етанол (1.0 g/kg) с ретигабин (200 mg) е довело до повишаване на случаите на замъглено зрение при здрави доброволци. Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за възможните ефекти върху зрението, ако приемат Trobalt с алкохол.

#### Лабораторни тестове

Установено е че, ретигабин променя клиничните лабораторни проби на билирубина в серума и урината, което може да доведе до фалшиво завишени резултати.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

##### Рискове, свързани с антиепилептичните средства по принцип

На жени с детероден потенциал трябва да се дава съвет от специалист. Когато жената планира да забременее, необходимостта от лечение с антиепилептични средства трябва да се преразгледа. При жени, които се лекуват за епилепсия, трябва да се избягва внезапното спиране на антиепилептичните средства, тъй като това може да доведе до рецидивиращи гърчове, които могат да имат сериозни последствия за жената и нероденото дете.

Рискът от вродени малформации е повишен с фактор 2 до 3 в поколенията на майки, лекувани с антиепилептични средства, в сравнение с очакваната честота в общата популация, която е приблизително 3%. Най-често съобщаваните дефекти са заешка устна, сърдечно-съдови малформации и дефекти на невралната тръба. Лечението с множество антиепилептични средства е свързано с повишен риск от вродени малформации, в сравнение с монотерапия. Поради това, трябва да се прилага монотерапия, винаги когато е възможно.

##### Рискове, свързани с Trobalt

Липсват или има ограничени данни от употребата на ретигабин при бременни жени.

Проучванията при животни по отношение на репродуктивната токсичност са недостатъчни, тъй като плазмените нива, достигнати в тези проучвания, са били по-ниски в сравнение с нивата при хора при препоръчителните дози (вж. точка 5.3). В проучване на развитието при плъхове, чиито майки са били лекувани с ретигабин по време на бременността, е имало забавяне на развитието на дифузия двигателен и автономен отговор към внезапни, силни звукови

дразнителни (auditory startle response) в поколението (вж. точка 5.3). Клиничното значение на тази находка не е известно.

По време на бременност и при жени в детородна възраст, които не приемат контрацепция, не се препоръчва приложение на Trobalt.

#### Кърмене

Не е известно дали ретигабин се екскретира в кърмата. Проучвания при животни са показали екскреция на ретигабин и/или неговите метаболити в млякото. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с Trobalt, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Trobalt за майката.

#### Фертилитет

Не са наблюдавани свързани с лечението ефекти на ретигабин върху фертилитета в проучвания при животни. Въпреки това, плазмените нива достигнати в тези проучвания са били по-ниски от достигнатите при хора на препоръчителната доза (вж. точка 5.3).

Ефектът на ретигабин върху фертилитета при хора не е установен.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

При контролирани клинични проучвания, по-специално по време на фазата на титриране, са съобщавани нежелани реакции като замаяност, сънливост, диплопия и замъглено зрение (вж. точка 4.8). Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за риска от такива нежелани реакции при започване на лечението и след всяка стъпка на титриране на дозата, както и да не шофират и да не работят с машини, докато не се установи как се повлияват от Trobalt.

Препоръчва се лекарите, които предписват лекарствата, да обсъждат с пациентите специфичните проблеми на епилепсията и шофирането, тъй като има индивидуална вариация в отговор на всички терапии с антиепилептични средства.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

В сборни данни за безопасността от три многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания нежеланите реакции като цяло са били леки до умерени по интензивност и най-често са били съобщавани през първите 8 седмици на лечението. Ясна връзка с дозата е имало за замаяност, сънливост, състояние на обърканост, афазия, абнормна координация, тремор, проблеми с равновесието, нарушаване на паметта, нарушаване на походката, замъглено зрение и констипация.

Нежеланите реакции, за които най-често е съобщавано оттегляне от лечението са били замаяност, сънливост, умора и състояние на обърканост.

Възприета е следната класификация на нежеланите реакции.

Много чести:	≥1/10
Чести:	≥1/100 до <1/10
Нечести:	≥1/1 000 до <1/100
Редки:	≥1/10 000 до <1/1 000
Много редки:	<1/10 000.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишаване на телното Повишаване на апетита	
Психични нарушения		Състояние на обърканост Психотични разстройства Халюцинации Дезориентираност Тревожност	
Нарушения на нервната система	Замаяност Сънливост <sup>1</sup>	Амнезия <sup>1</sup> Афазия Нарушена координация <sup>1</sup> Вертиго <sup>1</sup> Парестезии Тремор <sup>1</sup> Нарушение на равновесието <sup>1</sup> Нарушения на паметта <sup>1</sup> Дисфазия Дизартрия Нарушения на внимание Нарушения на походката <sup>1</sup> Миоклонус	Хипокинезия
Нарушения на очите		Диплопия Замъглено зрение	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене Констипация Диспепсия Сухота в устата	Дисфагия
Хепатобилиарни нарушения		Повишени стойности на чернодробните функционални тестове	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Кожен обрив Хиперхидроза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Затруднено уриниране Хематурия Хроматурия	Ретенция на урината Нефролитиоза

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Астения Отпадналост Периферен едем	

<sup>1</sup> Данни от приложение при пациенти в старческа възраст показват, че при тях вероятността да се развият някои нежелани реакции от страна на нервната система е по-голяма.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции, свързани с микционни смущения, включително ретенция на урина, са били съобщавани при 5% от пациентите на лечение с ретигабин в набор от сборни данни за безопасността (вж. точка 4.4). По-голяма част от реакциите са се развили през първите 8 седмици на лечение и не е наблюдавана явна връзка с дозата.

Състояние на обърканост е съобщавано при 9% от пациентите, халюцинации при 2% от пациентите и психотични нарушения при 1% от пациентите на лечение с ретигабин в сборен набор от данни (вж. точка 4.4). По-голяма част от нежеланите реакции са наблюдавани през първите 8 седмици от лечението и само за състоянието на обърканост е имало явна връзка с дозата.

## 4.9 Предозиране

#### Симптоми и признаци

Опитът с предозиране на ретигабин е ограничен.

Предозиране на ретигабин с повече от 2 500 mg/дневно е съобщавано по време на клиничните проучвания. В допълнение на нежеланите реакции, наблюдавани при терапевтични дози, симптомите на предозиране на ретигабин са включвали превъзбуда, агресивно поведение и раздразнителност. Не са съобщавани последствия.

В проучване при доброволци е наблюдавана сърдечна аритмия (сърдечен арест/асистолия или вентрикуларна тахикардия) при двама участници в рамките на 3 часа след приемане на еднократна доза от 900 mg ретигабин. Аритмията е преминала спонтанно и двамата доброволци са се възстановили без последствия.

#### Лечение

При предозиране се препоръчва на пациента да се приложи подходяща поддържаща терапия според клиничните показания, включително и електрокардиографско (ЕКГ) проследяване. Допълнителното овладяване трябва да е според препоръките на националния център по отравяния, когато са налични такива.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици АТС код: N03AX21

#### Механизъм на действие

Калиевите канали са група от волтаж-зависими йонни канали в нервните клетки и са важни определящи фактори за активността на невроните. *In vitro* проучвания показват, че ретигабин действа главно чрез отваряне на невроналните калиеви канали (KCNQ2 [Kv7.2] и KCNQ3 [Kv7.3]). Това стабилизира мембранния потенциал в покой и контролира подпраговата електрическа възбудимост на невроните, като по този начин предотвратява иницирането на



пристъпи на епилептиформни акционни потенциали. Мутации в KCNQ каналите са причина за някои човешки наследствени заболявания, включително епилепсия (KCNQ2 и 3). Механизмът на действие на ретигабин върху калиевите канали е добре документиран. Въпреки това, други механизми, по които ретигабин може да извява антиепилептичен ефект, все още трябва да се изясняват.

В редица модели на гърчове, ретигабин е повишил прага за индуциране на гърчове от максимален електрошок, пентилентетразол, пикротоксин и N-метил-D-аспартат (NMDA). Ретигабин е показал инхибиторни свойства и при множество киндлинг модели, например, в напълно възбудено състояние и в някои случаи по време на развитие на възбуждане. В допълнение, ретигабин е бил ефективен за предотвратяване на статус епилептикус при гризачи с кобалт-индуцирани епилептогенни лезии, както и за инхибиране на тонични екстензорни гърчове при генетично-податливи мишки. Все пак, приложимостта на тези модели при епилепсия при хора не е известно.

#### Фармакодинамични ефекти

При плъхове, ретигабин е повишил времето на сън, индуцирано от тиопентал натрий, от приблизително 4 минути до 53 минути, както и времето на пропофол индуциран сън от приблизително 8 минути на 12 минути. Не е имало ефект върху времето на сън, предизвикан от халотан или метохекситал натрий. Trobalt може да повиши продължителността на анестезията, предизвикана от някои анестетици (например, тиопентал натрий).

#### Клинична ефикасност на допълваща терапия с ретигабин при парциални пристъпи

Три многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани проучвания при общо 1 239 възрастни пациента са проведени за оценка на ефикасността на ретигабин като допълваща терапия за парциални пристъпи със или без вторична генерализация. Всички включени пациенти е трябвало да имат пристъпи, които не са адекватно контролирани с 1 до 3 едновременно прилагани антиепилептични средства, а повече от 75% от всички пациенти са приемали  $\geq 2$  антиепилептични медикамента едновременно. Във всички проучвания пациентите са били със средна продължителност на епилепсията от 22 години и средна изходна честота на гърчовете 8 до 12 за 28 дни. Пациентите са рандомизирани на плацебо или ретигабин в доза 600, 900 или 1 200 mg/дневно (вж. таблица 1). По време на начален период от 8 седмици пациентите е трябвало да имат  $\geq 4$  парциални пристъпа за 28 дни. Пациентите, не е можело да бъдат без гърчове за период от  $\geq 21$  дни. Продължителността на поддържащата фаза е била 8 или 12 седмици.

Първичните крайни точки за ефикасност са били:

- процентна промяна в общата честота на парциалните пристъпи за 28 дни от изходната стойност до двойносляпата фаза (с комбиниране на фазата на титриране и поддържащата фаза) във всичките три проучвания
- ниво на отговор (определено като процент пациенти с  $\geq 50\%$  намаление на честота на общия брой парциални пристъпи за 28 дни) от изходната стойност до поддържащата фаза (само проучвания 301 и 302).

Ретигабин е бил ефективен като допълващо лечение на възрастни пациенти с парциални пристъпи в три клинични проучвания (Таблица 1). Ретигабин е бил статистически значимо по-ефикасен от плацебо в доза 600 mg/дневно (едно проучване), 900 mg/дневно (две проучвания) и 1 200 mg/дневно (две проучвания).

Дизайнът на проучванията не предвижда оценка на конкретни комбинации от антиепилептични средства. Поради това, не са установени ясно ефикасността и безопасността на ретигабин, приеман едновременно с други антиепилептици, които са използвани по-рядко като основно лечение по време на проучванията, включително леветирацетам.

Таблица 1. Обобщение на процентните промени в общата честота на парциалните гърчове и на нивата на отговор

Проучване (n=популация в двойносляпа фаза; n=популация в поддържаща фаза)	Плацебо	Ретигабин		
		600 mg/днев но	900 mg/днев но	1,200 mg/днев но
<b>Проучване 205 (n=396; n=303)</b>				
% промяна на общата честота на парциалните гърчове (медиана)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Процент пациенти с реакция към лечението (вторична крайна точка)	26%	28%	41%	41%*
<b>Проучване 301 (n=305; n=256)</b>				
% промяна на общата честота на парциалните гърчове (медиана)	-18%	~	~	-44%*
Процент пациенти с реакция към лечението	23%	~	~	56%*
<b>Проучване 302 (n=538; n=471)</b>				
% промяна на общата честота на парциалните гърчове (медиана)	-16%	-28%*	-40%*	~
Процент пациенти с реакция към лечението	19%	39%*	47%*	~

\* Статистически значимо,  $p \leq 0.05$ 

~ Не проучва

Продължителност на ефикасността е поддържана за период на оценка от най-малко 12 месеца (365 пациента) в открити продължения на три плацебо-контролирани проучвания.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ретигабин при педиатрични пациенти със синдром на Ленокс-Гасто на възраст от 0 до под 2 години.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ретигабин при педиатрични пациенти със синдром на Ленокс-Гасто на възраст от 2 до под 18 години, както и при педиатрични пациенти с парциални гърчове на възраст от 0 до под 18 години.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Както след еднократно, така и след монгократно приети перорални дози, ретигабин се резорбира бързо с медиана на стойностите за  $t_{max}$  обикновено между 0.5 и 2 часа. Абсолютната перорална бионаличност на ретигабин, отнасяща се към интравенозно приложение, е приблизително 60%.

Приложението на ретигабин с храна с високо съдържание на мазнини не е довело до промяна на цялостната степен на резорбция на ретигабин, но храната е намалила разликите между участниците с  $C_{max}$  (23%) в сравнение със състоянието на гладно (41%), и е довела до повишаване на  $C_{max}$  (38%). Не се очаква ефектът на храната върху  $C_{max}$  при обичайни клинични условия да има клинично значение. Съответно, Trobalt може да се приема със или без храна.

### Разпределение

Приблизително 80% от ретигабин е свързан с плазмените протеини при концентрации в рамките на 0.1 до 2 µg/ml. Обемът на разпределение в стационарно състояние на ретигабин е 2 до 3 l/kg след интравенозно приложение.

### Биотрансформация

Ретигабин се метаболизира в значителна степен при хората. Значителна част от дозата ретигабин се превръща в неактивни N-глюкурониди. Ретигабин се метаболизира и до N-ацетил метаболит (NAMR), които след това също се глюкуронират. NAMR има антиепилептична активност, но е по-слаб от ретигабин при животински модели на гърчове.

Няма данни за чернодробен оксидативен метаболизъм на ретигабин или NAMR от цитохром P450 ензими. Поради това, няма вероятност едновременното приложение с инхибитори или индуктори на цитохром P450 ензимите да повлияе фармакокинетиката на ретигабин или NAMR.

*In vitro* проучвания с човешки чернодробни микрозоми е показало слаб или липсващ потенциал на ретигабин да инхибира основните цитохром P450 изоензими (включително CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5). В допълнение, ретигабин и NAMR не са индуцирали CYP1A2 или CYP3A4/5 в човешки първични хепатоцити. Поради това, няма вероятност ретигабин да повлияе фармакокинетиката на субстратите на главните цитохром P450 изоензими чрез инхибиторни или индукционни механизми.

### Елиминиране

Елиминирането на ретигабин е чрез комбинация от чернодробен метаболизъм и бъбречна екскреция. Общо приблизително 84% от дозата се открива в урината, включително N-ацетил метаболита (18%), N-глюкуронидите на основното активно вещество и на N-ацетилметаболита (24%), или основното активно вещество (36%). Само 14% от ретигабин се екскретира във фецеса. Ретигабин има плазмен полуживот приблизително 6 до 10 часа. Тоталният клирънс на ретигабин от плазмата след интравенозно приложение обикновено е 0.4 до 0.6 l/h/kg.

### Линейност

Фармакокинетичните показатели на ретигабин са основно линейни при еднократна доза от 25 до 600 mg при здрави доброволци и до 1 200 mg дневно при пациенти с епилепсия, без неочаквано натрупване след повторно приложение.

### Специални популации пациенти

#### Бъбречно увреждане

При доброволци с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min) и при доброволци с умерено тежко до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <50 ml/min), AUC на ретигабин се е повишила съответно с приблизително 30% и с приблизително 100%, сравнено със здрави доброволци, в проучване с приложение на еднократна доза. При пациенти с умерено-тежко до тежко бъбречно увреждане се препоръчва корекция на дозата на Trobalt, но не се препоръчва корекция при пациенти с леко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При доброволци с бъбречно увреждане в краен стадий, AUC на ретигабин е повишена с приблизително 100%, сравнено със здрави доброволци, в проучване с приложение на еднократна доза. Въпреки това, ефектът на хемодиализата върху клирънса на ретигабин не е оценен.

#### Чернодробно увреждане

В проучване с приложение на еднократна доза не е имало клинично значими ефекти върху AUC на ретигабин при доброволци с леко чернодробно увреждане (5 до 6 по скалата на

Child-Pugh). AUC на ретигабин се е повишила с приблизително 50% при доброволци с умерено тежко чернодробно увреждане (скор 7 до 9 по скалата на Child-Pugh) и с приблизително 100% при доброволци с тежко чернодробно увреждане (скор >9 по скалата на Child-Pugh), сравнено със здрави доброволци. Корекция на дозата на Trobalt се препоръчва при пациенти с умерено тежко до тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

#### Телесно тегло

В популационен фармакокинетичен анализ, клирънсът на ретигабин се е повишавал с повишаване на телесната повърхност. Въпреки това, това повишаване не се приема за клинично значимо и, тъй като ретигабин се титрира според индивидуалния отговор и поносимост на пациента, не се налага корекция на дозата според телесното тегло.

#### Старческа възраст (на възраст 65 и повече години)

В проучване с приложение на еднократна доза, ретигабин е бил елиминиран по-бавно от здрави доброволци в старческа възраст (на възраст от 66 до 82 години), сравнено със здрави млади възрастни доброволци, което води до по-висока AUC (приблизително 40 до 50%) и по-дълъг терминален полуживот (30%) (вж. точка 4.2).

#### Пол

Резултатите от проучване с приложение на еднократна доза са показали, че при млади възрастни доброволци  $C_{max}$  на ретигабин е била приблизително 65% по-висока при жените, в сравнение с мъжете. При нормализиране на  $C_{max}$  за телесното тегло, стойностите са били приблизително 30% по-високи при младите жени, в сравнение с мъжете, и 40% по-високи при по-възрастните жени, в сравнение с мъжете. Все пак, не е имало явна разлика по пол в клирънса, нормализиран по тегло, и, тъй като ретигабин се титрира според индивидуалния отговор и поносимост на пациента, не се налага корекция на дозата според пола.

#### Раса

Post-hoc анализ при множество проучвания при здрави доброволци е показал 20% намаление на клирънса на ретигабин при чернокожи здрави доброволци, сравнено със здрави доброволци от европейската раса. Все пак, ефектът не се приема за клинично значим и поради това не се препоръчва корекция на дозата на Trobalt.

#### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ретигабин при деца и подрастващи не е проучена.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Максималните дози при проучвания за токсичност при многократно прилагане са били ограничени от засилените фармакологични ефекти на ретигабин (включително атаксия, хипокинезия и тремор). На нивата, при които не са наблюдавани ефекти, експозицията при животните в тези проучвания, като цяло, е била по-ниска от експозицията, която се достига при хора при препоръчителните клинични дози.

Раздуване на жлъчния мехур е наблюдавано в проучвания с кучета, но не е имало данни за холестаза или дисфункция на жлъчния мехур, а обемът на отделяне е останал непроменен. Раздуването на жлъчния мехур при кучета е довело до локална компресия на черния дроб. Не са наблюдавани клинични признаци на дисфункция на жлъчния мехур.

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за генотоксичност и карциногенен потенциал.

#### Репродуктивна токсичност

Ретигабин не е имал ефект върху фертилитета или общото репродуктивно представяне.

При плъхове ретигабин и/или неговите метаболити са преминавали през плацентата, което е водело до подобни тъканни концентрации при майките и фетусите.

Не е имало данни за тератогенност след приложение на ретигабин на бременни животни по време на периода на органогенезата. В проучване на пери- и пост-наталното развитие при плъхове, ретигабин е бил свързан с повишена перинатална смъртност след приложение по време на бременността. В допълнение е наблюдавано забавяне на развитието на дифузията на двигателен и автономен отговор към внезапни, силни звукови дразнители (auditory startle response). Тези явления са наблюдавани при нива на експозиция, които са били по-ниски от получените с клиничната препоръчителна доза, и са били асоциирани с токсичност при майката (включително атаксия, хипокинезия, тремор и намалено наддаване на тегло). Токсичността при майките е попречила при тях да се прилагат по-високи дози и съответно да се определят границите на безопасност по отношение на приложението при хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий  
Хипромелоза  
Магнезиев стеарат  
Микрокристална целулоза.

#### Филмово покритие

200 mg таблетки:  
Поливинилов алкохол  
Титанов диоксид (E171)  
Талк (E553b)  
Жълт железен оксид (E172).  
Лецитин (SOY)  
Ксантанова гума

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

18 месеца.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

### **6.5 Данни за опаковката**

200 mg таблетки:  
Непрозрачни PVC-PVDC-алуминиеви блистери. Опаковка, съдържаща 84 филмирани таблетки; групово опаковка, съдържаща 168 (2x84) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Glaxo Group Limited  
Berkeley Avenue  
Greenford  
Middlesex UB6 0NN  
Великобритания

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.