

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trobalt 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di retigabina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film di 5,6 mm, rotonde, di colore viola, con impresso "RTG 50" su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trobalt è indicato come trattamento aggiuntivo delle crisi parziali farmaco-resistenti con o senza generalizzazione secondaria nei pazienti di età pari o superiore ai 18 anni affetti da epilessia, quando altre associazioni appropriate di altri medicinali si siano dimostrate inadeguate o non siano state tollerate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trobalt deve essere titolato, in base alla risposta del singolo paziente, al fine di ottimizzare il bilancio tra efficacia e tollerabilità.

La dose iniziale totale massima giornaliera è di 300 mg (100 mg tre volte al giorno). In seguito, la dose giornaliera totale viene aumentata di un massimo di 150 mg ogni settimana, in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità. Una dose di mantenimento efficace è attesa tra 600 mg al giorno e 1.200 mg al giorno.

La dose di mantenimento totale massima è di 1.200 mg al giorno. La sicurezza e l'efficacia di dosi superiori a 1.200 mg al giorno non sono state stabilite.

Se i pazienti dimenticano una o più dosi, si raccomanda che assumano una singola dose non appena lo ricordino.

Dopo aver assunto una dose dimenticata, devono passare almeno 3 ore prima della dose successiva e poi deve essere ripristinato lo schema posologico normale.

Quando si interrompe Trobalt, la dose deve essere ridotta gradualmente nel corso di un periodo di almeno 3 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Anziani (di età pari o superiore ai 65 anni)

Vi sono solo dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia di retigabina nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni. Nei pazienti anziani si raccomanda una riduzione della dose, sia iniziale che di

mantenimento, di Trobalt. La dose giornaliera iniziale totale è di 150 mg al giorno e durante il periodo di titolazione la dose giornaliera totale deve essere aumentata di un massimo di 150 mg a settimana, in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità. Non sono raccomandate dosi superiori a 900 mg al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

La retigabina ed i suoi metaboliti sono eliminati principalmente per via renale.

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (*clearance* della creatinina da 50 a 80 ml/min; vedere paragrafo 5.2).

Si raccomanda una riduzione del 50% della dose iniziale e di mantenimento di Trobalt nei pazienti con compromissione renale moderata o grave (*clearance* della creatinina <50 ml/min; vedere paragrafo 5.2). La dose giornaliera iniziale totale è di 150 mg, e si raccomanda che, durante il periodo di titolazione, la dose giornaliera totale sia aumentata di 50 mg ogni settimana, fino ad una dose totale massima di 600 mg al giorno.

I pazienti con malattia renale allo stadio finale, sottoposti ad emodialisi, devono assumere le tre dosi giornaliere come di consueto il giorno della dialisi. Inoltre, una singola dose supplementare è raccomandata immediatamente dopo l'emodialisi. Se si verifica la comparsa improvvisa di crisi epilettiche verso la fine della dialisi, si può prendere in considerazione un'ulteriore dose supplementare all'inizio delle successive sedute di dialisi.

Compromissione epatica

Non è richiesta alcuna riduzione della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (punteggio Child-Pugh da 5 a 6; vedere paragrafo 5.2).

Si raccomanda una riduzione del 50% della dose iniziale e di mantenimento di Trobalt nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave (punteggio Child-Pugh ≥ 7 ; vedere paragrafo 5.2). La dose giornaliera iniziale totale è di 150 mg, e si raccomanda che, durante il periodo di titolazione, la dose giornaliera totale sia aumentata di 50 mg ogni settimana, fino ad una dose totale massima di 600 mg al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di retigabina nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 5.2). I dati farmacocinetici al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta nessuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Trobalt è per uso orale. Le compresse devono essere assunte ogni giorno suddivise in tre dosi. Le compresse devono essere deglutite intere, e non masticate, schiacciate o divise.

Trobalt può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Disturbi oculari

Negli studi clinici a lungo termine con retigabina sono state segnalate alterazioni della pigmentazione (alterazione della colorazione) dei tessuti oculari, compresa la retina, a volte ma non sempre in associazione con alterazioni della pigmentazione della cute, delle labbra o delle unghie (vedere il paragrafo successivo e il paragrafo 4.8). In alcuni soggetti è stata segnalata reversibilità della pigmentazione retinica dopo l'interruzione di retigabina. La prognosi a lungo termine di tali eventi non è al momento nota, ma alcune segnalazioni sono state associate ad alterazioni della funzione visiva.

Inoltre è stata identificata una forma distinta di anomalia maculare con le caratteristiche della maculopatia vitelliforme (vedere paragrafo 4.8), diagnosticata nella maggior parte dei casi con tomografia ottica computerizzata (OCT). Il tasso di progressione della maculopatia vitelliforme e il suo impatto sulla funzione retinica, maculare e visiva non è chiaro. Sono state segnalate anomalie della visione (restringimento del campo visivo, perdita della sensibilità centrale e riduzione dell'acuità visiva).

Tutti i pazienti devono sottoporsi ad esami oftalmologici completi al basale e almeno ogni 6 mesi, che devono includere acuità visiva, esame con lampada a fessura, fotografia del fondo oculare con pupilla dilatata e OCT maculare. Se vengono rilevate alterazioni della pigmentazione retinica, maculopatia vitelliforme o alterazioni visive, il trattamento con Trobalt deve essere continuato solo dopo un'attenta rivalutazione del bilancio beneficio - rischio. Se viene proseguito il trattamento, il paziente deve essere monitorato più strettamente.

Disturbi della cute

Negli studi clinici a lungo termine con retigabina sono state segnalate alterazioni della pigmentazione (alterazione della colorazione) della cute, delle labbra o delle unghie, a volte ma non sempre in associazione con alterazioni della pigmentazione dei tessuti oculari (vedere il paragrafo precedente e il paragrafo 4.8). Nei pazienti che presentano queste alterazioni, il trattamento con Trobalt deve essere continuato solo dopo una attenta rivalutazione del bilancio beneficio - rischio.

Ritenzione urinaria

Negli studi clinici controllati con la retigabina, sono state riportate ritenzione urinaria, disuria ed esitazione urinaria, generalmente entro le prime 8 settimane di trattamento (vedere paragrafo 4.8). Trobalt deve essere utilizzato con cautela nei pazienti a rischio di ritenzione urinaria, e si raccomanda che i pazienti siano avvertiti del rischio di questi possibili effetti.

Intervallo QT

Uno studio in volontari sani sulla conduzione cardiaca ha dimostrato che la retigabina titolata a 1.200 mg al giorno ha prodotto un effetto di prolungamento del QT. Un aumento medio dell'intervallo QT corretto individualmente (QTcI) fino a 6,7 ms (limite superiore del 95% IC *one-sided* 12,6 ms) è stato osservato entro 3 ore dalla dose. Deve essere prestata cautela quando Trobalt è prescritto insieme a medicinali noti per aumentare l'intervallo QT e nei pazienti con intervallo QT lungo noto, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia ventricolare, ipopotassiemia o ipomagnesemia e nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni che iniziano il trattamento.

In questi pazienti si raccomanda di eseguire un elettrocardiogramma (ECG) prima di iniziare il trattamento con Trobalt e in quei pazienti con un intervallo QT corretto > 440ms al basale, si deve eseguire un ECG al raggiungimento della dose di mantenimento.

Disturbi psichiatrici

Negli studi clinici controllati con la retigabina sono stati riportati stato confusionale, disturbi psicotici e allucinazioni (vedere paragrafo 4.8). Questi effetti generalmente si presentavano entro le prime 8 settimane di trattamento e frequentemente hanno portato all'interruzione del trattamento nei pazienti interessati. Si raccomanda che i pazienti siano avvertiti riguardo al rischio di questi possibili effetti.

Rischio di suicidio

In pazienti trattati con farmaci antiepilettici per varie indicazioni sono stati segnalati ideazione e comportamento suicidari. Una meta-analisi di studi randomizzati, controllati con placebo, con medicinali antiepilettici ha anche mostrato un piccolo aumento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di questo rischio non è noto ed i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumento del rischio per retigabina.

Pertanto i pazienti devono essere monitorati per segni di ideazione e comportamenti suicidari e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e chi si prende cura dei pazienti) devono essere avvertiti di chiedere consiglio al medico se emergono segni di ideazione e comportamento suicidari.

Anziani (di età pari o superiore a 65 anni)

I pazienti anziani possono presentare un rischio maggiore di eventi del sistema nervoso centrale, ritenzione urinaria e fibrillazione atriale. Trobalt deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione e si raccomanda una dose iniziale e di mantenimento ridotta (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Crisi convulsive da interruzione

Trobalt deve essere interrotto gradualmente per minimizzare potenziali crisi epilettiche da *rebound*. Si raccomanda che la dose di Trobalt sia ridotta nel corso di un periodo di almeno 3 settimane, a meno che problemi di sicurezza richiedano un'interruzione improvvisa (vedere paragrafo 4.2).

Esami di laboratorio

La retigabina ha dimostrato di interferire con gli esami di laboratorio della bilirubina sia sierica che urinaria, ciò può dar luogo a risultati falsamente elevati.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Sono stati condotti studi di interazione solo negli adulti.

Altri medicinali antiepilettici

Dati *in vitro* indicano un basso potenziale per interazioni con altri medicinali antiepilettici (vedere paragrafo 5.2). Il potenziale di interazione farmacologica è stato quindi valutato sulla base di una analisi aggregata degli studi clinici e anche se non sia considerata robusta quanto studi specifici di interazione clinica, i risultati supportano i dati *in vitro*.

Sulla base di questi dati aggregati, la retigabina non ha causato effetti clinicamente significativi sulle concentrazioni plasmatiche minime dei seguenti medicinali antiepilettici:

- carbamazepina, clobazam, clonazepam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbitale, fenitoina, pregabalin, topiramato, valproato, zonisamide.

Inoltre, sulla base di dati aggregati, non vi sono stati effetti clinicamente significativi dei seguenti medicinali antiepilettici sulla farmacocinetica di retigabina:

- lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, valproato.

Inoltre, questa analisi non ha mostrato alcun effetto clinicamente significativo degli induttori (fenitoina, carbamazepina e fenobarbitale) sulla *clearance* della retigabina.

Tuttavia, dati allo stato stazionario (*steady state*) in un numero limitato di pazienti in studi più piccoli di fase II hanno indicato che:

- la fenitoina può ridurre l'esposizione sistemica a retigabina del 35 %
- la carbamazepina può ridurre l'esposizione sistemica a retigabina del 33 %

Interazione con digossina

I dati di uno studio *in vitro* hanno mostrato che il metabolita N-acetil di retigabina (NAMR) ha inibito il trasporto di digossina mediato dalla P-glicoproteina in modo dipendente dalla concentrazione. In base ad uno studio condotto su volontari sani, dosi terapeutiche di retigabina (600-1200 mg al giorno) hanno determinato un minore incremento (8-18%) dell'AUC della digossina, a seguito di una singola dose orale di digossina. L'aumento non sembra essere dipendente dalla dose di retigabina e non è considerato clinicamente rilevante. Non vi è stato alcun cambiamento significativo della C_{max} di digossina. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di digossina.

Interazione con anestetici

Trobalt può aumentare la durata dell'anestesia indotta da alcuni anestetici (ad esempio tiopentale sodico; vedere paragrafo 5.1).

Interazione con alcol

La co-somministrazione di etanolo (1,0 g/kg) con la retigabina (200 mg) ha avuto come risultato un aumento della visione offuscata nei volontari sani. Si raccomanda che i pazienti siano avvertiti riguardo i possibili effetti sulla visione se assumono Trobalt con alcol.

Contraccettivi orali

Con dosi di retigabina fino a 750 mg al giorno, non vi è stato alcun effetto clinicamente significativo di retigabina sulla farmacocinetica dei componenti della pillola contraccettiva orale, estrogeno (etinil estradiolo) o progestinico (noretindrone). Inoltre, non vi è stato alcun effetto clinicamente significativo della pillola contraccettiva orale combinata a basso dosaggio sulla farmacocinetica di retigabina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischi correlati a medicinali antiepilettici in generale

Deve essere richiesto il parere di uno specialista nel caso di donne che siano potenzialmente fertili. La necessità di un trattamento con medicinali antiepilettici deve essere riconsiderata nel caso una donna stia pianificando una gravidanza. L'improvvisa interruzione della terapia con medicinali antiepilettici nelle donne in trattamento per epilessia deve essere evitata, in quanto può portare alla comparsa improvvisa di crisi convulsive che potrebbero avere gravi conseguenze per la madre e per il nascituro.

Il rischio di malformazioni congenite è aumentato da 2 a 3 volte nei nati da madri trattate con medicinali antiepilettici in confronto con l'incidenza attesa nella popolazione in generale, che è di circa il 3%. I difetti riportati più frequentemente sono labioschisi, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale. La terapia con più medicinali antiepilettici è associata ad un rischio più elevato di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, e pertanto una monoterapia deve essere utilizzata ogniqualvolta possibile.

Rischi correlati a Trobalt

Non vi sono dati adeguati sull'uso di retigabina nelle donne in gravidanza. Studi nell'animale sono insufficienti relativamente alla tossicità riproduttiva, in quanto i livelli plasmatici raggiunti in questi

studi sono stati inferiori a quelli raggiunti nell'uomo alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 5.3). In uno studio sullo sviluppo in ratti le cui madri erano state trattate con la retigabina durante la gravidanza, vi è stato un ritardo nello sviluppo della risposta all'allarme uditivo nella prole (vedere paragrafo 5.3). Il significato clinico di questo dato non è noto.

Trobalt non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano metodi contraccettivi.

Allattamento

Non è noto se la retigabina sia escreta nel latte materno. Studi nell'animale hanno mostrato escrezione di retigabina e/o dei suoi metaboliti nel latte materno. La decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Trobalt deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con Trobalt per la madre.

Fertilità

Negli studi nell'animale non vi sono stati effetti sulla fertilità correlati al trattamento con retigabina. Tuttavia, i livelli plasmatici raggiunti in questi studi sono stati inferiori a quelli raggiunti nell'uomo alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 5.3).

Negli esseri umani, l'effetto di retigabina sulla fertilità non è stato definito.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In studi clinici controllati, soprattutto durante la titolazione (vedere paragrafo 4.8), sono state riportate reazioni avverse quali capogiri, sonnolenza, diplopia e visione offuscata. Si raccomanda di avvertire i pazienti riguardo al rischio di tali reazioni avverse, all'inizio del trattamento e a seguito di ogni passaggio di titolazione, e di avvertirli di non guidare veicoli o usare macchinari fino a quando si sia definito come Trobalt influisca su di loro.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nei dati di sicurezza aggregati di tre studi multicentrici, randomizzati, doppio-cieco, controllati con placebo, le reazioni avverse sono state generalmente di intensità da lieve a moderata, e sono state riportate più comunemente durante le prime 8 settimane di trattamento. Vi è stata un'evidente correlazione con la dose per capogiri, sonnolenza, stato confusionale, afasia, anomalie del coordinamento, tremore, disturbi dell'equilibrio, compromissione della memoria, disturbi dell'andatura, visione offuscata e stipsi.

Le reazioni avverse segnalate che più di frequente hanno portato all'interruzione del trattamento sono state capogiro, sonnolenza, affaticamento e stato confusionale.

Tabella delle reazioni avverse

Per la classificazione degli effetti indesiderati è stata adottata la seguente convenzione:

Molto comune:	≥1/10
Comune:	da ≥1/100 a <1/10
Non comune:	da ≥1/1.000 a <1/100
Raro:	da ≥1/10.000 a <1/1.000
Molto raro:	<1/10.000.

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento del peso Aumento dell'appetito	
Disturbi psichiatrici		Stato confusionale Disturbi psicotici Allucinazioni Disorientamento Ansia	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Sonnolenza	Amnesia Afasia Anomalie del coordinamento Vertigini Parestesia Tremore Disturbi dell'equilibrio Compromissione della memoria Disfasia Disartria Disturbi dell'attenzione Disturbi dell'andatura Mioclono	Ipcinesia
Patologie dell'occhio	Alterazioni della pigmentazione (alterazione della colorazione) dei tessuti oculari, compresa la retina, sono state osservate dopo diversi anni di trattamento. Alcune di queste segnalazioni sono state associate ad alterazioni visive	Diplopia Visione offuscata Maculopatia vitelliforme acquisita	
Patologie gastrointestinali		Nausea Stipsi Dispepsia Secchezza della bocca	Disfagia
Patologie epatobiliari		Aumento dei valori dei test di funzionalità epatica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Colorazione blu-grigia di unghie, labbra, cute è stata osservata, generalmente alle dosi più alte e dopo diversi anni di trattamento		Rash cutaneo Iperidrosi

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie renali e urinarie		Disuria Esitazione urinaria Ematuria Cromaturia	Ritenzione urinaria Nefrolitiasi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Astenia Malessere Edema periferico	

Descrizione di effetti indesiderati selezionati

Effetti indesiderati correlati ad alterazioni dello svuotamento vescicale, inclusa la ritenzione urinaria, sono stati riportati nel 5% dei pazienti trattati con la retigabina in un insieme di dati aggregati di sicurezza (vedere paragrafo 4.4). La maggior parte degli eventi si presentava nelle prime 8 settimane di trattamento, e non era evidente una correlazione con la dose.

Nei pazienti trattati con la retigabina, nell'insieme di dati aggregati, stato confusionale è stato riportato nel 9% dei pazienti, allucinazioni nel 2% dei pazienti e disturbi psicotici nell'1% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4). La maggior parte degli eventi si presentava nelle prime 8 settimane di trattamento, ed era evidente una correlazione con la dose solo per lo stato confusionale.

I dati degli eventi avversi nei soggetti in sperimentazione clinica hanno mostrato un tasso di scolorimento di unghie, labbra, pelle e/o mucose per paziente anno di esposizione di 3.6%. Le incidenze cumulative di un evento a 1 anno, 2 anni, 3 anni, 4 anni e 5 anni di esposizione è di circa 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% and 16,7% rispettivamente.

Circa il 30-40% dei soggetti in sperimentazione clinica che sono stati trattati con retigabina e sottoposti a esame cutaneo e/o oftalmologico, ha manifestato scolorimento delle unghie, labbra, pelle e/o mucose o pigmentazione oculare non-retinica e circa il 15-30% dei soggetti in sperimentazione clinica che sono stati trattati con retigabina e sottoposti ad esame oftalmologico ha manifestato pigmentazione della retina. Inoltre sono stati identificati casi di maculopatia acquisita di tipo vitelliforme, sia in studi clinici che da segnalazioni spontanee.

Dati su pazienti anziani indicano una maggiore probabilità, in questa popolazione di pazienti, di manifestare alcuni eventi a livello del sistema nervoso centrale, inclusi sonnolenza, amnesia, anomalie del coordinamento, vertigini, tremori, disturbi dell'equilibrio, compromissione della memoria e disturbi dell'andatura.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

L'esperienza di sovradosaggio con la retigabina è limitata.

Casi di sovradosaggio con la retigabina oltre i 2.500 mg al giorno sono stati segnalati durante gli studi clinici. Oltre agli effetti indesiderati osservati alle dosi terapeutiche, i sintomi da sovradosaggio con la

retigabina hanno incluso agitazione, comportamento aggressivo e irritabilità. Non sono state segnalate sequele.

In uno studio in volontari si è manifestata aritmia cardiaca (arresto cardiaco/asistolia o tachicardia ventricolare), in due soggetti, entro 3 ore dalla somministrazione di una singola dose da 900 mg di retigabina. Le aritmie si sono risolte spontaneamente ed entrambi i volontari si sono ristabiliti senza sequele.

Gestione

In caso di sovradosaggio, si raccomanda che al paziente sia somministrata una appropriata terapia di supporto come clinicamente indicato, incluso il monitoraggio elettrocardiografico (ECG). Ulteriori trattamenti devono essere raccomandati dal centro nazionale antiveleni, ove disponibile.

E' stato osservato che l'emodialisi riduce le concentrazioni plasmatiche di retigabina e NAMR di circa il 50%.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX21.

Meccanismo d'azione

I canali del potassio sono un tipo di canali ionici voltaggio-dipendenti che si trovano nelle cellule neuronali e che sono importanti nel determinare l'attività neuronale. Studi *in vitro* indicano che la retigabina agisce principalmente attraverso l'apertura dei canali neuronali del potassio (KCNQ2 [Kv7.2] e KCNQ3 [Kv7.3]). Questo stabilizza il potenziale di membrana a riposo e controlla l'eccitabilità elettrica sub-soglia nei neuroni, prevenendo così l'inizio delle scariche di potenziali di azione epilettiformi. Le mutazioni nei canali KCNQ sottendono a numerosi disturbi ereditari nell'uomo, inclusa l'epilessia (KCNQ2 e 3). Il meccanismo d'azione di retigabina sui canali del potassio è stato ben documentato, tuttavia altri meccanismi attraverso i quali la retigabina può esercitare un effetto antiepilettico devono ancora essere completamente chiariti.

In una serie di modelli di crisi convulsive, la retigabina aumenta la soglia per l'induzione prodotta da elettroshock massimale, pentilenetetrazolo, picrotossina e N-metil-D-aspartato (NMDA). La retigabina mostra anche proprietà inibitorie in modelli di genesi di crisi convulsive da stimolazione ricorrente (*kindling*), ad esempio, nello stato convulsivo da stimolazione ricorrente (*fully kindled*) e in alcuni casi nel corso delle stimolazioni ricorrenti. Inoltre, la retigabina è stata efficace nel prevenire le crisi convulsive nello stato epilettico nei roditori con lesioni epilettogene indotte da cobalto, e nell'inibire le crisi convulsive toniche in estensione nel topo geneticamente suscettibile. Tuttavia la rilevanza di questi modelli per l'epilessia nell'uomo non è nota.

Effetti farmacodinamici

Nel ratto, la retigabina aumenta il tempo di sonno indotto da tiopentale sodico da circa 4 minuti a 53 minuti, e il tempo di sonno indotto da propofol da 8 minuti a 12 minuti circa. Non vi è stato effetto sul tempo di sonno indotto da alotano o methohexital sodico. Retigabina può aumentare la durata dell'anestesia indotta da alcuni anestetici (ad esempio tiopentale sodico).

Efficacia clinica della terapia aggiuntiva di retigabina nelle crisi parziali

Sono stati condotti tre studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, con un totale di 1239 pazienti adulti, per stabilire l'efficacia di retigabina come terapia aggiuntiva di crisi parziali, con o senza generalizzazione secondaria. Tutti i pazienti arruolati dovevano aver avuto crisi

epiletiche che non erano state adeguatamente controllate da 1 a 3 medicinali antiepilettici concomitanti, e più del 75 % di tutti i pazienti avevano assunto ≥ 2 medicinali antiepilettici in concomitanza. In tutti gli studi, i pazienti avevano una durata mediana dell'epilessia di 22 anni e una frequenza mediana di crisi al basale da 8 a 12 in 28 giorni. I pazienti sono stati randomizzati a placebo o a retigabina 600, 900 o 1.200 mg/die (vedere Tabella 1). Durante un periodo basale di 8 settimane, i pazienti dovevano presentare ≥ 4 crisi parziali in 28 giorni. I pazienti non potevano essere liberi da crisi per ≥ 21 giorni. La durata della fase di mantenimento è stata di 8 o 12 settimane.

Gli endpoint primari di efficacia sono stati:

- variazione percentuale della frequenza del totale delle crisi parziali riferite a 28 giorni, dal basale alla fase in doppio cieco (fasi di titolazione e mantenimento combinate) in tutti i tre studi
- percentuale di risposta (definita come percentuale di pazienti con $\geq 50\%$ di riduzione della frequenza totale delle crisi parziali riferite a 28 giorni) dal basale alla fase di mantenimento (solo Studi 301 e 302).

La retigabina è risultata efficace nel trattamento aggiuntivo degli adulti con crisi parziali in tre studi clinici (Tabella 1). La retigabina è stata superiore in modo statisticamente significativo a placebo a 600 mg/die (uno studio), 900 mg/die (due studi) e 1.200 mg/die (due studi).

Gli studi non sono stati disegnati per valutare associazioni specifiche di medicinali antiepilettici. Di conseguenza, l'efficacia e la sicurezza di retigabina, quando assunta in concomitanza con medicinali antiepilettici che sono stati usati meno comunemente come trattamento di base negli studi clinici, incluso levetiracetam, non sono state dimostrate in modo definitivo.

Tabella 1. Riassunto delle modifiche percentuali nella frequenza totale delle crisi parziali nei 28 giorni e delle percentuali di risposta

Studio (n=popolazione nella fase in doppio-cieco; n=popolazione nella fase di mantenimento)	Placebo	Retigabina		
		600 mg/die	900 mg/die	1.200 mg/die
Studio 205 (n=396; n=303)				
Totale della modifica % della frequenza delle crisi parziali (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Percentuale <i>responder</i> (endpoint secondario)	26%	28%	41%	41%*
Studio 301 (n=305; n=256)				
Totale della modifica % della frequenza delle crisi parziali (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Percentuale <i>responder</i>	23%	~	~	56%*
Studio 302 (n=538; n=471)				
Totale della modifica % della frequenza delle crisi parziali (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Percentuale <i>responder</i>	19%	39%*	47%*	~

* Statisticamente significativo, $p \leq 0,05$

~ Dose non studiata

Nelle estensioni in aperto dei tre studi controllati con placebo, la persistenza dell'efficacia è stata mantenuta durante un periodo di valutazione di almeno 12 mesi (365 pazienti).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esentato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Trobalt nei pazienti pediatrici di età da 0 a meno di 2 anni con sindrome di Lennox Gastaut (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha posticipato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Trobalt nei pazienti pediatrici di età da 2 a meno di 18 anni con sindrome di Lennox Gastaut, e nei pazienti di età da 2 a meno di 18 anni con crisi parziali (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo dosi orali sia singole che multiple, la retigabina è rapidamente assorbita con valori di t_{max} mediana compresi generalmente tra 0,5 e 2 ore. La biodisponibilità orale assoluta di retigabina in relazione ad una dose endovenosa è di circa 60 %.

La somministrazione di retigabina con un pasto ad alto contenuto di grassi non ha comportato modifiche nella estensione complessiva dell'assorbimento di retigabina, ma il cibo ha ridotto la variabilità tra i soggetti della C_{max} (23 %) in confronto con la somministrazione a digiuno (41 %), e ha portato ad un aumento della C_{max} (38 %). L'effetto del cibo sulla C_{max} nelle usuali condizioni cliniche non si attende sia clinicamente rilevante. Pertanto Trobalt può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

La retigabina è legata per circa l'80 % alle proteine plasmatiche nell'ambito di un range di concentrazioni tra 0,1 a 2 µg/ml. Il volume di distribuzione allo stato stazionario di retigabina è compreso tra 2 e 3 l/kg a seguito di somministrazione endovenosa.

Biotrasformazione

Nell'uomo la retigabina è metabolizzata in modo estensivo. Una frazione notevole della dose di retigabina è convertita a N-glucuronidi inattivi. La retigabina è metabolizzata anche a metabolita N-acetil (NAMR) che è successivamente anche glucuronidato. NAMR ha una attività antiepilettica, ma è meno potente di retigabina nei modelli animali per le crisi convulsive.

Non vi è evidenza di metabolizzazione ossidativa epatica di retigabina o di NAMR da parte degli enzimi del citocromo P450. Pertanto è improbabile che la somministrazione in concomitanza con inibitori o induttori degli enzimi del citocromo P450 influisca sulla farmacocinetica di retigabina o di NAMR.

Studi *in vitro* che utilizzavano microsomi epatici umani hanno mostrato scarso o nullo potenziale di retigabina di inibire i principali isoenzimi del citocromo P450 (inclusi CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4/5). Inoltre, la retigabina e NAMR non hanno indotto CYP1A2 o CYP3A4/5 negli epatociti primari umani. Pertanto è improbabile che la retigabina influisca sulla farmacocinetica dei substrati dei principali isoenzimi del citocromo P450 attraverso meccanismi di inibizione o di induzione.

Eliminazione

L'eliminazione di retigabina avviene attraverso una combinazione di metabolismo epatico ed escrezione renale. Un totale di circa l'84 % della dose è recuperato nelle urine, incluso il metabolita N-acetil (18 %), gli N-glucuronidi della sostanza attiva immodificata e del metabolita N-acetil (24 %), o della sostanza attiva immodificata (36 %). Solo il 14 % di retigabina è escreto nelle feci. La

retigabina ha una emivita plasmatica di circa 6 - 10 ore. La *clearance* totale di retigabina dal plasma a seguito di somministrazione endovenosa è tipicamente di 0,4 – 0,6 l/h/kg.

Linearità

La farmacocinetica di retigabina è essenzialmente lineare nell'ambito di un range di singole dosi da 25 a 600 mg in volontari sani e fino a 1.200 mg al giorno in pazienti con epilessia, senza accumulo inaspettato a seguito di somministrazioni ripetute.

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione renale

In uno studio con dose singola, l'AUC di retigabina è aumentata di circa il 30 % in volontari con compromissione renale lieve (*clearance* della creatinina da 50 a 80 ml/min) e di circa il 100 % in volontari con compromissione renale da moderata a grave (*clearance* della creatinina <50 ml/min), rispetto ai volontari sani. Si raccomanda l'aggiustamento della dose di Trobalt nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave, ma non si raccomanda un aggiustamento della dose di Trobalt nei pazienti con compromissione renale lieve (vedere paragrafo 4.2).

In uno studio con dose singola in volontari sani e in soggetti con malattia renale allo stadio finale, l'AUC di retigabina nei soggetti con malattia renale allo stadio finale rispetto ai volontari sani è aumentata di circa il 100 %.

In un secondo studio con singola dose in soggetti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a emodialisi cronica (n=8), l'inizio della dialisi circa 4 ore dopo una singola dose di retigabina (100 mg) ha determinato una riduzione mediana delle concentrazioni plasmatiche di retigabina del 52% dall'inizio alla fine della dialisi. Il range della percentuale di riduzione della concentrazione plasmatica durante la dialisi è stato dal 34% al 60%, eccetto per un soggetto che ha avuto una riduzione del 17%.

Compromissione epatica

In uno studio con dose singola non vi sono stati effetti clinicamente significativi sulla AUC di retigabina in volontari con compromissione epatica lieve (punteggio Child-Pugh da 5 a 6). L'AUC di retigabina è aumentata del 50% circa in volontari con compromissione epatica moderata (punteggio Child-Pugh da 7 a 9) e del 100% circa in volontari con compromissione epatica grave (punteggio Child-Pugh >9), rispetto ai volontari sani. Si raccomanda l'aggiustamento della dose di Trobalt nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

Peso corporeo

In un'analisi sulla popolazione di farmacocinetica, la *clearance* di retigabina aumentava con l'aumento della superficie corporea. Tuttavia non si considera che questo aumento abbia un significato clinico, e poiché la retigabina è titolata in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità, non sono richiesti aggiustamenti della dose sulla base del peso corporeo.

Anziani (di età pari o superiore ai 65 anni)

In uno studio con dose singola, la retigabina è stata eliminata più lentamente nei volontari sani anziani (da 66 a 82 anni di età) rispetto ai volontari sani giovani, determinando una AUC più alta (da 40 a 50 % circa) ed una emivita terminale più lunga (30 %) (vedere paragrafo 4.2).

Genere

I risultati di uno studio con dose singola hanno mostrato che in volontari sani giovani adulti, la C_{max} di retigabina è stata più alta del 65 % circa nelle femmine rispetto ai maschi, e nei volontari anziani (da 66 a 82 anni di età), la C_{max} di retigabina è stata più alta del 75 % circa nelle femmine in confronto ai maschi. Quando la C_{max} è stata normalizzata per il peso, i valori sono stati più alti del 30 % circa nelle donne giovani rispetto ai maschi e più alti del 40 % nelle donne anziane in confronto agli uomini. Tuttavia non vi sono chiare differenze legate al genere nella *clearance* normalizzata per il peso, e

poiché la retigabina è titolata in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità, non sono richiesti aggiustamenti della dose sulla base del genere.

Razza

Un'analisi *post-hoc* relativa a vari studi in volontari sani ha dimostrato una riduzione del 20 % della *clearance* di retigabina nei volontari sani di colore in confronto ai volontari sani caucasici. Tuttavia, questo effetto non è stato considerato clinicamente significativo, pertanto non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di Trobalt.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di retigabina nei bambini al di sotto dei 12 anni di età non è stata studiata.

In uno studio di farmacocinetica a dose multipla, in aperto, di sicurezza e di tollerabilità in cinque soggetti dai 12 anni a meno di 18 anni di età con crisi ad esordio parziale, la farmacocinetica di retigabina negli adolescenti è stata coerente con la farmacocinetica di retigabina negli adulti. Tuttavia, l'efficacia e la sicurezza di retigabina negli adolescenti non sono state determinate.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, le dosi massime sono state limitate dagli eccessivi effetti farmacologici di retigabina (che includevano atassia, ipocinesia e tremore). In questi studi, a livelli privi di effetti osservati, l'esposizione nell'animale è stata generalmente inferiore a quella raggiunta nell'uomo alle dosi clinicamente raccomandate.

Negli studi nel cane è stata osservata distensione della colecisti, ma non vi è stata evidenza di colestasi o di altri segni di disfunzione della colecisti, e il volume di eiezione della bile era immutato. La distensione della colecisti nel cane ha determinato una compressione focale del fegato. Nessun segno di disfunzione della colecisti è stato osservato clinicamente.

I dati preclinici non rivelano un particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi di genotossicità o di potenziale cancerogeno.

Tossicologia riproduttiva

La retigabina non ha avuto effetti sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive in generale.

Nel ratto, la retigabina e/o i suoi metaboliti hanno attraversato la placenta determinando concentrazioni nei tessuti che sono state simili nelle madri e nei feti.

Non vi è stata evidenza di teratogenesi a seguito della somministrazione di retigabina ad animali in gravidanza durante il periodo dell'organogenesi. In uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale nel ratto, la retigabina è stata associata ad un aumento della mortalità perinatale a seguito della somministrazione durante la gravidanza. Inoltre, vi è stato un ritardo nello sviluppo della risposta all'allarme uditivo. Questi risultati si sono manifestati a livelli di esposizione inferiori a quelli ottenuti con dosi clinicamente raccomandate ed erano accompagnati da tossicità materna (che includeva atassia, ipocinesia, tremore e riduzione dell'aumento del peso corporeo). La tossicità materna ha interferito con le dosi più elevate nelle madri, e da ciò sono stati dedotti i margini di sicurezza riguardanti la terapia nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica
Ipromellosa
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina.

Rivestimento della compressa

Compresse da 50 mg:

Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Talco (E553b)
Indigotina carminio lacca di alluminio (E132)
Carminio (E120)
Lecitina (di SOIA)
Gomma xantana

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse da 50 mg:
Blister opaco PVC-PVDC-alluminio. Confezioni contenenti 21 o 84 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 marzo 2011

Data del rinnovo più recente: 14 gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trobalt 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di retigabina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film di 7,1 mm, rotonde, di colore verde, con impresso "RTG 100" su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trobalt è indicato come trattamento aggiuntivo delle crisi parziali farmaco-resistenti con o senza generalizzazione secondaria nei pazienti di età pari o superiore ai 18 anni affetti da epilessia, quando altre associazioni appropriate di altri medicinali si siano dimostrate inadeguate o non siano state tollerate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trobalt deve essere titolato, in base alla risposta del singolo paziente, al fine di ottimizzare il bilancio tra efficacia e tollerabilità.

La dose iniziale totale massima giornaliera è di 300 mg (100 mg tre volte al giorno). In seguito, la dose giornaliera totale viene aumentata di un massimo di 150 mg ogni settimana, in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità. Una dose di mantenimento efficace è attesa tra 600 mg al giorno e 1.200 mg al giorno.

La dose di mantenimento totale massima è di 1.200 mg al giorno. La sicurezza e l'efficacia di dosi superiori a 1.200 mg al giorno non sono state stabilite.

Se i pazienti dimenticano una o più dosi, si raccomanda che assumano una singola dose non appena lo ricordino.

Dopo aver assunto una dose dimenticata, devono passare almeno 3 ore prima della dose successiva e poi deve essere ripristinato lo schema posologico normale.

Quando si interrompe Trobalt, la dose deve essere ridotta gradualmente nel corso di un periodo di almeno 3 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Anziani (di età pari o superiore ai 65 anni)

Vi sono solo dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia di retigabina nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni. Nei pazienti anziani si raccomanda una riduzione della dose, sia iniziale che di

mantenimento, di Trobalt. La dose giornaliera iniziale totale è di 150 mg al giorno e durante il periodo di titolazione la dose giornaliera totale deve essere aumentata di un massimo di 150 mg a settimana, in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità. Non sono raccomandate dosi superiori a 900 mg al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

La retigabina ed i suoi metaboliti sono eliminati principalmente per via renale.

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (*clearance* della creatinina da 50 a 80 ml/min; vedere paragrafo 5.2).

Si raccomanda una riduzione del 50% della dose iniziale e di mantenimento di Trobalt nei pazienti con compromissione renale moderata o grave (*clearance* della creatinina <50 ml/min; vedere paragrafo 5.2). La dose giornaliera iniziale totale è di 150 mg, e si raccomanda che, durante il periodo di titolazione, la dose giornaliera totale sia aumentata di 50 mg ogni settimana, fino ad una dose totale massima di 600 mg al giorno.

I pazienti con malattia renale allo stadio finale, sottoposti ad emodialisi, devono assumere le tre dosi giornaliere come di consueto il giorno della dialisi. Inoltre, una singola dose supplementare è raccomandata immediatamente dopo l'emodialisi. Se si verifica la comparsa improvvisa di crisi epilettiche verso la fine della dialisi, si può prendere in considerazione un'ulteriore dose supplementare all'inizio delle successive sedute di dialisi.

Compromissione epatica

Non è richiesta alcuna riduzione della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (punteggio Child-Pugh da 5 a 6; vedere paragrafo 5.2).

Si raccomanda una riduzione del 50% della dose iniziale e di mantenimento di Trobalt nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave (punteggio Child-Pugh ≥ 7 ; vedere paragrafo 5.2). La dose giornaliera iniziale totale è di 150 mg, e si raccomanda che, durante il periodo di titolazione, la dose giornaliera totale sia aumentata di 50 mg ogni settimana, fino ad una dose totale massima di 600 mg al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di retigabina nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 5.2). I dati farmacocinetici al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta nessuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Trobalt è per uso orale. Le compresse devono essere assunte ogni giorno per via orale suddivise in tre dosi. Le compresse devono essere deglutite intere e non masticate, schiacciate o divise.

Trobalt può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Disturbi oculari

Negli studi clinici a lungo termine con retigabina sono state segnalate alterazioni della pigmentazione (alterazione della colorazione) dei tessuti oculari, compresa la retina, a volte ma non sempre in associazione con alterazioni della pigmentazione della cute, delle labbra o delle unghie (vedere il paragrafo successivo e il paragrafo 4.8). In alcuni soggetti è stata segnalata reversibilità della pigmentazione retinica dopo l'interruzione di retigabina. La prognosi a lungo termine di tali eventi non è al momento nota, ma alcune segnalazioni sono state associate ad alterazioni della funzione visiva.

Inoltre è stata identificata una forma distinta di anomalia maculare con le caratteristiche della maculopatia vitelliforme (vedere paragrafo 4.8), diagnosticata nella maggior parte dei casi con tomografia ottica computerizzata (OCT). Il tasso di progressione della maculopatia vitelliforme e il suo impatto sulla funzione retinica, maculare e visiva non è chiaro. Sono state segnalate anomalie della visione (restringimento del campo visivo, perdita della sensibilità centrale e riduzione dell'acuità visiva).

Tutti i pazienti devono sottoporsi ad esami oftalmologici completi al basale e almeno ogni 6 mesi, che devono includere acuità visiva, esame con lampada a fessura, fotografia del fondo oculare con pupilla dilatata e OCT maculare. Se vengono rilevate pigmentazione retinica, maculopatia vitelliforme o alterazioni visive, il trattamento con Trobalt deve essere continuato solo dopo un'attenta rivalutazione del bilancio beneficio - rischio. Se viene proseguito il trattamento, il paziente deve essere monitorato più strettamente.

Disturbi della cute

Negli studi clinici a lungo termine con retigabina sono state segnalate alterazioni della pigmentazione (alterazione della colorazione) della cute, delle labbra o delle unghie, a volte ma non sempre in associazione con alterazioni della pigmentazione dei tessuti oculari (vedere il paragrafo precedente e il paragrafo 4.8). Nei pazienti che presentano queste alterazioni, il trattamento con Trobalt deve essere continuato solo dopo una attenta rivalutazione del bilancio beneficio - rischio.

Ritenzione urinaria

Negli studi clinici controllati con la retigabina, sono state riportate ritenzione urinaria, disuria ed esitazione urinaria, generalmente entro le prime 8 settimane di trattamento (vedere paragrafo 4.8). Trobalt deve essere utilizzato con cautela nei pazienti a rischio di ritenzione urinaria, e si raccomanda che i pazienti siano avvertiti del rischio di questi possibili effetti.

Intervallo QT

Uno studio in volontari sani sulla conduzione cardiaca ha dimostrato che la retigabina titolata a 1.200 mg al giorno ha prodotto un effetto di prolungamento del QT. Un aumento medio dell'intervallo QT corretto individualmente (QTcI) fino a 6,7 ms (limite superiore del 95% IC *one-sided* 12,6 ms) è stato osservato entro 3 ore dalla dose. Deve essere prestata cautela quando Trobalt è prescritto insieme a medicinali noti per aumentare l'intervallo QT e nei pazienti con intervallo QT lungo noto, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia ventricolare, ipopotassiemia o ipomagnesemia e nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni che iniziano il trattamento.

In questi pazienti si raccomanda di eseguire un elettrocardiogramma (ECG) prima di iniziare il trattamento con Trobalt e in quei pazienti con un intervallo QT corretto > 440ms al basale, si deve eseguire un ECG al raggiungimento della dose di mantenimento.

Disturbi psichiatrici

Negli studi clinici controllati con la retigabina sono stati riportati stato confusionale, disturbi psicotici e allucinazioni (vedere paragrafo 4.8). Questi effetti generalmente si presentavano entro le prime 8 settimane di trattamento e frequentemente hanno portato all'interruzione del trattamento nei pazienti interessati. Si raccomanda che i pazienti siano avvertiti riguardo al rischio di questi possibili effetti.

Rischio di suicidio

In pazienti trattati con farmaci antiepilettici per varie indicazioni sono stati segnalati ideazione e comportamento suicidari. Una meta-analisi di studi randomizzati, controllati con placebo, con medicinali antiepilettici ha anche mostrato un piccolo aumento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di questo rischio non è noto ed i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumento del rischio per retigabina.

Pertanto i pazienti devono essere monitorati per segni di ideazione e comportamenti suicidari e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e chi si prende cura dei pazienti) devono essere avvertiti di chiedere consiglio al medico se emergono segni di ideazione e comportamento suicidari.

Anziani (di età pari o superiore a 65 anni)

I pazienti anziani possono presentare un rischio maggiore di eventi del sistema nervoso centrale, ritenzione urinaria e fibrillazione atriale. Trobalt deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione e si raccomanda una dose iniziale e di mantenimento ridotta (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Crisi convulsive da interruzione

Trobalt deve essere interrotto gradualmente per minimizzare potenziali crisi epilettiche da *rebound*. Si raccomanda che la dose di Trobalt sia ridotta nel corso di un periodo di almeno 3 settimane, a meno che problemi di sicurezza richiedano un'interruzione improvvisa (vedere paragrafo 4.2).

Esami di laboratorio

La retigabina ha dimostrato di interferire con gli esami di laboratorio della bilirubina sia sierica che urinaria, ciò può dar luogo a risultati falsamente elevati.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Sono stati condotti studi di interazione solo negli adulti.

Altri medicinali antiepilettici

Dati *in vitro* indicano un basso potenziale per interazioni con altri medicinali antiepilettici (vedere paragrafo 5.2). Il potenziale di interazione farmacologica è stato quindi valutato sulla base di una analisi aggregata degli studi clinici e anche se non sia considerata robusta quanto studi specifici di interazione clinica, i risultati supportano i dati *in vitro*.

Sulla base di questi dati aggregati, la retigabina non ha causato effetti clinicamente significativi sulle concentrazioni plasmatiche minime dei seguenti medicinali antiepilettici:

- carbamazepina, clobazam, clonazepam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbitale, fenitoina, pregabalin, topiramato, valproato, zonisamide.

Inoltre, sulla base di dati aggregati, non vi sono stati effetti clinicamente significativi dei seguenti medicinali antiepilettici sulla farmacocinetica di retigabina:

- lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, valproato.

Inoltre, questa analisi non ha mostrato alcun effetto clinicamente significativo degli induttori (fenitoina, carbamazepina e fenobarbitale) sulla *clearance* della retigabina.

Tuttavia, dati allo stato stazionario (*steady state*) in un numero limitato di pazienti in studi più piccoli di fase II hanno indicato che:

- la fenitoina può ridurre l'esposizione sistemica a retigabina del 35 %
- la carbamazepina può ridurre l'esposizione sistemica a retigabina del 33 %

Interazione con digossina

I dati di uno studio *in vitro* hanno mostrato che il metabolita N-acetil di retigabina (NAMR) ha inibito il trasporto di digossina mediato dalla P-glicoproteina in modo dipendente dalla concentrazione. In base ad uno studio condotto su volontari sani, dosi terapeutiche di retigabina (600-1200 mg al giorno) hanno determinato un minore incremento (8-18%) dell'AUC della digossina, a seguito di una singola dose orale di digossina. L'aumento non sembra essere dipendente dalla dose di retigabina e non è considerato clinicamente rilevante. Non vi è stato alcun cambiamento significativo della C_{max} di digossina. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di digossina.

Interazione con anestetici

Trobalt può aumentare la durata dell'anestesia indotta da alcuni anestetici (ad esempio tiopentale sodico; vedere paragrafo 5.1).

Interazione con alcol

La co-somministrazione di etanolo (1,0 g/kg) con la retigabina (200 mg) ha avuto come risultato un aumento della visione offuscata nei volontari sani. Si raccomanda che i pazienti siano avvertiti riguardo i possibili effetti sulla visione se assumono Trobalt con alcol.

Contraccettivi orali

Con dosi di retigabina fino a 750 mg al giorno, non vi è stato alcun effetto clinicamente significativo di retigabina sulla farmacocinetica dei componenti della pillola contraccettiva orale, estrogeno (etinil estradiolo) o progestinico (noretindrone). Inoltre, non vi è stato alcun effetto clinicamente significativo della pillola contraccettiva orale combinata a basso dosaggio sulla farmacocinetica di retigabina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischi correlati a medicinali antiepilettici in generale

Deve essere richiesto il parere di uno specialista nel caso di donne che siano potenzialmente fertili. La necessità di un trattamento con medicinali antiepilettici deve essere riconsiderata nel caso una donna stia pianificando una gravidanza. L'improvvisa interruzione della terapia con medicinali antiepilettici nelle donne in trattamento per epilessia deve essere evitata, in quanto può portare alla comparsa improvvisa di crisi convulsive che potrebbero avere gravi conseguenze per la madre e per il nascituro.

Il rischio di malformazioni congenite è aumentato da 2 a 3 volte nei nati da madri trattate con medicinali antiepilettici in confronto con l'incidenza attesa nella popolazione in generale, che è di circa il 3%. I difetti riportati più frequentemente sono labioschisi, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale. La terapia con più medicinali antiepilettici è associata ad un rischio più elevato di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, e pertanto una monoterapia deve essere utilizzata ogniqualvolta possibile.

Rischi correlati a Trobalt

Non vi sono dati adeguati sull'uso di retigabina nelle donne in gravidanza. Studi nell'animale sono insufficienti relativamente alla tossicità riproduttiva, in quanto i livelli plasmatici raggiunti in questi

studi sono stati inferiori a quelli raggiunti nell'uomo alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 5.3). In uno studio sullo sviluppo in ratti le cui madri erano state trattate con la retigabina durante la gravidanza, vi è stato un ritardo nello sviluppo della risposta all'allarme uditivo nella prole (vedere paragrafo 5.3). Il significato clinico di questo dato non è noto.

Trobalt non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano metodi contraccettivi.

Allattamento

Non è noto se la retigabina sia escreta nel latte materno. Studi nell'animale hanno mostrato escrezione di retigabina e/o dei suoi metaboliti nel latte materno. La decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Trobalt deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con Trobalt per la madre.

Fertilità

Negli studi nell'animale non vi sono stati effetti sulla fertilità correlati al trattamento con retigabina. Tuttavia, i livelli plasmatici raggiunti in questi studi sono stati inferiori a quelli raggiunti nell'uomo alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 5.3).

Negli esseri umani, l'effetto di retigabina sulla fertilità non è stato definito.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In studi clinici controllati, soprattutto durante la titolazione (vedere paragrafo 4.8), sono state riportate reazioni avverse quali capogiri, sonnolenza, diplopia e visione offuscata. Si raccomanda di avvertire i pazienti riguardo al rischio di tali reazioni avverse, all'inizio del trattamento e a seguito di ogni passaggio di titolazione, e di avvertirli di non guidare veicoli o usare macchinari fino a quando si sia definito come Trobalt influisca su di loro.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nei dati di sicurezza aggregati di tre studi multicentrici, randomizzati, doppio-cieco, controllati con placebo, le reazioni avverse sono state generalmente di intensità da lieve a moderata, e sono state riportate più comunemente durante le prime 8 settimane di trattamento. Vi è stata un'evidente correlazione con la dose per capogiri, sonnolenza, stato confusionale, afasia, anomalie del coordinamento, tremore, disturbi dell'equilibrio, compromissione della memoria, disturbi dell'andatura, visione offuscata e stipsi.

Le reazioni avverse segnalate che più di frequente hanno portato all'interruzione del trattamento sono state capogiro, sonnolenza, affaticamento e stato confusionale.

Tabella delle reazioni avverse

Per la classificazione degli effetti indesiderati è stata adottata la seguente convenzione:

Molto comune:	≥1/10
Comune:	da ≥1/100 a <1/10
Non comune:	da ≥1/1.000 a <1/100
Raro:	da ≥1/10.000 a <1/1.000
Molto raro:	<1/10.000.

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento del peso Aumento dell'appetito	
Disturbi psichiatrici		Stato confusionale Disturbi psicotici Allucinazioni Disorientamento Ansia	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Sonnolenza	Amnesia Afasia Anomalie del coordinamento Vertigini Parestesia Tremore Disturbi dell'equilibrio Compromissione della memoria Disfasia Disartria Disturbi dell'attenzione Disturbi dell'andatura Mioclono	Ipocinesia
Patologie dell'occhio	Alterazioni della pigmentazione (alterazione della colorazione) dei tessuti oculari, compresa la retina, sono state osservate dopo diversi anni di trattamento. Alcune di queste segnalazioni sono state associate ad alterazioni visive	Diplopia Visione offuscata Maculopatia vitelliforme acquisita	
Patologie gastrointestinali		Nausea Stipsi Dispepsia Secchezza della bocca	Disfagia
Patologie epatobiliari		Aumento dei valori dei test di funzionalità epatica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Colorazione blu-grigia di unghie, labbra, cute è stata osservata, generalmente alle dosi più alte e dopo diversi anni di trattamento		Rash cutaneo Iperidrosi

Patologie renali e urinarie		Disuria Esitazione urinaria Ematuria Cromaturia	Ritenzione urinaria Nefrolitiasi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Astenia Malessere Edema periferico	

Descrizione di effetti indesiderati selezionati

Effetti indesiderati correlati ad alterazioni dello svuotamento vescicale, inclusa la ritenzione urinaria, sono stati riportati nel 5% dei pazienti trattati con la retigabina in un insieme di dati aggregati di sicurezza (vedere paragrafo 4.4). La maggior parte degli eventi si presentava nelle prime 8 settimane di trattamento, e non era evidente una correlazione con la dose.

Nei pazienti trattati con la retigabina, nell'insieme di dati aggregati, stato confusionale è stato riportato nel 9% dei pazienti, allucinazioni nel 2% dei pazienti e disturbi psicotici nell'1% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4). La maggior parte degli eventi si presentava nelle prime 8 settimane di trattamento, ed era evidente una correlazione con la dose solo per lo stato confusionale.

I dati degli eventi avversi nei soggetti in sperimentazione clinica hanno mostrato un tasso di scolorimento di unghie, labbra, pelle e/o mucose per paziente anno di esposizione di 3.6%. Le incidenze cumulative di un evento a 1 anno, 2 anni, 3 anni, 4 anni e 5 anni di esposizione è di circa 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% and 16,7% rispettivamente.

Circa il 30-40% dei soggetti in sperimentazione clinica che sono stati trattati con retigabina e sottoposti a esame cutaneo e/o oftalmologico, ha manifestato scolorimento delle unghie, labbra, pelle e/o mucose o pigmentazione oculare non-retinica e circa il 15-30% dei soggetti in sperimentazione clinica che sono stati trattati con retigabina e sottoposti ad esame oftalmologico ha manifestato pigmentazione della retina. Inoltre sono stati identificati casi di maculopatia acquisita di tipo vitelliforme, sia in studi clinici che da segnalazioni spontanee.

Dati su pazienti anziani indicano una maggiore probabilità, in questa popolazione di pazienti, di manifestare alcuni eventi a livello del sistema nervoso centrale, inclusi sonnolenza, amnesia, anomalie del coordinamento, vertigini, tremori, disturbi dell'equilibrio, compromissione della memoria e disturbi dell'andatura.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

L'esperienza di sovradosaggio con la retigabina è limitata.

Casi di sovradosaggio con la retigabina oltre i 2.500 mg al giorno sono stati segnalati durante gli studi clinici. Oltre agli effetti indesiderati osservati alle dosi terapeutiche, i sintomi da sovradosaggio con la retigabina hanno incluso agitazione, comportamento aggressivo e irritabilità. Non sono state segnalate sequele.

In uno studio in volontari si è manifestata aritmia cardiaca (arresto cardiaco/asistolia o tachicardia ventricolare), in due soggetti, entro 3 ore dalla somministrazione di una singola dose da 900 mg di retigabina. Le aritmie si sono risolte spontaneamente ed entrambi i volontari si sono ristabiliti senza sequele.

Gestione

In caso di sovradosaggio, si raccomanda che al paziente sia somministrata una appropriata terapia di supporto come clinicamente indicato, incluso il monitoraggio elettrocardiografico (ECG). Ulteriori trattamenti devono essere raccomandati dal centro nazionale antiveneni, ove disponibile.

E' stato osservato che l'emodialisi riduce le concentrazioni plasmatiche di retigabina e NAMR di circa il 50%.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX21.

Meccanismo d'azione

I canali del potassio sono un tipo di canali ionici voltaggio-dipendenti che si trovano nelle cellule neuronali e che sono importanti nel determinare l'attività neuronale. Studi *in vitro* indicano che la retigabina agisce principalmente attraverso l'apertura dei canali neuronali del potassio (KCNQ2 [Kv7.2] e KCNQ3 [Kv7.3]). Questo stabilizza il potenziale di membrana a riposo e controlla l'eccitabilità elettrica sub-soglia nei neuroni, prevenendo così l'inizio delle scariche di potenziali di azione epilettiformi. Le mutazioni nei canali KCNQ sottendono a numerosi disturbi ereditari nell'uomo, inclusa l'epilessia (KCNQ2 e 3). Il meccanismo d'azione di retigabina sui canali del potassio è stato ben documentato, tuttavia altri meccanismi attraverso i quali la retigabina può esercitare un effetto antiepilettico devono ancora essere completamente chiariti.

In una serie di modelli di crisi convulsive, la retigabina aumenta la soglia per l'induzione prodotta da elettroshock massimale, pentilenetetrazolo, picotossina e N-metil-D-aspartato (NMDA). La retigabina mostra anche proprietà inibitorie in modelli di genesi di crisi convulsive da stimolazione ricorrente (*kindling*), ad esempio, nello stato convulsivo da stimolazione ricorrente (*fully kindled*) e in alcuni casi nel corso delle stimolazioni ricorrenti. Inoltre, la retigabina è stata efficace nel prevenire le crisi convulsive nello stato epilettico nei roditori con lesioni epilettogene indotte da cobalto, e nell'inibire le crisi convulsive toniche in estensione nel topo geneticamente suscettibile. Tuttavia la rilevanza di questi modelli per l'epilessia nell'uomo non è nota.

Effetti farmacodinamici

Nel ratto, la retigabina aumenta il tempo di sonno indotto da tiopentale sodico da circa 4 minuti a 53 minuti, e il tempo di sonno indotto da propofol da 8 minuti a 12 minuti circa. Non vi è stato effetto sul tempo di sonno indotto da alotano o methohexital sodico. Retigabina può aumentare la durata dell'anestesia indotta da alcuni anestetici (ad esempio tiopentale sodico).

Efficacia clinica della terapia aggiuntiva di retigabina nelle crisi parziali

Sono stati condotti tre studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, con un totale di 1239 pazienti adulti, per stabilire l'efficacia di retigabina come terapia aggiuntiva di crisi parziali, con o senza generalizzazione secondaria. Tutti i pazienti arruolati dovevano aver avuto crisi epilettiche che non erano state adeguatamente controllate da 1 a 3 medicinali antiepilettici concomitanti, e più del 75 % di tutti i pazienti avevano assunto ≥ 2 medicinali antiepilettici in concomitanza. In tutti gli studi, i pazienti avevano una durata mediana dell'epilessia di 22 anni e una

frequenza mediana di crisi al basale da 8 a 12 in 28 giorni. I pazienti sono stati randomizzati a placebo o a retigabina 600, 900 o 1.200 mg/die (vedere Tabella 1). Durante un periodo basale di 8 settimane, i pazienti dovevano presentare ≥ 4 crisi parziali in 28 giorni. I pazienti non potevano essere liberi da crisi per ≥ 21 giorni. La durata della fase di mantenimento è stata di 8 o 12 settimane.

Gli endpoint primari di efficacia sono stati:

- variazione percentuale della frequenza del totale delle crisi parziali riferite a 28 giorni, dal basale alla fase in doppio cieco (fasi di titolazione e mantenimento combinate) in tutti i tre studi
- percentuale di risposta (definita come percentuale di pazienti con $\geq 50\%$ di riduzione della frequenza totale delle crisi parziali riferite a 28 giorni) dal basale alla fase di mantenimento (solo Studi 301 e 302).

La retigabina è risultata efficace nel trattamento aggiuntivo degli adulti con crisi parziali in tre studi clinici (Tabella 1). La retigabina è stata superiore in modo statisticamente significativo a placebo a 600 mg/die (uno studio), 900 mg/die (due studi) e 1.200 mg/die (due studi).

Gli studi non sono stati disegnati per valutare associazioni specifiche di medicinali antiepilettici. Di conseguenza, l'efficacia e la sicurezza di retigabina, quando assunta in concomitanza con medicinali antiepilettici che sono stati usati meno comunemente come trattamento di base negli studi clinici, incluso levetiracetam, non sono state dimostrate in modo definitivo.

Tabella 1. Riassunto delle modifiche percentuali nella frequenza totale delle crisi parziali nei 28 giorni e delle percentuali di risposta

Studio (n=popolazione nella fase in doppio-cieco; n=popolazione nella fase di mantenimento)	Placebo	Retigabina		
		600 mg/die	900 mg/die	1.200 mg/die
Studio 205 (n=396; n=303)				
Totale della modifica % della frequenza delle crisi parziali (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Percentuale <i>responder</i> (endpoint secondario)	26%	28%	41%	41%*
Studio 301 (n=305; n=256)				
Totale della modifica % della frequenza delle crisi parziali (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Percentuale <i>responder</i>	23%	~	~	56%*
Studio 302 (n=538; n=471)				
Totale della modifica % della frequenza delle crisi parziali (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Percentuale <i>responder</i>	19%	39%*	47%*	~

* Statisticamente significativo, $p \leq 0,05$

~ Dose non studiata

Nelle estensioni in aperto dei tre studi controllati con placebo, la persistenza dell'efficacia è stata mantenuta durante un periodo di valutazione di almeno 12 mesi (365 pazienti).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esentato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Trobalt nei pazienti pediatrici di età da 0 a meno di 2 anni con sindrome di Lennox Gastaut (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha posticipato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Trobalt nei pazienti pediatrici di età da 2 a meno di 18 anni con sindrome di Lennox Gastaut, e nei pazienti di età da 2 a meno di 18 anni con crisi parziali (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo dosi orali sia singole che multiple, la retigabina è rapidamente assorbita con valori di t_{max} mediana compresi generalmente tra 0,5 e 2 ore. La biodisponibilità orale assoluta di retigabina in relazione ad una dose endovenosa è di circa 60 %.

La somministrazione di retigabina con un pasto ad alto contenuto di grassi non ha comportato modifiche nella estensione complessiva dell'assorbimento di retigabina, ma il cibo ha ridotto la variabilità tra i soggetti della C_{max} (23 %) in confronto con la somministrazione a digiuno (41 %), e ha portato ad un aumento della C_{max} (38 %). L'effetto del cibo sulla C_{max} nelle usuali condizioni cliniche non si attende sia clinicamente rilevante. Pertanto Trobalt può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

La retigabina è legata per circa l'80 % alle proteine plasmatiche nell'ambito di un range di concentrazioni tra 0,1 a 2 µg/ml. Il volume di distribuzione allo stato stazionario di retigabina è compreso tra 2 e 3 l/kg a seguito di somministrazione endovenosa.

Biotrasformazione

Nell'uomo la retigabina è metabolizzata in modo estensivo. Una frazione notevole della dose di retigabina è convertita a N-glucuronidi inattivi. La retigabina è metabolizzata anche a metabolita N-acetil (NAMR) che è successivamente anche glucuronidato. NAMR ha una attività antiepilettica, ma è meno potente di retigabina nei modelli animali per le crisi convulsive.

Non vi è evidenza di metabolizzazione ossidativa epatica di retigabina o di NAMR da parte degli enzimi del citocromo P450. Pertanto è improbabile che la somministrazione in concomitanza con inibitori o induttori degli enzimi del citocromo P450 influisca sulla farmacocinetica di retigabina o di NAMR.

Studi *in vitro* che utilizzavano microsomi epatici umani hanno mostrato scarso o nullo potenziale di retigabina di inibire i principali isoenzimi del citocromo P450 (inclusi CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4/5). Inoltre, la retigabina e NAMR non hanno indotto CYP1A2 o CYP3A4/5 negli epatociti primari umani. Pertanto è improbabile che la retigabina influisca sulla farmacocinetica dei substrati dei principali isoenzimi del citocromo P450 attraverso meccanismi di inibizione o di induzione.

Eliminazione

L'eliminazione di retigabina avviene attraverso una combinazione di metabolismo epatico ed escrezione renale. Un totale di circa l'84 % della dose è recuperato nelle urine, incluso il metabolita N-acetil (18 %), gli N-glucuronidi della sostanza attiva immodificata e del metabolita N-acetil (24 %), o della sostanza attiva immodificata (36 %). Solo il 14 % di retigabina è escreto nelle feci. La retigabina ha una emivita plasmatica di circa 6 - 10 ore. La *clearance* totale di retigabina dal plasma a seguito di somministrazione endovenosa è tipicamente di 0,4 - 0,6 l/h/kg.

Linearità

La farmacocinetica di retigabina è essenzialmente lineare nell'ambito di un range di singole dosi da 25 a 600 mg in volontari sani e fino a 1.200 mg al giorno in pazienti con epilessia, senza accumulo inaspettato a seguito di somministrazioni ripetute.

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione renale

In uno studio con dose singola, l'AUC di retigabina è aumentata di circa il 30 % in volontari con compromissione renale lieve (*clearance* della creatinina da 50 a 80 ml/min) e di circa il 100 % in volontari con compromissione renale da moderata a grave (*clearance* della creatinina <50 ml/min), rispetto ai volontari sani. Si raccomanda l'aggiustamento della dose di Trobalt nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave, ma non si raccomanda un aggiustamento della dose di Trobalt nei pazienti con compromissione renale lieve (vedere paragrafo 4.2).

In uno studio con dose singola in volontari sani e in soggetti con malattia renale allo stadio finale, l'AUC di retigabina nei soggetti con malattia renale allo stadio finale rispetto ai volontari sani è aumentata di circa il 100 %.

In un secondo studio con singola dose in soggetti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a emodialisi cronica (n=8), l'inizio della dialisi circa 4 ore dopo una singola dose di retigabina (100 mg) ha determinato una riduzione mediana delle concentrazioni plasmatiche di retigabina del 52% dall'inizio alla fine della dialisi. Il range della percentuale di riduzione della concentrazione plasmatica durante la dialisi è stato dal 34% al 60%, eccetto per un soggetto che ha avuto una riduzione del 17%.

Compromissione epatica

In uno studio con dose singola non vi sono stati effetti clinicamente significativi sulla AUC di retigabina in volontari con compromissione epatica lieve (punteggio Child-Pugh da 5 a 6). L'AUC di retigabina è aumentata del 50% circa in volontari con compromissione epatica moderata (punteggio Child-Pugh da 7 a 9) e del 100% circa in volontari con compromissione epatica grave (punteggio Child-Pugh >9), rispetto ai volontari sani. Si raccomanda l'aggiustamento della dose di Trobalt nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

Peso corporeo

In un'analisi sulla popolazione di farmacocinetica, la *clearance* di retigabina aumentava con l'aumento della superficie corporea. Tuttavia non si considera che questo aumento abbia un significato clinico, e poichè la retigabina è titolata in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità, non sono richiesti aggiustamenti della dose sulla base del peso corporeo.

Anziani (di età pari o superiore ai 65 anni)

In uno studio con dose singola, la retigabina è stata eliminata più lentamente nei volontari sani anziani (da 66 a 82 anni di età) rispetto ai volontari sani giovani, determinando una AUC più alta (da 40 a 50 % circa) ed una emivita terminale più lunga (30 %) (vedere paragrafo 4.2).

Genere

I risultati di uno studio con dose singola hanno mostrato che in volontari sani giovani adulti, la C_{max} di retigabina è stata più alta del 65 % circa nelle femmine rispetto ai maschi, e nei volontari anziani (da 66 a 82 anni di età), la C_{max} di retigabina è stata più alta del 75 % circa nelle femmine in confronto ai maschi. Quando la C_{max} è stata normalizzata per il peso, i valori sono stati più alti del 30 % circa nelle donne giovani rispetto ai maschi e più alti del 40 % nelle donne anziane in confronto agli uomini. Tuttavia non vi sono chiare differenze legate al genere nella *clearance* normalizzata per il peso, e poichè la retigabina è titolata in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità, non sono richiesti aggiustamenti della dose sulla base del genere.

Razza

Un'analisi *post-hoc* relativa a vari studi in volontari sani ha dimostrato una riduzione del 20 % della *clearance* di retigabina nei volontari sani di colore in confronto ai volontari sani caucasici. Tuttavia, questo effetto non è stato considerato clinicamente significativo, pertanto non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di Trobalt.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di retigabina nei bambini al di sotto dei 12 anni di età non è stata studiata.

In uno studio di farmacocinetica a dose multipla, in aperto, di sicurezza e di tollerabilità in cinque soggetti dai 12 anni a meno di 18 anni di età con crisi ad esordio parziale, la farmacocinetica di retigabina negli adolescenti è stata coerente con la farmacocinetica di retigabina negli adulti. Tuttavia, l'efficacia e la sicurezza di retigabina negli adolescenti non sono state determinate.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, le dosi massime sono state limitate dagli eccessivi effetti farmacologici di retigabina (che includevano atassia, ipocinesia e tremore). In questi studi, a livelli privi di effetti osservati, l'esposizione nell'animale è stata generalmente inferiore a quella raggiunta nell'uomo alle dosi clinicamente raccomandate.

Negli studi nel cane è stata osservata distensione della colecisti, ma non vi è stata evidenza di colestasi o di altri segni di disfunzione della colecisti, e il volume di eiezione della bile era immutato. La distensione della colecisti nel cane ha determinato una compressione focale del fegato. Nessun segno di disfunzione della colecisti è stato osservato clinicamente.

I dati preclinici non rivelano un particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi di genotossicità o di potenziale cancerogeno.

Tossicologia riproduttiva

La retigabina non ha avuto effetti sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive in generale.

Nel ratto, la retigabina e/o i suoi metaboliti hanno attraversato la placenta determinando concentrazioni nei tessuti che sono state simili nelle madri e nei feti.

Non vi è stata evidenza di teratogenesi a seguito della somministrazione di retigabina ad animali in gravidanza durante il periodo dell'organogenesi. In uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale nel ratto, la retigabina è stata associata ad un aumento della mortalità perinatale a seguito della somministrazione durante la gravidanza. Inoltre, vi è stato un ritardo nello sviluppo della risposta all'allarme uditivo. Questi risultati si sono manifestati a livelli di esposizione inferiori a quelli ottenuti con dosi clinicamente raccomandate ed erano accompagnati da tossicità materna (che includeva atassia, ipocinesia, tremore e riduzione dell'aumento del peso corporeo). La tossicità materna ha interferito con le dosi più elevate nelle madri, e da ciò sono stati dedotti i margini di sicurezza riguardanti la terapia nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica
Ipromellosa
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina.

Rivestimento della compressa

Comprese da 100 mg:

Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Talco (E553b)
Indigotina carminio lacca di alluminio (E132)
Ossido di ferro giallo (E172)
Lecitina (di SOIA)
Gomma xantana

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Comprese da 100 mg :

Blister opaco PVC-PVDC-alluminio. Confezioni contenenti 21 o 84 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 marzo 2011

Data del rinnovo più recente: 14 gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trobalt 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di retigabina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film .

Comprese rivestite con film di 7,1 mm x 14 mm, oblunghe, di colore giallo, con impresso "RTG-200" su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trobalt è indicato come trattamento aggiuntivo delle crisi parziali farmaco-resistenti con o senza generalizzazione secondaria nei pazienti di età pari o superiore ai 18 anni affetti da epilessia, quando altre associazioni appropriate di altri medicinali si siano dimostrate inadeguate o non siano state tollerate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trobalt deve essere titolato, in base alla risposta del singolo paziente, al fine di ottimizzare il bilancio tra efficacia e tollerabilità.

La dose iniziale totale massima giornaliera è di 300 mg (100 mg tre volte al giorno). In seguito, la dose giornaliera totale viene aumentata di un massimo di 150 mg ogni settimana, in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità. Una dose di mantenimento efficace è attesa tra 600 mg al giorno e 1.200 mg al giorno.

La dose di mantenimento totale massima è di 1.200 mg al giorno. La sicurezza e l'efficacia di dosi superiori a 1.200 mg al giorno non sono state stabilite.

Se i pazienti dimenticano una o più dosi, si raccomanda che assumano una singola dose non appena lo ricordino.

Dopo aver assunto una dose dimenticata, devono passare almeno 3 ore prima della dose successiva e poi deve essere ripristinato lo schema posologico normale.

Quando si interrompe Trobalt, la dose deve essere ridotta gradualmente nel corso di un periodo di almeno 3 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Anziani (di età pari o superiore ai 65 anni)

Vi sono solo dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia di retigabina nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni. Nei pazienti anziani si raccomanda una riduzione della dose, sia iniziale che di

mantenimento, di Trobalt. La dose giornaliera iniziale totale è di 150 mg al giorno e durante il periodo di titolazione la dose giornaliera totale deve essere aumentata di un massimo di 150 mg a settimana, in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità. Non sono raccomandate dosi superiori a 900 mg al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

La retigabina ed i suoi metaboliti sono eliminati principalmente per via renale.

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (*clearance* della creatinina da 50 a 80 ml/min; vedere paragrafo 5.2).

Si raccomanda una riduzione del 50% della dose iniziale e di mantenimento di Trobalt nei pazienti con compromissione renale moderata o grave (*clearance* della creatinina <50 ml/min; vedere paragrafo 5.2). La dose giornaliera iniziale totale è di 150 mg, e si raccomanda che, durante il periodo di titolazione, la dose giornaliera totale sia aumentata di 50 mg ogni settimana, fino ad una dose totale massima di 600 mg al giorno.

I pazienti con malattia renale allo stadio finale, sottoposti ad emodialisi, devono assumere le tre dosi giornaliere come di consueto il giorno della dialisi. Inoltre, una singola dose supplementare è raccomandata immediatamente dopo l'emodialisi. Se si verifica la comparsa improvvisa di crisi epilettiche verso la fine della dialisi, si può prendere in considerazione un'ulteriore dose supplementare all'inizio delle successive sedute di dialisi.

Compromissione epatica

Non è richiesta alcuna riduzione della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (punteggio Child-Pugh da 5 a 6; vedere paragrafo 5.2).

Si raccomanda una riduzione del 50% della dose iniziale e di mantenimento di Trobalt nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave (punteggio Child-Pugh ≥ 7 ; vedere paragrafo 5.2). La dose giornaliera iniziale totale è di 150 mg, e si raccomanda che, durante il periodo di titolazione, la dose giornaliera totale sia aumentata di 50 mg ogni settimana, fino ad una dose totale massima di 600 mg al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di retigabina nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 5.2). I dati farmacocinetici al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta nessuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Trobalt è per uso orale. Le compresse devono essere assunte ogni giorno suddivise in tre dosi. Le compresse devono essere deglutite intere e non masticate, schiacciate o divise.

Trobalt può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Disturbi oculari

Negli studi clinici a lungo termine con retigabina sono state segnalate alterazioni della pigmentazione (alterazione della colorazione) dei tessuti oculari, compresa la retina, a volte ma non sempre in associazione con alterazioni della pigmentazione della cute, delle labbra o delle unghie (vedere il paragrafo successivo e il paragrafo 4.8). In alcuni soggetti è stata segnalata reversibilità della pigmentazione retinica dopo l'interruzione di retigabina. La prognosi a lungo termine di tali eventi non è al momento nota, ma alcune segnalazioni sono state associate ad alterazioni della funzione visiva.

Inoltre è stata identificata una forma distinta di anomalia maculare con le caratteristiche della maculopatia vitelliforme (vedere paragrafo 4.8), diagnosticata nella maggior parte dei casi con tomografia ottica computerizzata (OCT). Il tasso di progressione della maculopatia vitelliforme e il suo impatto sulla funzione retinica, maculare e visiva non è chiaro. Sono state segnalate anomalie della visione (restringimento del campo visivo, perdita della sensibilità centrale e riduzione dell'acuità visiva).

Tutti i pazienti devono sottoporsi ad esami oftalmologici completi al basale e almeno ogni 6, mesi che devono includere acuità visiva, esame con lampada a fessura, fotografia del fondo oculare con pupilla dilatata, e OCT maculare. Se vengono rilevate alterazioni della pigmentazione retinica, maculopatia vitelliforme o alterazioni visive, il trattamento con Trobalt deve essere continuato solo dopo un'attenta rivalutazione del bilancio beneficio - rischio. Se viene proseguito il trattamento, il paziente deve essere monitorato più strettamente.

Disturbi della cute

Negli studi clinici a lungo termine con retigabina sono state segnalate alterazioni della pigmentazione (alterazione della colorazione) della cute, delle labbra o delle unghie, a volte ma non sempre in associazione con alterazioni della pigmentazione dei tessuti oculari (vedere il paragrafo precedente e il paragrafo 4.8). Nei pazienti che presentano queste alterazioni, il trattamento con Trobalt deve essere continuato solo dopo una attenta rivalutazione del bilancio beneficio - rischio.

Ritenzione urinaria

Negli studi clinici controllati con la retigabina, sono state riportate ritenzione urinaria, disuria ed esitazione urinaria, generalmente entro le prime 8 settimane di trattamento (vedere paragrafo 4.8). Trobalt deve essere utilizzato con cautela nei pazienti a rischio di ritenzione urinaria, e si raccomanda che i pazienti siano avvertiti del rischio di questi possibili effetti.

Intervallo QT

Uno studio in volontari sani sulla conduzione cardiaca ha dimostrato che la retigabina titolata a 1.200 mg al giorno ha prodotto un effetto di prolungamento del QT. Un aumento medio dell'intervallo QT corretto individualmente (QTcI) fino a 6,7 ms (limite superiore del 95% IC *one-sided* 12,6 ms) è stato osservato entro 3 ore dalla dose. Deve essere prestata cautela quando Trobalt è prescritto insieme a medicinali noti per aumentare l'intervallo QT e nei pazienti con intervallo QT lungo noto, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia ventricolare, ipopotassiemia o ipomagnesemia e nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni che iniziano il trattamento.

In questi pazienti si raccomanda di eseguire un elettrocardiogramma (ECG) prima di iniziare il trattamento con Trobalt e in quei pazienti con un intervallo QT corretto > 440ms al basale, si deve eseguire un ECG al raggiungimento della dose di mantenimento.

Disturbi psichiatrici

Negli studi clinici controllati con la retigabina sono stati riportati stato confusionale, disturbi psicotici e allucinazioni (vedere paragrafo 4.8). Questi effetti generalmente si presentavano entro le prime 8 settimane di trattamento e frequentemente hanno portato all'interruzione del trattamento nei pazienti interessati. Si raccomanda che i pazienti siano avvertiti riguardo al rischio di questi possibili effetti.

Rischio di suicidio

In pazienti trattati con farmaci antiepilettici per varie indicazioni sono stati segnalati ideazione e comportamento suicidari. Una meta-analisi di studi randomizzati, controllati con placebo, con medicinali antiepilettici ha anche mostrato un piccolo aumento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di questo rischio non è noto ed i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumento del rischio per retigabina.

Pertanto i pazienti devono essere monitorati per segni di ideazione e comportamenti suicidari e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e chi si prende cura dei pazienti) devono essere avvertiti di chiedere consiglio al medico se emergono segni di ideazione e comportamento suicidari.

Anziani (di età pari o superiore a 65 anni)

I pazienti anziani possono presentare un rischio maggiore di eventi del sistema nervoso centrale, ritenzione urinaria e fibrillazione atriale. Trobalt deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione e si raccomanda una dose iniziale e di mantenimento ridotta (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Crisi convulsive da interruzione

Trobalt deve essere interrotto gradualmente per minimizzare potenziali crisi epilettiche da *rebound*. Si raccomanda che la dose di Trobalt sia ridotta nel corso di un periodo di almeno 3 settimane, a meno che problemi di sicurezza richiedano un'interruzione improvvisa (vedere paragrafo 4.2).

Esami di laboratorio

La retigabina ha dimostrato di interferire con gli esami di laboratorio della bilirubina sia sierica che urinaria, ciò può dar luogo a risultati falsamente elevati.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Sono stati condotti studi di interazione solo negli adulti.

Altri medicinali antiepilettici

Dati *in vitro* indicano un basso potenziale per interazioni con altri medicinali antiepilettici (vedere paragrafo 5.2). Il potenziale di interazione farmacologica è stato quindi valutato sulla base di una analisi aggregata degli studi clinici e anche se non sia considerata robusta quanto studi specifici di interazione clinica, i risultati supportano i dati *in vitro*.

Sulla base di questi dati aggregati, la retigabina non ha causato effetti clinicamente significativi sulle concentrazioni plasmatiche minime dei seguenti medicinali antiepilettici:

- carbamazepina, clobazam, clonazepam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbitale, fenitoina, pregabalin, topiramato, valproato, zonisamide.

Inoltre, sulla base di dati aggregati, non vi sono stati effetti clinicamente significativi dei seguenti medicinali antiepilettici sulla farmacocinetica di retigabina:

- lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, valproato.

Inoltre, questa analisi non ha mostrato alcun effetto clinicamente significativo degli induttori (fenitoina, carbamazepina e fenobarbitale) sulla *clearance* della retigabina.

Tuttavia, dati allo stato stazionario (*steady state*) in un numero limitato di pazienti in studi più piccoli di fase II hanno indicato che:

- la fenitoina può ridurre l'esposizione sistemica a retigabina del 35 %
- la carbamazepina può ridurre l'esposizione sistemica a retigabina del 33 %

Interazione con digossina

I dati di uno studio *in vitro* hanno mostrato che il metabolita N-acetil di retigabina (NAMR) ha inibito il trasporto di digossina mediato dalla P-glicoproteina in modo dipendente dalla concentrazione. In base ad uno studio condotto su volontari sani, dosi terapeutiche di retigabina (600-1200 mg al giorno) hanno determinato un minore incremento (8-18%) dell'AUC della digossina, a seguito di una singola dose orale di digossina. L'aumento non sembra essere dipendente dalla dose di retigabina e non è considerato clinicamente rilevante. Non vi è stato alcun cambiamento significativo della C_{max} di digossina. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di digossina.

Interazione con anestetici

Trobalt può aumentare la durata dell'anestesia indotta da alcuni anestetici (ad esempio tiopentale sodico; vedere paragrafo 5.1).

Interazione con alcol

La co-somministrazione di etanolo (1,0 g/kg) con la retigabina (200 mg) ha avuto come risultato un aumento della visione offuscata nei volontari sani. Si raccomanda che i pazienti siano avvertiti riguardo i possibili effetti sulla visione se assumono Trobalt con alcol.

Contraccettivi orali

Con dosi di retigabina fino a 750 mg al giorno, non vi è stato alcun effetto clinicamente significativo di retigabina sulla farmacocinetica dei componenti della pillola contraccettiva orale, estrogeno (etinil estradiolo) o progestinico (noretindrone). Inoltre, non vi è stato alcun effetto clinicamente significativo della pillola contraccettiva orale combinata a basso dosaggio sulla farmacocinetica di retigabina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischi correlati a medicinali antiepilettici in generale

Deve essere richiesto il parere di uno specialista nel caso di donne che siano potenzialmente fertili. La necessità di un trattamento con medicinali antiepilettici deve essere riconsiderata nel caso una donna stia pianificando una gravidanza. L'improvvisa interruzione della terapia con medicinali antiepilettici nelle donne in trattamento per epilessia deve essere evitata, in quanto può portare alla comparsa improvvisa di crisi convulsive che potrebbero avere gravi conseguenze per la madre e per il nascituro.

Il rischio di malformazioni congenite è aumentato da 2 a 3 volte nei nati da madri trattate con medicinali antiepilettici in confronto con l'incidenza attesa nella popolazione in generale, che è di circa il 3%. I difetti riportati più frequentemente sono labioschisi, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale. La terapia con più medicinali antiepilettici è associata ad un rischio più elevato di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, e pertanto una monoterapia deve essere utilizzata ogniqualvolta possibile.

Rischi correlati a Trobalt

Non vi sono dati adeguati sull'uso di retigabina nelle donne in gravidanza. Studi nell'animale sono insufficienti relativamente alla tossicità riproduttiva, in quanto i livelli plasmatici raggiunti in questi

studi sono stati inferiori a quelli raggiunti nell'uomo alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 5.3). In uno studio sullo sviluppo in ratti le cui madri erano state trattate con la retigabina durante la gravidanza, vi è stato un ritardo nello sviluppo della risposta all'allarme uditivo nella prole (vedere paragrafo 5.3). Il significato clinico di questo dato non è noto.

Trobalt non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano metodi contraccettivi.

Allattamento

Non è noto se la retigabina sia escreta nel latte materno. Studi nell'animale hanno mostrato escrezione di retigabina e/o dei suoi metaboliti nel latte materno. La decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Trobalt deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con Trobalt per la madre.

Fertilità

Negli studi nell'animale non vi sono stati effetti sulla fertilità correlati al trattamento con retigabina. Tuttavia, i livelli plasmatici raggiunti in questi studi sono stati inferiori a quelli raggiunti nell'uomo alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 5.3).

Negli esseri umani, l'effetto di retigabina sulla fertilità non è stato definito.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In studi clinici controllati, soprattutto durante la titolazione (vedere paragrafo 4.8), sono state riportate reazioni avverse quali capogiri, sonnolenza, diplopia e visione offuscata. Si raccomanda di avvertire i pazienti riguardo al rischio di tali reazioni avverse, all'inizio del trattamento e a seguito di ogni passaggio di titolazione, e di avvertirli di non guidare veicoli o usare macchinari fino a quando si sia definito come Trobalt influisca su di loro.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nei dati di sicurezza aggregati di tre studi multicentrici, randomizzati, doppio-cieco, controllati con placebo, le reazioni avverse sono state generalmente di intensità da lieve a moderata, e sono state riportate più comunemente durante le prime 8 settimane di trattamento. Vi è stata un'evidente correlazione con la dose per capogiri, sonnolenza, stato confusionale, afasia, anomalie del coordinamento, tremore, disturbi dell'equilibrio, compromissione della memoria, disturbi dell'andatura, visione offuscata e stipsi.

Le reazioni avverse segnalate che più di frequente hanno portato all'interruzione del trattamento sono state capogiro, sonnolenza, affaticamento e stato confusionale.

Tabella delle reazioni avverse

Per la classificazione degli effetti indesiderati è stata adottata la seguente convenzione:

Molto comune:	≥1/10
Comune:	da ≥1/100 a <1/10
Non comune:	da ≥1/1.000 a <1/100
Raro:	da ≥1/10.000 a <1/1.000
Molto raro:	<1/10.000.

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento del peso Aumento dell'appetito	
Disturbi psichiatrici		Stato confusionale Disturbi psicotici Allucinazioni Disorientamento Ansia	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Sonnolenza	Amnesia Afasia Anomalie del coordinamento Vertigini Parestesia Tremore Disturbi dell'equilibrio Compromissione della memoria Disfasia Disartria Disturbi dell'attenzione Disturbi dell'andatura Mioclono	Ipocinesia
Patologie dell'occhio	Alterazioni della pigmentazione (alterazione della colorazione) dei tessuti oculari, compresa la retina, sono state osservate dopo diversi anni di trattamento. Alcune di queste segnalazioni sono state associate ad alterazioni visive	Diplopia Visione offuscata Maculopatia vitelliforme acquisita	
Patologie gastrointestinali		Nausea Stipsi Dispepsia Secchezza della bocca	Disfagia
Patologie epatobiliari		Aumento dei valori dei test di funzionalità epatica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Colorazione blu-grigia di unghie, labbra, cute è stata osservata, generalmente alle dosi più alte e dopo diversi anni di trattamento		Rash cutaneo Iperidrosi

Patologie renali e urinarie		Disuria Esitazione urinaria Ematuria Cromaturia	Ritenzione urinaria Nefrolitiasi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Astenia Malessere Edema periferico	

Descrizione di effetti indesiderati selezionati

Effetti indesiderati correlati ad alterazioni dello svuotamento vescicale, inclusa la ritenzione urinaria, sono stati riportati nel 5% dei pazienti trattati con la retigabina in un insieme di dati aggregati di sicurezza (vedere paragrafo 4.4). La maggior parte degli eventi si presentava nelle prime 8 settimane di trattamento, e non era evidente una correlazione con la dose.

Nei pazienti trattati con retigabina, nell'insieme di dati aggregati, stato confusionale è stato riportato nel 9% dei pazienti, allucinazioni nel 2% dei pazienti e disturbi psicotici nell'1% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4). La maggior parte degli eventi si presentava nelle prime 8 settimane di trattamento, ed era evidente una correlazione con la dose solo per lo stato confusionale.

I dati degli eventi avversi nei soggetti in sperimentazione clinica hanno mostrato un tasso di scolorimento di unghie, labbra, pelle e/o mucose per paziente anno di esposizione di 3.6%. Le incidenze cumulative di un evento a 1 anno, 2 anni, 3 anni, 4 anni e 5 anni di esposizione è di circa 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% and 16,7% rispettivamente.

Circa il 30-40% dei soggetti in sperimentazione clinica che sono stati trattati con retigabina e sottoposti a esame cutaneo e/o oftalmologico, ha manifestato scolorimento delle unghie, labbra, pelle e/o mucose o pigmentazione oculare non-retinica e circa il 15-30% dei soggetti in sperimentazione clinica che sono stati trattati con retigabina e sottoposti ad esame oftalmologico ha manifestato pigmentazione della retina. Inoltre sono stati identificati casi di maculopatia acquisita di tipo vitelliforme, sia in studi clinici che da segnalazioni spontanee.

Dati su pazienti anziani indicano una maggiore probabilità, in questa popolazione di pazienti, di manifestare alcuni eventi a livello del sistema nervoso centrale, inclusi sonnolenza, amnesia, anomalie del coordinamento, vertigini, tremori, disturbi dell'equilibrio, compromissione della memoria e disturbi dell'andatura.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

L'esperienza di sovradosaggio con la retigabina è limitata.

Casi di sovradosaggio con la retigabina oltre i 2.500 mg al giorno sono stati segnalati durante gli studi clinici. Oltre agli effetti indesiderati osservati alle dosi terapeutiche, i sintomi da sovradosaggio con retigabina hanno incluso agitazione, comportamento aggressivo e irritabilità. Non sono state segnalate sequele.

In uno studio in volontari si è manifestata aritmia cardiaca (arresto cardiaco/asistolia o tachicardia ventricolare), in due soggetti, entro 3 ore dalla somministrazione di una singola dose da 900 mg di retigabina. Le aritmie si sono risolte spontaneamente ed entrambi i volontari si sono ristabiliti senza sequele.

Gestione

In caso di sovradosaggio, si raccomanda che al paziente sia somministrata una appropriata terapia di supporto come clinicamente indicato, incluso il monitoraggio elettrocardiografico (ECG). Ulteriori trattamenti devono essere raccomandati dal centro nazionale antiveleni, ove disponibile.

E' stato osservato che l'emodialisi riduce le concentrazioni plasmatiche di retigabina e NAMR di circa il 50%.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX21.

Meccanismo d'azione

I canali del potassio sono un tipo di canali ionici voltaggio-dipendenti che si trovano nelle cellule neuronali e che sono importanti nel determinare l'attività neuronale. Studi *in vitro* indicano che la retigabina agisce principalmente attraverso l'apertura dei canali neuronali del potassio (KCNQ2 [Kv7.2] e KCNQ3 [Kv7.3]). Questo stabilizza il potenziale di membrana a riposo e controlla l'eccitabilità elettrica sub-soglia nei neuroni, prevenendo così l'inizio delle scariche di potenziali di azione epilettiformi. Le mutazioni nei canali KCNQ sottendono a numerosi disturbi ereditari nell'uomo, inclusa l'epilessia (KCNQ2 e 3). Il meccanismo d'azione di retigabina sui canali del potassio è stato ben documentato, tuttavia altri meccanismi attraverso i quali la retigabina può esercitare un effetto antiepilettico devono ancora essere completamente chiariti.

In una serie di modelli di crisi convulsive, la retigabina aumenta la soglia per l'induzione prodotta da elettroshock massimale, pentilenetetrazolo, picotossina e N-metil-D-aspartato (NMDA). La retigabina mostra anche proprietà inibitorie in modelli di genesi di crisi convulsive da stimolazione ricorrente (*kindling*), ad esempio, nello stato convulsivo da stimolazione ricorrente (*fully kindled*) e in alcuni casi nel corso delle stimolazioni ricorrenti. Inoltre, la retigabina è stata efficace nel prevenire le crisi convulsive nello stato epilettico nei roditori con lesioni epilettogene indotte da cobalto, e nell'inibire le crisi convulsive toniche in estensione nel topo geneticamente suscettibile. Tuttavia la rilevanza di questi modelli per l'epilessia nell'uomo non è nota.

Effetti farmacodinamici

Nel ratto, la retigabina aumenta il tempo di sonno indotto da tiopentale sodico da circa 4 minuti a 53 minuti, e il tempo di sonno indotto da propofol da 8 minuti a 12 minuti circa. Non vi è stato effetto sul tempo di sonno indotto da alotano o methohexital sodico. Retigabina può aumentare la durata dell'anestesia indotta da alcuni anestetici (ad esempio tiopentale sodico).

Efficacia clinica della terapia aggiuntiva di retigabina nelle crisi parziali

Sono stati condotti tre studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, con un totale di 1239 pazienti adulti, per stabilire l'efficacia di retigabina come terapia aggiuntiva di crisi parziali, con o senza generalizzazione secondaria. Tutti i pazienti arruolati dovevano aver avuto crisi epilettiche che non erano state adeguatamente controllate da 1 a 3 medicinali antiepilettici concomitanti, e più del 75 % di tutti i pazienti avevano assunto ≥ 2 medicinali antiepilettici in concomitanza. In tutti gli studi, i pazienti avevano una durata mediana dell'epilessia di 22 anni e una

frequenza mediana di crisi al basale da 8 a 12 in 28 giorni. I pazienti sono stati randomizzati a placebo o a retigabina 600, 900 o 1.200 mg/die (vedere Tabella 1). Durante un periodo basale di 8 settimane, i pazienti dovevano presentare ≥ 4 crisi parziali in 28 giorni. I pazienti non potevano essere liberi da crisi per ≥ 21 giorni. La durata della fase di mantenimento è stata di 8 o 12 settimane.

Gli endpoint primari di efficacia sono stati:

- variazione percentuale della frequenza del totale delle crisi parziali riferite a 28 giorni, dal basale alla fase in doppio cieco (fasi di titolazione e mantenimento combinate) in tutti i tre studi
- percentuale di risposta (definita come percentuale di pazienti con $\geq 50\%$ di riduzione della frequenza totale delle crisi parziali riferite a 28 giorni) dal basale alla fase di mantenimento (solo Studi 301 e 302).

La retigabina è risultata efficace nel trattamento aggiuntivo degli adulti con crisi parziali in tre studi clinici (Tabella 1). La retigabina è stata superiore in modo statisticamente significativo a placebo a 600 mg/die (uno studio), 900 mg/die (due studi) e 1.200 mg/die (due studi).

Gli studi non sono stati disegnati per valutare associazioni specifiche di medicinali antiepilettici. Di conseguenza, l'efficacia e la sicurezza di retigabina, quando assunta in concomitanza con medicinali antiepilettici che sono stati usati meno comunemente come trattamento di base negli studi clinici, incluso levetiracetam, non sono state dimostrate in modo definitivo.

Tabella 1. Riassunto delle modifiche percentuali nella frequenza totale delle crisi parziali nei 28 giorni e delle percentuali di risposta

Studio (n=popolazione nella fase in doppio-cieco; n=popolazione nella fase di mantenimento)	Placebo	Retigabina		
		600 mg/die	900 mg/die	1.200 mg/die
Studio 205 (n=396; n=303)				
Totale della modifica % della frequenza delle crisi parziali (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Percentuale <i>responder</i> (endpoint secondario)	26%	28%	41%	41%*
Studio 301 (n=305; n=256)				
Totale della modifica % della frequenza delle crisi parziali (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Percentuale <i>responder</i>	23%	~	~	56%*
Studio 302 (n=538; n=471)				
Totale della modifica % della frequenza delle crisi parziali (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Percentuale <i>responder</i>	19%	39%*	47%*	~

* Statisticamente significativo, $p \leq 0,05$

~ Dose non studiata

Nelle estensioni in aperto dei tre studi controllati con placebo, la persistenza dell'efficacia è stata mantenuta durante un periodo di valutazione di almeno 12 mesi (365 pazienti).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esentato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Trobalt nei pazienti pediatrici di età da 0 a meno di 2 anni con sindrome di Lennox Gastaut (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha posticipato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Trobalt nei pazienti pediatrici di età da 2 a meno di 18 anni con sindrome di Lennox Gastaut, e nei pazienti di età da 2 a meno di 18 anni con crisi parziali (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo dosi orali sia singole che multiple, la retigabina è rapidamente assorbita con valori di t_{max} mediana compresi generalmente tra 0,5 e 2 ore. La biodisponibilità orale assoluta di retigabina in relazione ad una dose endovenosa è di circa 60 %.

La somministrazione di retigabina con un pasto ad alto contenuto di grassi non ha comportato modifiche nella estensione complessiva dell'assorbimento di retigabina, ma il cibo ha ridotto la variabilità tra i soggetti della C_{max} (23 %) in confronto con la somministrazione a digiuno (41 %), e ha portato ad un aumento della C_{max} (38 %). L'effetto del cibo sulla C_{max} nelle usuali condizioni cliniche non si attende sia clinicamente rilevante. Pertanto Trobalt può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

La retigabina è legata per circa l'80 % alle proteine plasmatiche nell'ambito di un range di concentrazioni tra 0,1 a 2 µg/ml. Il volume di distribuzione allo stato stazionario di retigabina è compreso tra 2 e 3 l/kg a seguito di somministrazione endovenosa.

Biotrasformazione

Nell'uomo la retigabina è metabolizzata in modo estensivo. Una frazione notevole della dose di retigabina è convertita a N-glucuronidi inattivi. La retigabina è metabolizzata anche a metabolita N-acetil (NAMR) che è successivamente anche glucuronidato. NAMR ha una attività antiepilettica, ma è meno potente di retigabina nei modelli animali per le crisi convulsive.

Non vi è evidenza di metabolizzazione ossidativa epatica di retigabina o di NAMR da parte degli enzimi del citocromo P450. Pertanto è improbabile che la somministrazione in concomitanza con inibitori o induttori degli enzimi del citocromo P450 influisca sulla farmacocinetica di retigabina o di NAMR.

Studi *in vitro* che utilizzavano microsomi epatici umani hanno mostrato scarso o nullo potenziale di retigabina di inibire i principali isoenzimi del citocromo P450 (inclusi CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4/5). Inoltre, la retigabina e NAMR non hanno indotto CYP1A2 o CYP3A4/5 negli epatociti primari umani. Pertanto è improbabile che la retigabina influisca sulla farmacocinetica dei substrati dei principali isoenzimi del citocromo P450 attraverso meccanismi di inibizione o di induzione.

Eliminazione

L'eliminazione di retigabina avviene attraverso una combinazione di metabolismo epatico ed escrezione renale. Un totale di circa l'84 % della dose è recuperato nelle urine, incluso il metabolita N-acetil (18 %), gli N-glucuronidi della sostanza attiva immodificata e del metabolita N-acetil (24 %), o della sostanza attiva immodificata (36 %). Solo il 14 % di retigabina è escreto nelle feci. La retigabina ha una emivita plasmatica di circa 6 - 10 ore. La *clearance* totale di retigabina dal plasma a seguito di somministrazione endovenosa è tipicamente di 0,4 - 0,6 l/h/kg.

Linearità

La farmacocinetica di retigabina è essenzialmente lineare nell'ambito di un range di singole dosi da 25 a 600 mg in volontari sani e fino a 1.200 mg al giorno in pazienti con epilessia, senza accumulo inaspettato a seguito di somministrazioni ripetute.

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione renale

In uno studio con dose singola, l'AUC di retigabina è aumentata di circa il 30 % in volontari con compromissione renale lieve (*clearance* della creatinina da 50 a 80 ml/min) e di circa il 100 % in volontari con compromissione renale da moderata a grave (*clearance* della creatinina <50 ml/min), rispetto ai volontari sani. Si raccomanda l'aggiustamento della dose di Trobalt nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave, ma non si raccomanda un aggiustamento della dose di Trobalt nei pazienti con compromissione renale lieve (vedere paragrafo 4.2).

In uno studio con dose singola in volontari sani e in soggetti con malattia renale allo stadio finale, l'AUC di retigabina nei soggetti con malattia renale allo stadio finale rispetto ai volontari sani è aumentata di circa il 100 %.

In un secondo studio con singola dose in soggetti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a emodialisi cronica (n=8), l'inizio della dialisi circa 4 ore dopo una singola dose di retigabina (100 mg) ha determinato una riduzione mediana delle concentrazioni plasmatiche di retigabina del 52% dall'inizio alla fine della dialisi. Il range della percentuale di riduzione della concentrazione plasmatica durante la dialisi è stato dal 34% al 60%, eccetto per un soggetto che ha avuto una riduzione del 17%.

Compromissione epatica

In uno studio con dose singola non vi sono stati effetti clinicamente significativi sulla AUC di retigabina in volontari con compromissione epatica lieve (punteggio Child-Pugh da 5 a 6). L'AUC di retigabina è aumentata del 50% circa in volontari con compromissione epatica moderata (punteggio Child-Pugh da 7 a 9) e del 100% circa in volontari con compromissione epatica grave (punteggio Child-Pugh >9), rispetto ai volontari sani. Si raccomanda l'aggiustamento della dose di Trobalt nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

Peso corporeo

In un'analisi sulla popolazione di farmacocinetica, la *clearance* di retigabina aumentava con l'aumento della superficie corporea. Tuttavia non si considera che questo aumento abbia un significato clinico, e poichè la retigabina è titolata in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità, non sono richiesti aggiustamenti della dose sulla base del peso corporeo.

Anziani (di età pari o superiore ai 65 anni)

In uno studio con dose singola, la retigabina è stata eliminata più lentamente nei volontari sani anziani (da 66 a 82 anni di età) rispetto ai volontari sani giovani, determinando una AUC più alta (da 40 a 50 % circa) ed una emivita terminale più lunga (30 %) (vedere paragrafo 4.2).

Genere

I risultati di uno studio con dose singola hanno mostrato che in volontari sani giovani adulti, la C_{max} di retigabina è stata più alta del 65 % circa nelle femmine rispetto ai maschi, e nei volontari anziani (da 66 a 82 anni di età), la C_{max} di retigabina è stata più alta del 75 % circa nelle femmine in confronto ai maschi. Quando la C_{max} è stata normalizzata per il peso, i valori sono stati più alti del 30 % circa nelle donne giovani rispetto ai maschi e più alti del 40 % nelle donne anziane in confronto agli uomini. Tuttavia non vi sono chiare differenze legate al genere nella *clearance* normalizzata per il peso, e poichè la retigabina è titolata in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità, non sono richiesti aggiustamenti della dose sulla base del genere.

Razza

Un'analisi *post-hoc* relativa a vari studi in volontari sani ha dimostrato una riduzione del 20 % della *clearance* di retigabina nei volontari sani di colore in confronto ai volontari sani caucasici. Tuttavia, questo effetto non è stato considerato clinicamente significativo, pertanto non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di Trobalt.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di retigabina nei bambini al di sotto dei 12 anni di età non è stata studiata.

In uno studio di farmacocinetica a dose multipla, in aperto, di sicurezza e di tollerabilità in cinque soggetti dai 12 anni a meno di 18 anni di età con crisi ad esordio parziale, la farmacocinetica di retigabina negli adolescenti è stata coerente con la farmacocinetica di retigabina negli adulti. Tuttavia, l'efficacia e la sicurezza di retigabina negli adolescenti non sono state determinate.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, le dosi massime sono state limitate dagli eccessivi effetti farmacologici di retigabina (che includevano atassia, ipocinesia e tremore). In questi studi, a livelli privi di effetti osservati, l'esposizione nell'animale è stata generalmente inferiore a quella raggiunta nell'uomo alle dosi clinicamente raccomandate.

Negli studi nel cane è stata osservata distensione della colecisti, ma non vi è stata evidenza di colestasi o di altri segni di disfunzione della colecisti, e il volume di eiezione della bile era immutato. La distensione della colecisti nel cane ha determinato una compressione focale del fegato. Nessun segno di disfunzione della colecisti è stato osservato clinicamente.

I dati preclinici non rivelano un particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi di genotossicità o di potenziale cancerogeno.

Tossicologia riproduttiva

La retigabina non ha avuto effetti sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive in generale.

Nel ratto, la retigabina e/o i suoi metaboliti hanno attraversato la placenta determinando concentrazioni nei tessuti che sono state simili nelle madri e nei feti.

Non vi è stata evidenza di teratogenesi a seguito della somministrazione di retigabina ad animali in gravidanza durante il periodo dell'organogenesi. In uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale nel ratto, la retigabina è stata associata ad un aumento della mortalità perinatale a seguito della somministrazione durante la gravidanza. Inoltre, vi è stato un ritardo nello sviluppo della risposta all'allarme uditivo. Questi risultati si sono manifestati a livelli di esposizione inferiori a quelli ottenuti con dosi clinicamente raccomandate ed erano accompagnati da tossicità materna (che includeva atassia, ipocinesia, tremore e riduzione dell'aumento del peso corporeo). La tossicità materna ha interferito con le dosi più elevate nelle madri, e da ciò sono stati dedotti i margini di sicurezza riguardanti la terapia nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica
Ipromellosa
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina.

Rivestimento della compressa

Compresse da 200 mg:
Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Talco (E553b)
Ossido di ferro giallo (E172)
Lecitina (di SOIA)
Gomma xantana

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse da 200 mg:
Blister opaco PVC-PVDC-alluminio. Confezione contenente 84 compresse rivestite con film;
confezione multipla comprendente 168 (2 x 84) compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 marzo 2011

Data del rinnovo più recente: 14 gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trobalt 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di retigabina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film .

Comprese rivestite con film di 7,1 mm x 16 mm, oblunghe, di colore verde, con impresso "RTG-300" su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trobalt è indicato come trattamento aggiuntivo delle crisi parziali farmaco-resistenti con o senza generalizzazione secondaria nei pazienti di età pari o superiore ai 18 anni affetti da epilessia, quando altre associazioni appropriate di altri medicinali si siano dimostrate inadeguate o non siano state tollerate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trobalt deve essere titolato, in base alla risposta del singolo paziente, al fine di ottimizzare il bilancio tra efficacia e tollerabilità.

La dose iniziale totale massima giornaliera è di 300 mg (100 mg tre volte al giorno). In seguito, la dose giornaliera totale viene aumentata di un massimo di 150 mg ogni settimana, in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità. Una dose di mantenimento efficace è attesa tra 600 mg al giorno e 1.200 mg al giorno.

La dose di mantenimento totale massima è di 1.200 mg al giorno. La sicurezza e l'efficacia di dosi superiori a 1.200 mg al giorno non sono state stabilite.

Se i pazienti dimenticano una o più dosi, si raccomanda che assumano una singola dose non appena lo ricordino.

Dopo aver assunto una dose dimenticata, devono passare almeno 3 ore prima della dose successiva e poi deve essere ripristinato lo schema posologico normale.

Quando si interrompe Trobalt, la dose deve essere ridotta gradualmente nel corso di un periodo di almeno 3 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Anziani (di età pari o superiore ai 65 anni)

Vi sono solo dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia di retigabina nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni. Nei pazienti anziani si raccomanda una riduzione della dose, sia iniziale che di mantenimento, di Trobalt. La dose giornaliera iniziale totale è di 150 mg al giorno e durante il periodo di titolazione la dose giornaliera totale deve essere aumentata di un massimo di 150 mg a settimana, in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità. Non sono raccomandate dosi superiori a 900 mg al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

La retigabina ed i suoi metaboliti sono eliminati principalmente per via renale.

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (*clearance* della creatinina da 50 a 80 ml/min; vedere paragrafo 5.2).

Si raccomanda una riduzione del 50% della dose iniziale e di mantenimento di Trobalt nei pazienti con compromissione renale moderata o grave (*clearance* della creatinina <50 ml/min; vedere paragrafo 5.2). La dose giornaliera iniziale totale è di 150 mg, e si raccomanda che, durante il periodo di titolazione, la dose giornaliera totale sia aumentata di 50 mg ogni settimana, fino ad una dose totale massima di 600 mg al giorno.

I pazienti con malattia renale allo stadio finale, sottoposti ad emodialisi, devono assumere le tre dosi giornaliere come di consueto il giorno della dialisi. Inoltre, una singola dose supplementare è raccomandata immediatamente dopo l'emodialisi. Se si verifica la comparsa improvvisa di crisi epilettiche verso la fine della dialisi, si può prendere in considerazione un'ulteriore dose supplementare all'inizio delle successive sedute di dialisi.

Compromissione epatica

Non è richiesta alcuna riduzione della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (punteggio Child-Pugh da 5 a 6; vedere paragrafo 5.2).

Si raccomanda una riduzione del 50% della dose iniziale e di mantenimento di Trobalt nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave (punteggio Child-Pugh ≥ 7 ; vedere paragrafo 5.2). La dose giornaliera iniziale totale è di 150 mg, e si raccomanda che, durante il periodo di titolazione, la dose giornaliera totale sia aumentata di 50 mg ogni settimana, fino ad una dose totale massima di 600 mg al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di retigabina nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 5.2). I dati farmacocinetici al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta nessuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Trobalt è per uso orale. Le compresse devono essere assunte ogni giorno suddivise in tre dosi. Le compresse devono essere deglutite intere e non masticate, schiacciate o divise.

Trobalt può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Disturbi oculari

Negli studi clinici a lungo termine con retigabina sono state segnalate alterazioni della pigmentazione (alterazione della colorazione) dei tessuti oculari, compresa la retina, a volte ma non sempre in associazione con alterazioni della pigmentazione della cute, delle labbra o delle unghie (vedere il paragrafo successivo e il paragrafo 4.8). In alcuni soggetti è stata segnalata reversibilità della pigmentazione retinica dopo l'interruzione di retigabina. La prognosi a lungo termine di tali eventi non è al momento nota, ma alcune segnalazioni sono state associate ad alterazioni della funzione visiva.

Inoltre è stata identificata una forma distinta di anomalia maculare con le caratteristiche della maculopatia vitelliforme (vedere paragrafo 4.8), diagnosticata nella maggior parte dei casi con tomografia ottica computerizzata (OCT). Il tasso di progressione della maculopatia vitelliforme e il suo impatto sulla funzione retinica, maculare e visiva non è chiaro. Sono state segnalate anomalie della visione (restringimento del campo visivo, perdita della sensibilità centrale e riduzione dell'acuità visiva).

Tutti i pazienti devono sottoporsi ad esami oftalmologici completi al basale e almeno ogni 6 mesi, che devono includere acuità visiva, esame con lampada a fessura, fotografia del fondo oculare con pupilla dilatata e OCT maculare. Se vengono rilevate alterazioni della pigmentazione retinica, maculopatia vitelliforme o alterazioni visive, il trattamento con Trobalt deve essere continuato solo dopo un'attenta rivalutazione del bilancio beneficio - rischio. Se viene proseguito il trattamento, il paziente deve essere monitorato più strettamente.

Disturbi della cute

Negli studi clinici a lungo termine con retigabina sono state segnalate alterazioni della pigmentazione (alterazione della colorazione) della cute, delle labbra o delle unghie, a volte ma non sempre in associazione con alterazioni della pigmentazione dei tessuti oculari (vedere il paragrafo precedente e il paragrafo 4.8). Nei pazienti che presentano queste alterazioni, il trattamento con Trobalt deve essere continuato solo dopo una attenta rivalutazione del bilancio beneficio - rischio.

Ritenzione urinaria

Negli studi clinici controllati con la retigabina, sono state riportate ritenzione urinaria, disuria ed esitazione urinaria, generalmente entro le prime 8 settimane di trattamento (vedere paragrafo 4.8). Trobalt deve essere utilizzato con cautela nei pazienti a rischio di ritenzione urinaria, e si raccomanda che i pazienti siano avvertiti del rischio di questi possibili effetti.

Intervallo QT

Uno studio in volontari sani sulla conduzione cardiaca ha dimostrato che la retigabina titolata a 1.200 mg al giorno ha prodotto un effetto di prolungamento del QT. Un aumento medio dell'intervallo QT corretto individualmente (QTcI) fino a 6,7 ms (limite superiore del 95% IC *one-sided* 12,6 ms) è stato osservato entro 3 ore dalla dose. Deve essere prestata cautela quando Trobalt è prescritto insieme a medicinali noti per aumentare l'intervallo QT e nei pazienti con intervallo QT lungo noto, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia ventricolare, ipopotassiemia o ipomagnesemia e nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni che iniziano il trattamento.

In questi pazienti si raccomanda di eseguire un elettrocardiogramma (ECG) prima di iniziare il trattamento con Trobalt e in quei pazienti con un intervallo QT corretto > 440ms al basale, si deve eseguire un ECG al raggiungimento della dose di mantenimento.

Disturbi psichiatrici

Negli studi clinici controllati con la retigabina sono stati riportati stato confusionale, disturbi psicotici e allucinazioni (vedere paragrafo 4.8). Questi effetti generalmente si presentavano entro le prime 8 settimane di trattamento e frequentemente hanno portato all'interruzione del trattamento nei pazienti interessati. Si raccomanda che i pazienti siano avvertiti riguardo al rischio di questi possibili effetti.

Rischio di suicidio

In pazienti trattati con farmaci antiepilettici per varie indicazioni sono stati segnalati ideazione e comportamento suicidari. Una meta-analisi di studi randomizzati, controllati con placebo, con medicinali antiepilettici ha anche mostrato un piccolo aumento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di questo rischio non è noto ed i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumento del rischio per retigabina.

Pertanto i pazienti devono essere monitorati per segni di ideazione e comportamenti suicidari e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e chi si prende cura dei pazienti) devono essere avvertiti di chiedere consiglio al medico se emergono segni di ideazione e comportamento suicidari.

Anziani (di età pari o superiore a 65 anni)

I pazienti anziani possono presentare un rischio maggiore di eventi del sistema nervoso centrale, ritenzione urinaria e fibrillazione atriale. Trobalt deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione e si raccomanda una dose iniziale e di mantenimento ridotta (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Crisi convulsive da interruzione

Trobalt deve essere interrotto gradualmente per minimizzare potenziali crisi epilettiche da *rebound*. Si raccomanda che la dose di Trobalt sia ridotta nel corso di un periodo di almeno 3 settimane, a meno che problemi di sicurezza richiedano un'interruzione improvvisa (vedere paragrafo 4.2).

Esami di laboratorio

La retigabina ha dimostrato di interferire con gli esami di laboratorio della bilirubina sia sierica che urinaria, ciò può dar luogo a risultati falsamente elevati.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Sono stati condotti studi di interazione solo negli adulti.

Altri medicinali antiepilettici

Dati *in vitro* indicano un basso potenziale per interazioni con altri medicinali antiepilettici (vedere paragrafo 5.2). Il potenziale di interazione farmacologica è stato quindi valutato sulla base di una analisi aggregata degli studi clinici e anche se non sia considerata robusta quanto studi specifici di interazione clinica, i risultati supportano i dati *in vitro*.

Sulla base di questi dati aggregati, la retigabina non ha causato effetti clinicamente significativi sulle concentrazioni plasmatiche minime dei seguenti medicinali antiepilettici:

- carbamazepina, clobazam, clonazepam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbitale, fenitoina, pregabalin, topiramato, valproato, zonisamide.

Inoltre, sulla base di dati aggregati, non vi sono stati effetti clinicamente significativi dei seguenti medicinali antiepilettici sulla farmacocinetica di retigabina:

- lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, valproato.

Inoltre, questa analisi non ha mostrato alcun effetto clinicamente significativo degli induttori (fenitoina, carbamazepina e fenobarbitale) sulla *clearance* della retigabina.

Tuttavia, dati allo stato stazionario (*steady state*) in un numero limitato di pazienti in studi più piccoli di fase II hanno indicato che:

- la fenitoina può ridurre l'esposizione sistemica a retigabina del 35 %
- la carbamazepina può ridurre l'esposizione sistemica a retigabina del 33 %

Interazione con digossina

I dati di uno studio *in vitro* hanno mostrato che il metabolita N-acetil di retigabina (NAMR) ha inibito il trasporto di digossina mediato dalla P-glicoproteina in modo dipendente dalla concentrazione. In base ad uno studio condotto su volontari sani, dosi terapeutiche di retigabina (600-1200 mg al giorno) hanno determinato un minore incremento (8-18%) dell'AUC della digossina, a seguito di una singola dose orale di digossina. L'aumento non sembra essere dipendente dalla dose di retigabina e non è considerato clinicamente rilevante. Non vi è stato alcun cambiamento significativo della C_{max} di digossina. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di digossina.

Interazione con anestetici

Trobalt può aumentare la durata dell'anestesia indotta da alcuni anestetici (ad esempio tiopentale sodico; vedere paragrafo 5.1).

Interazione con alcol

La co-somministrazione di etanolo (1,0 g/kg) con la retigabina (200 mg) ha avuto come risultato un aumento della visione offuscata nei volontari sani. Si raccomanda che i pazienti siano avvertiti riguardo i possibili effetti sulla visione se assumono Trobalt con alcol.

Contraccettivi orali

Con dosi di retigabina fino a 750 mg al giorno, non vi è stato alcun effetto clinicamente significativo di retigabina sulla farmacocinetica dei componenti della pillola contraccettiva orale, estrogeno (etinil estradiolo) o progestinico (noretindrone). Inoltre, non vi è stato alcun effetto clinicamente significativo della pillola contraccettiva orale combinata a basso dosaggio sulla farmacocinetica di retigabina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischi correlati a medicinali antiepilettici in generale

Deve essere richiesto il parere di uno specialista nel caso di donne che siano potenzialmente fertili. La necessità di un trattamento con medicinali antiepilettici deve essere riconsiderata nel caso una donna stia pianificando una gravidanza. L'improvvisa interruzione della terapia con medicinali antiepilettici nelle donne in trattamento per epilessia deve essere evitata, in quanto può portare alla comparsa improvvisa di crisi convulsive che potrebbero avere gravi conseguenze per la madre e per il nascituro.

Il rischio di malformazioni congenite è aumentato da 2 a 3 volte nei nati da madri trattate con medicinali antiepilettici in confronto con l'incidenza attesa nella popolazione in generale, che è di circa il 3%. I difetti riportati più frequentemente sono labioschisi, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale. La terapia con più medicinali antiepilettici è associata ad un rischio più elevato di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, e pertanto una monoterapia deve essere utilizzata ogniqualvolta possibile.

Rischi correlati a Trobalt

Non vi sono dati adeguati sull'uso di retigabina nelle donne in gravidanza. Studi nell'animale sono insufficienti relativamente alla tossicità riproduttiva, in quanto i livelli plasmatici raggiunti in questi

studi sono stati inferiori a quelli raggiunti nell'uomo alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 5.3). In uno studio sullo sviluppo in ratti le cui madri erano state trattate con la retigabina durante la gravidanza, vi è stato un ritardo nello sviluppo della risposta all'allarme uditivo nella prole (vedere paragrafo 5.3). Il significato clinico di questo dato non è noto.

Trobalt non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano metodi contraccettivi.

Allattamento

Non è noto se la retigabina sia escreta nel latte materno. Studi nell'animale hanno mostrato escrezione di retigabina e/o dei suoi metaboliti nel latte materno. La decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Trobalt deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con Trobalt per la madre.

Fertilità

Negli studi nell'animale non vi sono stati effetti sulla fertilità correlati al trattamento con retigabina. Tuttavia, i livelli plasmatici raggiunti in questi studi sono stati inferiori a quelli raggiunti nell'uomo alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 5.3).

Negli esseri umani, l'effetto di retigabina sulla fertilità non è stato definito.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In studi clinici controllati, soprattutto durante la titolazione (vedere paragrafo 4.8), sono state riportate reazioni avverse quali capogiri, sonnolenza, diplopia e visione offuscata. Si raccomanda di avvertire i pazienti riguardo al rischio di tali reazioni avverse, all'inizio del trattamento e a seguito di ogni passaggio di titolazione, e di avvertirli di non guidare veicoli o usare macchinari fino a quando si sia definito come Trobalt influisca su di loro.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nei dati di sicurezza aggregati di tre studi multicentrici, randomizzati, doppio-cieco, controllati con placebo, le reazioni avverse sono state generalmente di intensità da lieve a moderata, e sono state riportate più comunemente durante le prime 8 settimane di trattamento. Vi è stata un'evidente correlazione con la dose per capogiri, sonnolenza, stato confusionale, afasia, anomalie del coordinamento, tremore, disturbi dell'equilibrio, compromissione della memoria, disturbi dell'andatura, visione offuscata e stipsi.

Le reazioni avverse segnalate che più di frequente hanno portato all'interruzione del trattamento sono state capogiro, sonnolenza, affaticamento e stato confusionale.

Tabella delle reazioni avverse

Per la classificazione degli effetti indesiderati è stata adottata la seguente convenzione:

Molto comune:	≥1/10
Comune:	da ≥1/100 a <1/10
Non comune:	da ≥1/1.000 a <1/100
Raro:	da ≥1/10.000 a <1/1.000
Molto raro:	<1/10.000.

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento del peso Aumento dell'appetito	
Disturbi psichiatrici		Stato confusionale Disturbi psicotici Allucinazioni Disorientamento Ansia	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Sonnolenza	Amnesia Afasia Anomalie del coordinamento Vertigini Parestesia Tremore Disturbi dell'equilibrio Compromissione della memoria Disfasia Disartria Disturbi dell'attenzione Disturbi dell'andatura Mioclono	Ipocinesia
Patologie dell'occhio	Alterazioni della pigmentazione (alterazione della colorazione) dei tessuti oculari, compresa la retina, sono state osservate dopo diversi anni di trattamento. Alcune di queste segnalazioni sono state associate ad alterazioni visive	Diplopia Visione offuscata Maculopatia vitelliforme acquisita	
Patologie gastrointestinali		Nausea Stipsi Dispepsia Secchezza della bocca	Disfagia
Patologie epatobiliari		Aumento dei valori dei test di funzionalità epatica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Colorazione blu-grigia di unghie, labbra, cute è stata osservata, generalmente alle dosi più alte e dopo diversi anni di trattamento		Rash cutaneo Iperidrosi

Patologie renali e urinarie		Disuria Esitazione urinaria Ematuria Cromaturia	Ritenzione urinaria Nefrolitiasi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Astenia Malessere Edema periferico	

Descrizione di effetti indesiderati selezionati

Effetti indesiderati correlati ad alterazioni dello svuotamento vescicale, inclusa la ritenzione urinaria, sono stati riportati nel 5% dei pazienti trattati con la retigabina in un insieme di dati aggregati di sicurezza (vedere paragrafo 4.4). La maggior parte degli eventi si presentava nelle prime 8 settimane di trattamento, e non era evidente una correlazione con la dose.

Nei pazienti trattati con la retigabina, nell'insieme di dati aggregati, stato confusionale è stato riportato nel 9% dei pazienti, allucinazioni nel 2% dei pazienti e disturbi psicotici nell'1% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4). La maggior parte degli eventi si presentava nelle prime 8 settimane di trattamento, ed era evidente una correlazione con la dose solo per lo stato confusionale.

I dati degli eventi avversi nei soggetti in sperimentazione clinica hanno mostrato un tasso di scolorimento di unghie, labbra, pelle e/o mucose per paziente anno di esposizione di 3.6%. Le incidenze cumulative di un evento a 1 anno, 2 anni, 3 anni, 4 anni e 5 anni di esposizione è di circa 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% and 16,7% rispettivamente.

Circa il 30-40% dei soggetti in sperimentazione clinica che sono stati trattati con retigabina e sottoposti a esame cutaneo e/o oftalmologico, ha manifestato scolorimento delle unghie, labbra, pelle e/o mucose o pigmentazione oculare non-retinica e circa il 15-30% dei soggetti in sperimentazione clinica che sono stati trattati con retigabina e sottoposti ad esame oftalmologico ha manifestato pigmentazione della retina. Inoltre sono stati identificati casi di maculopatia acquisita di tipo vitelliforme, sia in studi clinici che da segnalazioni spontanee.

Dati su pazienti anziani indicano una maggiore probabilità, in questa popolazione di pazienti, di manifestare alcuni eventi a livello del sistema nervoso centrale, inclusi sonnolenza, amnesia, anomalie del coordinamento, vertigini, tremori, disturbi dell'equilibrio, compromissione della memoria e disturbi dell'andatura.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

L'esperienza di sovradosaggio con la retigabina è limitata.

Casi di sovradosaggio con la retigabina oltre i 2.500 mg al giorno sono stati segnalati durante gli studi clinici. Oltre agli effetti indesiderati osservati alle dosi terapeutiche, i sintomi da sovradosaggio con la retigabina hanno incluso agitazione, comportamento aggressivo e irritabilità. Non sono state segnalate sequele.

In uno studio in volontari si è manifestata aritmia cardiaca (arresto cardiaco/asistolia o tachicardia ventricolare), in due soggetti, entro 3 ore dalla somministrazione di una singola dose da 900 mg di retigabina. Le aritmie si sono risolte spontaneamente ed entrambi i volontari si sono ristabiliti senza sequele.

Gestione

In caso di sovradosaggio, si raccomanda che al paziente sia somministrata una appropriata terapia di supporto come clinicamente indicato, incluso il monitoraggio elettrocardiografico (ECG). Ulteriori trattamenti devono essere raccomandati dal centro nazionale antiveleni, ove disponibile.

E' stato osservato che l'emodialisi riduce le concentrazioni plasmatiche di retigabina e NAMR di circa il 50%.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX21.

Meccanismo d'azione

I canali del potassio sono un tipo di canali ionici voltaggio-dipendenti che si trovano nelle cellule neuronali e che sono importanti nel determinare l'attività neuronale. Studi *in vitro* indicano che la retigabina agisce principalmente attraverso l'apertura dei canali neuronali del potassio (KCNQ2 [Kv7.2] e KCNQ3 [Kv7.3]). Questo stabilizza il potenziale di membrana a riposo e controlla l'eccitabilità elettrica sub-soglia nei neuroni, prevenendo così l'inizio delle scariche di potenziali di azione epilettiformi. Le mutazioni nei canali KCNQ sottendono a numerosi disturbi ereditari nell'uomo, inclusa l'epilessia (KCNQ2 e 3). Il meccanismo d'azione di retigabina sui canali del potassio è stato ben documentato, tuttavia altri meccanismi attraverso i quali la retigabina può esercitare un effetto antiepilettico devono ancora essere completamente chiariti.

In una serie di modelli di crisi convulsive, la retigabina aumenta la soglia per l'induzione prodotta da elettroshock massimale, pentilenetetrazolo, picotossina e N-metil-D-aspartato (NMDA). La retigabina mostra anche proprietà inibitorie in modelli di genesi di crisi convulsive da stimolazione ricorrente (*kindling*), ad esempio, nello stato convulsivo da stimolazione ricorrente (*fully kindled*) e in alcuni casi nel corso delle stimolazioni ricorrenti. Inoltre, la retigabina è stata efficace nel prevenire le crisi convulsive nello stato epilettico nei roditori con lesioni epilettogene indotte da cobalto, e nell'inibire le crisi convulsive toniche in estensione nel topo geneticamente suscettibile. Tuttavia la rilevanza di questi modelli per l'epilessia nell'uomo non è nota.

Effetti farmacodinamici

Nel ratto, la retigabina aumenta il tempo di sonno indotto da tiopentale sodico da circa 4 minuti a 53 minuti, e il tempo di sonno indotto da propofol da 8 minuti a 12 minuti circa. Non vi è stato effetto sul tempo di sonno indotto da alotano o methohexital sodico. Retigabina può aumentare la durata dell'anestesia indotta da alcuni anestetici (ad esempio tiopentale sodico).

Efficacia clinica della terapia aggiuntiva di retigabina nelle crisi parziali

Sono stati condotti tre studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, con un totale di 1239 pazienti adulti, per stabilire l'efficacia di retigabina come terapia aggiuntiva di crisi parziali, con o senza generalizzazione secondaria. Tutti i pazienti arruolati dovevano aver avuto crisi epilettiche che non erano state adeguatamente controllate da 1 a 3 medicinali antiepilettici concomitanti, e più del 75 % di tutti i pazienti avevano assunto ≥ 2 medicinali antiepilettici in concomitanza. In tutti gli studi, i pazienti avevano una durata mediana dell'epilessia di 22 anni e una

frequenza mediana di crisi al basale da 8 a 12 in 28 giorni. I pazienti sono stati randomizzati a placebo o a retigabina 600, 900 o 1.200 mg/die (vedere Tabella 1). Durante un periodo basale di 8 settimane, i pazienti dovevano presentare ≥ 4 crisi parziali in 28 giorni. I pazienti non potevano essere liberi da crisi per ≥ 21 giorni. La durata della fase di mantenimento è stata di 8 o 12 settimane.

Gli endpoint primari di efficacia sono stati:

- variazione percentuale della frequenza del totale delle crisi parziali riferite a 28 giorni, dal basale alla fase in doppio cieco (fasi di titolazione e mantenimento combinate) in tutti i tre studi
- percentuale di risposta (definita come percentuale di pazienti con $\geq 50\%$ di riduzione della frequenza totale delle crisi parziali riferite a 28 giorni) dal basale alla fase di mantenimento (solo Studi 301 e 302).

La retigabina è risultata efficace nel trattamento aggiuntivo degli adulti con crisi parziali in tre studi clinici (Tabella 1). La retigabina è stata superiore in modo statisticamente significativo a placebo a 600 mg/die (uno studio), 900 mg/die (due studi) e 1.200 mg/die (due studi).

Gli studi non sono stati disegnati per valutare associazioni specifiche di medicinali antiepilettici. Di conseguenza, l'efficacia e la sicurezza di retigabina, quando assunta in concomitanza con medicinali antiepilettici che sono stati usati meno comunemente come trattamento di base negli studi clinici, incluso levetiracetam, non sono state dimostrate in modo definitivo.

Tabella 1. Riassunto delle modifiche percentuali nella frequenza totale delle crisi parziali nei 28 giorni e delle percentuali di risposta

Studio (n=popolazione nella fase in doppio-cieco; n=popolazione nella fase di mantenimento)	Placebo	Retigabina		
		600 mg/die	900 mg/die	1.200 mg/die
Studio 205 (n=396; n=303)				
Totale della modifica % della frequenza delle crisi parziali (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Percentuale <i>responder</i> (endpoint secondario)	26%	28%	41%	41%*
Studio 301 (n=305; n=256)				
Totale della modifica % della frequenza delle crisi parziali (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Percentuale <i>responder</i>	23%	~	~	56%*
Studio 302 (n=538; n=471)				
Totale della modifica % della frequenza delle crisi parziali (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Percentuale <i>responder</i>	19%	39%*	47%*	~

* Statisticamente significativo, $p \leq 0,05$

~ Dose non studiata

Nelle estensioni in aperto dei tre studi controllati con placebo, la persistenza dell'efficacia è stata mantenuta durante un periodo di valutazione di almeno 12 mesi (365 pazienti).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esentato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Trobalt nei pazienti pediatrici di età da 0 a meno di 2 anni con sindrome di Lennox Gastaut (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha posticipato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Trobalt nei pazienti pediatrici di età da 2 a meno di 18 anni con sindrome di Lennox Gastaut, e nei pazienti di età da 2 a meno di 18 anni con crisi parziali (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo dosi orali sia singole che multiple, la retigabina è rapidamente assorbita con valori di t_{max} mediana compresi generalmente tra 0,5 e 2 ore. La biodisponibilità orale assoluta di retigabina in relazione ad una dose endovenosa è di circa 60 %.

La somministrazione di retigabina con un pasto ad alto contenuto di grassi non ha comportato modifiche nella estensione complessiva dell'assorbimento di retigabina, ma il cibo ha ridotto la variabilità tra i soggetti della C_{max} (23 %) in confronto con la somministrazione a digiuno (41 %), e ha portato ad un aumento della C_{max} (38 %). L'effetto del cibo sulla C_{max} nelle usuali condizioni cliniche non si attende sia clinicamente rilevante. Pertanto Trobalt può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

La retigabina è legata per circa l'80 % alle proteine plasmatiche nell'ambito di un range di concentrazioni tra 0,1 a 2 µg/ml. Il volume di distribuzione allo stato stazionario di retigabina è compreso tra 2 e 3 l/kg a seguito di somministrazione endovenosa.

Biotrasformazione

Nell'uomo la retigabina è metabolizzata in modo estensivo. Una frazione notevole della dose di retigabina è convertita a N-glucuronidi inattivi. La retigabina è metabolizzata anche a metabolita N-acetil (NAMR) che è successivamente anche glucuronidato. NAMR ha una attività antiepilettica, ma è meno potente di retigabina nei modelli animali per le crisi convulsive.

Non vi è evidenza di metabolizzazione ossidativa epatica di retigabina o di NAMR da parte degli enzimi del citocromo P450. Pertanto è improbabile che la somministrazione in concomitanza con inibitori o induttori degli enzimi del citocromo P450 influisca sulla farmacocinetica di retigabina o di NAMR.

Studi *in vitro* che utilizzavano microsomi epatici umani hanno mostrato scarso o nullo potenziale di retigabina di inibire i principali isoenzimi del citocromo P450 (inclusi CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4/5). Inoltre, la retigabina e NAMR non hanno indotto CYP1A2 o CYP3A4/5 negli epatociti primari umani. Pertanto è improbabile che la retigabina influisca sulla farmacocinetica dei substrati dei principali isoenzimi del citocromo P450 attraverso meccanismi di inibizione o di induzione.

Eliminazione

L'eliminazione di retigabina avviene attraverso una combinazione di metabolismo epatico ed escrezione renale. Un totale di circa l'84 % della dose è recuperato nelle urine, incluso il metabolita N-acetil (18 %), gli N-glucuronidi della sostanza attiva immodificata e del metabolita N-acetil (24 %), o della sostanza attiva immodificata (36 %). Solo il 14 % di retigabina è escreto nelle feci. La retigabina ha una emivita plasmatica di circa 6 - 10 ore. La *clearance* totale di retigabina dal plasma a seguito di somministrazione endovenosa è tipicamente di 0,4 - 0,6 l/h/kg.

Linearità

La farmacocinetica di retigabina è essenzialmente lineare nell'ambito di un range di singole dosi da 25 a 600 mg in volontari sani e fino a 1.200 mg al giorno in pazienti con epilessia, senza accumulo inaspettato a seguito di somministrazioni ripetute.

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione renale

In uno studio con dose singola, l'AUC di retigabina è aumentata di circa il 30 % in volontari con compromissione renale lieve (*clearance* della creatinina da 50 a 80 ml/min) e di circa il 100 % in volontari con compromissione renale da moderata a grave (*clearance* della creatinina <50 ml/min), rispetto ai volontari sani. Si raccomanda l'aggiustamento della dose di Trobalt nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave, ma non si raccomanda un aggiustamento della dose di Trobalt nei pazienti con compromissione renale lieve (vedere paragrafo 4.2).

In uno studio con dose singola in volontari sani e in soggetti con malattia renale allo stadio finale, l'AUC di retigabina nei soggetti con malattia renale allo stadio finale rispetto ai volontari sani è aumentata di circa il 100 %.

In un secondo studio con singola dose in soggetti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a emodialisi cronica (n=8), l'inizio della dialisi circa 4 ore dopo una singola dose di retigabina (100 mg) ha determinato una riduzione mediana delle concentrazioni plasmatiche di retigabina del 52% dall'inizio alla fine della dialisi. Il range della percentuale di riduzione della concentrazione plasmatica durante la dialisi è stato dal 34% al 60%, eccetto per un soggetto che ha avuto una riduzione del 17%.

Compromissione epatica

In uno studio con dose singola non vi sono stati effetti clinicamente significativi sulla AUC di retigabina in volontari con compromissione epatica lieve (punteggio Child-Pugh da 5 a 6). L'AUC di retigabina è aumentata del 50% circa in volontari con compromissione epatica moderata (punteggio Child-Pugh da 7 a 9) e del 100% circa in volontari con compromissione epatica grave (punteggio Child-Pugh >9), rispetto ai volontari sani. Si raccomanda l'aggiustamento della dose di Trobalt nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

Peso corporeo

In un'analisi sulla popolazione di farmacocinetica, la *clearance* di retigabina aumentava con l'aumento della superficie corporea. Tuttavia non si considera che questo aumento abbia un significato clinico, e poichè la retigabina è titolata in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità, non sono richiesti aggiustamenti della dose sulla base del peso corporeo.

Anziani (di età pari o superiore ai 65 anni)

In uno studio con dose singola, la retigabina è stata eliminata più lentamente nei volontari sani anziani (da 66 a 82 anni di età) rispetto ai volontari sani giovani, determinando una AUC più alta (da 40 a 50 % circa) ed una emivita terminale più lunga (30 %) (vedere paragrafo 4.2).

Genere

I risultati di uno studio con dose singola hanno mostrato che in volontari sani giovani adulti, la C_{max} di retigabina è stata più alta del 65 % circa nelle femmine rispetto ai maschi, e nei volontari anziani (da 66 a 82 anni di età), la C_{max} di retigabina è stata più alta del 75 % circa nelle femmine in confronto ai maschi. Quando la C_{max} è stata normalizzata per il peso, i valori sono stati più alti del 30 % circa nelle donne giovani rispetto ai maschi e più alti del 40 % nelle donne anziane in confronto agli uomini. Tuttavia non vi sono chiare differenze legate al genere nella *clearance* normalizzata per il peso, e poichè la retigabina è titolata in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità, non sono richiesti aggiustamenti della dose sulla base del genere.

Razza

Un'analisi *post-hoc* relativa a vari studi in volontari sani ha dimostrato una riduzione del 20 % della *clearance* di retigabina nei volontari sani di colore in confronto ai volontari sani caucasici. Tuttavia, questo effetto non è stato considerato clinicamente significativo, pertanto non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di Trobalt.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di retigabina nei bambini al di sotto dei 12 anni di età non è stata studiata.

In uno studio di farmacocinetica a dose multipla, in aperto, di sicurezza e di tollerabilità in cinque soggetti dai 12 anni a meno di 18 anni di età con crisi ad esordio parziale, la farmacocinetica di retigabina negli adolescenti è stata coerente con la farmacocinetica di retigabina negli adulti. Tuttavia, l'efficacia e la sicurezza di retigabina negli adolescenti non sono state determinate.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, le dosi massime sono state limitate dagli eccessivi effetti farmacologici di retigabina (che includevano atassia, ipocinesia e tremore). In questi studi, a livelli privi di effetti osservati, l'esposizione nell'animale è stata generalmente inferiore a quella raggiunta nell'uomo alle dosi clinicamente raccomandate.

Negli studi nel cane è stata osservata distensione della colecisti, ma non vi è stata evidenza di colestasi o di altri segni di disfunzione della colecisti, e il volume di eiezione della bile era immutato. La distensione della colecisti nel cane ha determinato una compressione focale del fegato. Nessun segno di disfunzione della colecisti è stato osservato clinicamente.

I dati preclinici non rivelano un particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi di genotossicità o di potenziale cancerogeno.

Tossicologia riproduttiva

La retigabina non ha avuto effetti sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive in generale.

Nel ratto, la retigabina e/o i suoi metaboliti hanno attraversato la placenta determinando concentrazioni nei tessuti che sono state simili nelle madri e nei feti.

Non vi è stata evidenza di teratogenesi a seguito della somministrazione di retigabina ad animali in gravidanza durante il periodo dell'organogenesi. In uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale nel ratto, la retigabina è stata associata ad un aumento della mortalità perinatale a seguito della somministrazione durante la gravidanza. Inoltre, vi è stato un ritardo nello sviluppo della risposta all'allarme uditivo. Questi risultati si sono manifestati a livelli di esposizione inferiori a quelli ottenuti con dosi clinicamente raccomandate ed erano accompagnati da tossicità materna (che includeva atassia, ipocinesia, tremore e riduzione dell'aumento del peso corporeo). La tossicità materna ha interferito con le dosi più elevate nelle madri, e da ciò sono stati dedotti i margini di sicurezza riguardanti la terapia nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica
Ipromellosa
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina.

Rivestimento della compressa

Compresse da 300 mg:
Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Talco (E553b)
Indigotina carminio lacca di alluminio (E132)
Ossido di ferro giallo (E172)
Lecitina (di SOIA)
Gomma xantana

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse da 300 mg:
Blister opaco PVC-PVDC-alluminio. Confezione contenente 84 compresse rivestite con film;
confezione multipla comprendente 168 (2 x 84) compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 marzo 2011

Data del rinnovo più recente: 14 gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trobalt 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di retigabina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film .

Compresse rivestite con film di 8,1 mm x 18 mm, oblunghe, di colore viola, con impresso "RTG-400" su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trobalt è indicato come trattamento aggiuntivo delle crisi parziali farmaco-resistenti con o senza generalizzazione secondaria nei pazienti di età pari o superiore ai 18 anni affetti da epilessia, quando altre associazioni appropriate di altri medicinali si siano dimostrate inadeguate o non siano state tollerate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trobalt deve essere titolato, in base alla risposta del singolo paziente, al fine di ottimizzare il bilancio tra efficacia e tollerabilità.

La dose iniziale totale massima giornaliera è di 300 mg (100 mg tre volte al giorno). In seguito, la dose giornaliera totale viene aumentata di un massimo di 150 mg ogni settimana, in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità. Una dose di mantenimento efficace è attesa tra 600 mg al giorno e 1.200 mg al giorno.

La dose di mantenimento totale massima è di 1.200 mg al giorno. La sicurezza e l'efficacia di dosi superiori a 1.200 mg al giorno non sono state stabilite.

Se i pazienti dimenticano una o più dosi, si raccomanda che assumano una singola dose non appena lo ricordino.

Dopo aver assunto una dose dimenticata, devono passare almeno 3 ore prima della dose successiva e poi deve essere ripristinato lo schema posologico normale.

Quando si interrompe Trobalt, la dose deve essere ridotta gradualmente nel corso di un periodo di almeno 3 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Anziani (di età pari o superiore ai 65 anni)

Vi sono solo dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia di retigabina nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni. Nei pazienti anziani si raccomanda una riduzione della dose, sia iniziale che di

mantenimento, di Trobalt. La dose giornaliera iniziale totale è di 150 mg al giorno e durante il periodo di titolazione la dose giornaliera totale deve essere aumentata di un massimo di 150 mg a settimana, in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità. Non sono raccomandate dosi superiori a 900 mg al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

La retigabina ed i suoi metaboliti sono eliminati principalmente per via renale.

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (*clearance* della creatinina da 50 a 80 ml/min; vedere paragrafo 5.2).

Si raccomanda una riduzione del 50% della dose iniziale e di mantenimento di Trobalt nei pazienti con compromissione renale moderata o grave (*clearance* della creatinina <50 ml/min; vedere paragrafo 5.2). La dose giornaliera iniziale totale è di 150 mg, e si raccomanda che, durante il periodo di titolazione, la dose giornaliera totale sia aumentata di 50 mg ogni settimana, fino ad una dose totale massima di 600 mg al giorno.

I pazienti con malattia renale allo stadio finale, sottoposti ad emodialisi, devono assumere le tre dosi giornaliere come di consueto il giorno della dialisi. Inoltre, una singola dose supplementare è raccomandata immediatamente dopo l'emodialisi. Se si verifica la comparsa improvvisa di crisi epilettiche verso la fine della dialisi, si può prendere in considerazione un'ulteriore dose supplementare all'inizio delle successive sedute di dialisi.

Compromissione epatica

Non è richiesta alcuna riduzione della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (punteggio Child-Pugh da 5 a 6; vedere paragrafo 5.2).

Si raccomanda una riduzione del 50% della dose iniziale e di mantenimento di Trobalt nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave (punteggio Child-Pugh ≥ 7 ; vedere paragrafo 5.2). La dose giornaliera iniziale totale è di 150 mg, e si raccomanda che, durante il periodo di titolazione, la dose giornaliera totale sia aumentata di 50 mg ogni settimana, fino ad una dose totale massima di 600 mg al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di retigabina nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 5.2). I dati farmacocinetici al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta nessuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Trobalt è per uso orale. Le compresse devono essere assunte ogni giorno suddivise in tre dosi. Le compresse devono essere deglutite intere e non masticate, schiacciate o divise.

Trobalt può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Disturbi oculari

Negli studi clinici a lungo termine con retigabina sono state segnalate alterazioni della pigmentazione (alterazione della colorazione) dei tessuti oculari, compresa la retina, a volte ma non sempre in associazione con alterazioni della pigmentazione della cute, delle labbra o delle unghie (vedere il paragrafo successivo e il paragrafo 4.8). In alcuni soggetti è stata segnalata reversibilità della pigmentazione retinica dopo l'interruzione di retigabina. La prognosi a lungo termine di tali eventi non è al momento nota, ma alcune segnalazioni sono state associate ad alterazioni della funzione visiva.

Inoltre è stata identificata una forma distinta di anomalia maculare con le caratteristiche della maculopatia vitelliforme (vedere paragrafo 4.8), diagnosticata nella maggior parte dei casi con tomografia ottica computerizzata (OCT). Il tasso di progressione della maculopatia vitelliforme e il suo impatto sulla funzione retinica, maculare e visiva non è chiaro. Sono state segnalate anomalie della visione (restringimento del campo visivo, perdita della sensibilità centrale e riduzione dell'acuità visiva).

Tutti i pazienti devono sottoporsi ad esami oftalmologici completi al basale e almeno ogni 6 mesi, che devono includere acuità visiva, esame con lampada a fessura, fotografia del fondo oculare con pupilla dilatata, e OCT maculare. Se vengono rilevate alterazioni della pigmentazione retinica, maculopatia vitelliforme o alterazioni visive, il trattamento con Trobalt deve essere continuato solo dopo un'attenta rivalutazione del bilancio beneficio - rischio. Se viene proseguito il trattamento, il paziente deve essere monitorato più strettamente.

Disturbi della cute

Negli studi clinici a lungo termine con retigabina sono state segnalate alterazioni della pigmentazione (alterazione della colorazione) della cute, delle labbra o delle unghie, a volte ma non sempre in associazione con alterazioni della pigmentazione dei tessuti oculari (vedere il paragrafo precedente e il paragrafo 4.8). Nei pazienti che presentano queste alterazioni, il trattamento con Trobalt deve essere continuato solo dopo una attenta rivalutazione del bilancio beneficio - rischio.

Ritenzione urinaria

Negli studi clinici controllati con la retigabina, sono state riportate ritenzione urinaria, disuria ed esitazione urinaria, generalmente entro le prime 8 settimane di trattamento (vedere paragrafo 4.8). Trobalt deve essere utilizzato con cautela nei pazienti a rischio di ritenzione urinaria, e si raccomanda che i pazienti siano avvertiti del rischio di questi possibili effetti.

Intervallo QT

Uno studio in volontari sani sulla conduzione cardiaca ha dimostrato che la retigabina titolata a 1.200 mg al giorno ha prodotto un effetto di prolungamento del QT. Un aumento medio dell'intervallo QT corretto individualmente (QTcI) fino a 6,7 ms (limite superiore del 95% IC *one-sided* 12,6 ms) è stato osservato entro 3 ore dalla dose. Deve essere prestata cautela quando Trobalt è prescritto insieme a medicinali noti per aumentare l'intervallo QT e nei pazienti con intervallo QT lungo noto, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia ventricolare, ipopotassiemia o ipomagnesemia e nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni che iniziano il trattamento.

In questi pazienti si raccomanda di eseguire un elettrocardiogramma (ECG) prima di iniziare il trattamento con Trobalt e in quei pazienti con un intervallo QT corretto > 440ms al basale, si deve eseguire un ECG al raggiungimento della dose di mantenimento.

Disturbi psichiatrici

Negli studi clinici controllati con la retigabina sono stati riportati stato confusionale, disturbi psicotici e allucinazioni (vedere paragrafo 4.8). Questi effetti generalmente si presentavano entro le prime 8 settimane di trattamento e frequentemente hanno portato all'interruzione del trattamento nei pazienti interessati. Si raccomanda che i pazienti siano avvertiti riguardo al rischio di questi possibili effetti.

Rischio di suicidio

In pazienti trattati con farmaci antiepilettici per varie indicazioni sono stati segnalati ideazione e comportamento suicidari. Una meta-analisi di studi randomizzati, controllati con placebo, con medicinali antiepilettici ha anche mostrato un piccolo aumento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di questo rischio non è noto ed i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumento del rischio per retigabina.

Pertanto i pazienti devono essere monitorati per segni di ideazione e comportamenti suicidari e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e chi si prende cura dei pazienti) devono essere avvertiti di chiedere consiglio al medico se emergono segni di ideazione e comportamento suicidari.

Anziani (di età pari o superiore a 65 anni)

I pazienti anziani possono presentare un rischio maggiore di eventi del sistema nervoso centrale, ritenzione urinaria e fibrillazione atriale. Trobalt deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione e si raccomanda una dose iniziale e di mantenimento ridotta (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Crisi convulsive da interruzione

Trobalt deve essere interrotto gradualmente per minimizzare potenziali crisi epilettiche da *rebound*. Si raccomanda che la dose di Trobalt sia ridotta nel corso di un periodo di almeno 3 settimane, a meno che problemi di sicurezza richiedano un'interruzione improvvisa (vedere paragrafo 4.2).

Esami di laboratorio

La retigabina ha dimostrato di interferire con gli esami di laboratorio della bilirubina sia sierica che urinaria, ciò può dar luogo a risultati falsamente elevati.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Sono stati condotti studi di interazione solo negli adulti.

Altri medicinali antiepilettici

Dati *in vitro* indicano un basso potenziale per interazioni con altri medicinali antiepilettici (vedere paragrafo 5.2). Il potenziale di interazione farmacologica è stato quindi valutato sulla base di una analisi aggregata degli studi clinici e anche se non sia considerata robusta quanto studi specifici di interazione clinica, i risultati supportano i dati *in vitro*.

Sulla base di questi dati aggregati, la retigabina non ha causato effetti clinicamente significativi sulle concentrazioni plasmatiche minime dei seguenti medicinali antiepilettici:

- carbamazepina, clobazam, clonazepam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbitale, fenitoina, pregabalin, topiramato, valproato, zonisamide.

Inoltre, sulla base di dati aggregati, non vi sono stati effetti clinicamente significativi dei seguenti medicinali antiepilettici sulla farmacocinetica di retigabina:

- lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, valproato.

Inoltre, questa analisi non ha mostrato alcun effetto clinicamente significativo degli induttori (fenitoina, carbamazepina e fenobarbitale) sulla *clearance* della retigabina.

Tuttavia, dati allo stato stazionario (*steady state*) in un numero limitato di pazienti in studi più piccoli di fase II hanno indicato che:

- la fenitoina può ridurre l'esposizione sistemica a retigabina del 35 %
- la carbamazepina può ridurre l'esposizione sistemica a retigabina del 33 %

Interazione con digossina

I dati di uno studio *in vitro* hanno mostrato che il metabolita N-acetil di retigabina (NAMR) ha inibito il trasporto di digossina mediato dalla P-glicoproteina in modo dipendente dalla concentrazione. In base ad uno studio condotto su volontari sani, dosi terapeutiche di retigabina (600-1200 mg al giorno) hanno determinato un minore incremento (8-18%) dell'AUC della digossina, a seguito di una singola dose orale di digossina. L'aumento non sembra essere dipendente dalla dose di retigabina e non è considerato clinicamente rilevante. Non vi è stato alcun cambiamento significativo della C_{max} di digossina. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di digossina.

Interazione con anestetici

Trobalt può aumentare la durata dell'anestesia indotta da alcuni anestetici (ad esempio tiopentale sodico; vedere paragrafo 5.1).

Interazione con alcol

La co-somministrazione di etanolo (1,0 g/kg) con la retigabina (200 mg) ha avuto come risultato un aumento della visione offuscata nei volontari sani. Si raccomanda che i pazienti siano avvertiti riguardo i possibili effetti sulla visione se assumono Trobalt con alcol.

Contraccettivi orali

Con dosi di retigabina fino a 750 mg al giorno, non vi è stato alcun effetto clinicamente significativo di retigabina sulla farmacocinetica dei componenti della pillola contraccettiva orale, estrogeno (etinil estradiolo) o progestinico (noretindrone). Inoltre, non vi è stato alcun effetto clinicamente significativo della pillola contraccettiva orale combinata a basso dosaggio sulla farmacocinetica di retigabina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischi correlati a medicinali antiepilettici in generale

Deve essere richiesto il parere di uno specialista nel caso di donne che siano potenzialmente fertili. La necessità di un trattamento con medicinali antiepilettici deve essere riconsiderata nel caso una donna stia pianificando una gravidanza. L'improvvisa interruzione della terapia con medicinali antiepilettici nelle donne in trattamento per epilessia deve essere evitata, in quanto può portare alla comparsa improvvisa di crisi convulsive che potrebbero avere gravi conseguenze per la madre e per il nascituro.

Il rischio di malformazioni congenite è aumentato da 2 a 3 volte nei nati da madri trattate con medicinali antiepilettici in confronto con l'incidenza attesa nella popolazione in generale, che è di circa il 3%. I difetti riportati più frequentemente sono labioschisi, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale. La terapia con più medicinali antiepilettici è associata ad un rischio più elevato di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, e pertanto una monoterapia deve essere utilizzata ogniqualvolta possibile.

Rischi correlati a Trobalt

Non vi sono dati adeguati sull'uso di retigabina nelle donne in gravidanza. Studi nell'animale sono insufficienti relativamente alla tossicità riproduttiva, in quanto i livelli plasmatici raggiunti in questi

studi sono stati inferiori a quelli raggiunti nell'uomo alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 5.3). In uno studio sullo sviluppo in ratti le cui madri erano state trattate con la retigabina durante la gravidanza, vi è stato un ritardo nello sviluppo della risposta all'allarme uditivo nella prole (vedere paragrafo 5.3). Il significato clinico di questo dato non è noto.

Trobalt non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano metodi contraccettivi.

Allattamento

Non è noto se la retigabina sia escreta nel latte materno. Studi nell'animale hanno mostrato escrezione di retigabina e/o dei suoi metaboliti nel latte materno. La decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Trobalt deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con Trobalt per la madre.

Fertilità

Negli studi nell'animale non vi sono stati effetti sulla fertilità correlati al trattamento con retigabina. Tuttavia, i livelli plasmatici raggiunti in questi studi sono stati inferiori a quelli raggiunti nell'uomo alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 5.3).

Negli esseri umani, l'effetto di retigabina sulla fertilità non è stato definito.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In studi clinici controllati, soprattutto durante la titolazione (vedere paragrafo 4.8), sono state riportate reazioni avverse quali capogiri, sonnolenza, diplopia e visione offuscata. Si raccomanda di avvertire i pazienti riguardo al rischio di tali reazioni avverse, all'inizio del trattamento e a seguito di ogni passaggio di titolazione, e di avvertirli di non guidare veicoli o usare macchinari fino a quando si sia definito come Trobalt influisca su di loro.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nei dati di sicurezza aggregati di tre studi multicentrici, randomizzati, doppio-cieco, controllati con placebo, le reazioni avverse sono state generalmente di intensità da lieve a moderata, e sono state riportate più comunemente durante le prime 8 settimane di trattamento. Vi è stata un'evidente correlazione con la dose per capogiri, sonnolenza, stato confusionale, afasia, anomalie del coordinamento, tremore, disturbi dell'equilibrio, compromissione della memoria, disturbi dell'andatura, visione offuscata e stipsi.

Le reazioni avverse segnalate che più di frequente hanno portato all'interruzione del trattamento sono state capogiro, sonnolenza, affaticamento e stato confusionale.

Tabella delle reazioni avverse

Per la classificazione degli effetti indesiderati è stata adottata la seguente convenzione:

Molto comune:	≥1/10
Comune:	da ≥1/100 a <1/10
Non comune:	da ≥1/1.000 a <1/100
Raro:	da ≥1/10.000 a <1/1.000
Molto raro:	<1/10.000.

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento del peso Aumento dell'appetito	
Disturbi psichiatrici		Stato confusionale Disturbi psicotici Allucinazioni Disorientamento Ansia	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Sonnolenza	Amnesia Afasia Anomalie del coordinamento Vertigini Parestesia Tremore Disturbi dell'equilibrio Compromissione della memoria Disfasia Disartria Disturbi dell'attenzione Disturbi dell'andatura Mioclono	Ipocinesia
Patologie dell'occhio	Alterazioni della pigmentazione (alterazione della colorazione) dei tessuti oculari, compresa la retina, sono state osservate dopo diversi anni di trattamento. Alcune di queste segnalazioni sono state associate ad alterazioni visive	Diplopia Visione offuscata Maculopatia vitelliforme acquisita	
Patologie gastrointestinali		Nausea Stipsi Dispepsia Secchezza della bocca	Disfagia
Patologie epatobiliari		Aumento dei valori dei test di funzionalità epatica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Colorazione blu-grigia di unghie, labbra, cute è stata osservata, generalmente alle dosi più alte e dopo diversi anni di trattamento		Rash cutaneo Iperidrosi

Patologie renali e urinarie		Disuria Esitazione urinaria Ematuria Cromaturia	Ritenzione urinaria Nefrolitiasi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Astenia Malessere Edema periferico	

Descrizione di effetti indesiderati selezionati

Effetti indesiderati correlati ad alterazioni dello svuotamento vescicale, inclusa la ritenzione urinaria, sono stati riportati nel 5% dei pazienti trattati con la retigabina in un insieme di dati aggregati di sicurezza (vedere paragrafo 4.4). La maggior parte degli eventi si presentava nelle prime 8 settimane di trattamento, e non era evidente una correlazione con la dose.

Nei pazienti trattati con la retigabina, nell'insieme di dati aggregati, stato confusionale è stato riportato nel 9% dei pazienti, allucinazioni nel 2% dei pazienti e disturbi psicotici nell'1% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4). La maggior parte degli eventi si presentava nelle prime 8 settimane di trattamento, ed era evidente una correlazione con la dose solo per lo stato confusionale.

I dati degli eventi avversi nei soggetti in sperimentazione clinica hanno mostrato un tasso di scolorimento di unghie, labbra, pelle e/o mucose per paziente anno di esposizione di 3.6%. Le incidenze cumulative di un evento a 1 anno, 2 anni, 3 anni, 4 anni e 5 anni di esposizione è di circa 1%, 1,8%, 4,4%, 10,2% and 16,7% rispettivamente.

Circa il 30-40% dei soggetti in sperimentazione clinica che sono stati trattati con retigabina e sottoposti a esame cutaneo e/o oftalmologico, ha manifestato scolorimento delle unghie, labbra, pelle e/o mucose o pigmentazione oculare non-retinica e circa il 15-30% dei soggetti in sperimentazione clinica che sono stati trattati con retigabina e sottoposti ad esame oftalmologico ha manifestato pigmentazione della retina. Inoltre sono stati identificati casi di maculopatia acquisita di tipo vitelliforme, sia in studi clinici che da segnalazioni spontanee.

Dati su pazienti anziani indicano una maggiore probabilità, in questa popolazione di pazienti, di manifestare alcuni eventi a livello del sistema nervoso centrale, inclusi sonnolenza, amnesia, anomalie del coordinamento, vertigini, tremori, disturbi dell'equilibrio, compromissione della memoria e disturbi dell'andatura.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

L'esperienza di sovradosaggio con la retigabina è limitata.

Casi di sovradosaggio con la retigabina oltre i 2.500 mg al giorno sono stati segnalati durante gli studi clinici. Oltre agli effetti indesiderati osservati alle dosi terapeutiche, i sintomi da sovradosaggio con la retigabina hanno incluso agitazione, comportamento aggressivo e irritabilità. Non sono state segnalate sequele.

In uno studio in volontari si è manifestata aritmia cardiaca (arresto cardiaco/asistolia o tachicardia ventricolare), in due soggetti, entro 3 ore dalla somministrazione di una singola dose da 900 mg di retigabina. Le aritmie si sono risolte spontaneamente ed entrambi i volontari si sono ristabiliti senza sequele.

Gestione

In caso di sovradosaggio, si raccomanda che al paziente sia somministrata una appropriata terapia di supporto come clinicamente indicato, incluso il monitoraggio elettrocardiografico (ECG). Ulteriori trattamenti devono essere raccomandati dal centro nazionale antiveleni, ove disponibile.

E' stato osservato che l'emodialisi riduce le concentrazioni plasmatiche di retigabina e NAMR di circa il 50%.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX21.

Meccanismo d'azione

I canali del potassio sono un tipo di canali ionici voltaggio-dipendenti che si trovano nelle cellule neuronali e che sono importanti nel determinare l'attività neuronale. Studi *in vitro* indicano che la retigabina agisce principalmente attraverso l'apertura dei canali neuronali del potassio (KCNQ2 [Kv7.2] e KCNQ3 [Kv7.3]). Questo stabilizza il potenziale di membrana a riposo e controlla l'eccitabilità elettrica sub-soglia nei neuroni, prevenendo così l'inizio delle scariche di potenziali di azione epilettiformi. Le mutazioni nei canali KCNQ sottendono a numerosi disturbi ereditari nell'uomo, inclusa l'epilessia (KCNQ2 e 3). Il meccanismo d'azione di retigabina sui canali del potassio è stato ben documentato, tuttavia altri meccanismi attraverso i quali la retigabina può esercitare un effetto antiepilettico devono ancora essere completamente chiariti.

In una serie di modelli di crisi convulsive, la retigabina aumenta la soglia per l'induzione prodotta da elettroshock massimale, pentilenetetrazolo, picotossina e N-metil-D-aspartato (NMDA). La retigabina mostra anche proprietà inibitorie in modelli di genesi di crisi convulsive da stimolazione ricorrente (*kindling*), ad esempio, nello stato convulsivo da stimolazione ricorrente (*fully kindled*) e in alcuni casi nel corso delle stimolazioni ricorrenti. Inoltre, la retigabina è stata efficace nel prevenire le crisi convulsive nello stato epilettico nei roditori con lesioni epilettogene indotte da cobalto, e nell'inibire le crisi convulsive toniche in estensione nel topo geneticamente suscettibile. Tuttavia la rilevanza di questi modelli per l'epilessia nell'uomo non è nota.

Effetti farmacodinamici

Nel ratto, la retigabina aumenta il tempo di sonno indotto da tiopentale sodico da circa 4 minuti a 53 minuti, e il tempo di sonno indotto da propofol da 8 minuti a 12 minuti circa. Non vi è stato effetto sul tempo di sonno indotto da alotano o methohexital sodico. Retigabina può aumentare la durata dell'anestesia indotta da alcuni anestetici (ad esempio tiopentale sodico).

Efficacia clinica della terapia aggiuntiva di retigabina nelle crisi parziali

Sono stati condotti tre studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, con un totale di 1239 pazienti adulti, per stabilire l'efficacia di retigabina come terapia aggiuntiva di crisi parziali, con o senza generalizzazione secondaria. Tutti i pazienti arruolati dovevano aver avuto crisi epilettiche che non erano state adeguatamente controllate da 1 a 3 medicinali antiepilettici concomitanti, e più del 75 % di tutti i pazienti avevano assunto ≥ 2 medicinali antiepilettici in concomitanza. In tutti gli studi, i pazienti avevano una durata mediana dell'epilessia di 22 anni e una

frequenza mediana di crisi al basale da 8 a 12 in 28 giorni. I pazienti sono stati randomizzati a placebo o a retigabina 600, 900 o 1.200 mg/die (vedere Tabella 1). Durante un periodo basale di 8 settimane, i pazienti dovevano presentare ≥ 4 crisi parziali in 28 giorni. I pazienti non potevano essere liberi da crisi per ≥ 21 giorni. La durata della fase di mantenimento è stata di 8 o 12 settimane.

Gli endpoint primari di efficacia sono stati:

- variazione percentuale della frequenza del totale delle crisi parziali riferite a 28 giorni, dal basale alla fase in doppio cieco (fasi di titolazione e mantenimento combinate) in tutti i tre studi
- percentuale di risposta (definita come percentuale di pazienti con $\geq 50\%$ di riduzione della frequenza totale delle crisi parziali riferite a 28 giorni) dal basale alla fase di mantenimento (solo Studi 301 e 302).

La retigabina è risultata efficace nel trattamento aggiuntivo degli adulti con crisi parziali in tre studi clinici (Tabella 1). La retigabina è stata superiore in modo statisticamente significativo a placebo a 600 mg/die (uno studio), 900 mg/die (due studi) e 1.200 mg/die (due studi).

Gli studi non sono stati disegnati per valutare associazioni specifiche di medicinali antiepilettici. Di conseguenza, l'efficacia e la sicurezza di retigabina, quando assunta in concomitanza con medicinali antiepilettici che sono stati usati meno comunemente come trattamento di base negli studi clinici, incluso levetiracetam, non sono state dimostrate in modo definitivo.

Tabella 1. Riassunto delle modifiche percentuali nella frequenza totale delle crisi parziali nei 28 giorni e delle percentuali di risposta

Studio (n=popolazione nella fase in doppio-cieco; n=popolazione nella fase di mantenimento)	Placebo	Retigabina		
		600 mg/die	900 mg/die	1.200 mg/die
Studio 205 (n=396; n=303)				
Totale della modifica % della frequenza delle crisi parziali (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Percentuale <i>responder</i> (endpoint secondario)	26%	28%	41%	41%*
Studio 301 (n=305; n=256)				
Totale della modifica % della frequenza delle crisi parziali (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Percentuale <i>responder</i>	23%	~	~	56%*
Studio 302 (n=538; n=471)				
Totale della modifica % della frequenza delle crisi parziali (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Percentuale <i>responder</i>	19%	39%*	47%*	~

* Statisticamente significativo, $p \leq 0,05$

~ Dose non studiata

Nelle estensioni in aperto dei tre studi controllati con placebo, la persistenza dell'efficacia è stata mantenuta durante un periodo di valutazione di almeno 12 mesi (365 pazienti).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esentato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Trobalt nei pazienti pediatrici di età da 0 a meno di 2 anni con sindrome di Lennox Gastaut (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha posticipato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Trobalt nei pazienti pediatrici di età da 2 a meno di 18 anni con sindrome di Lennox Gastaut, e nei pazienti di età da 2 a meno di 18 anni con crisi parziali (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo dosi orali sia singole che multiple, la retigabina è rapidamente assorbita con valori di t_{max} mediana compresi generalmente tra 0,5 e 2 ore. La biodisponibilità orale assoluta di retigabina in relazione ad una dose endovenosa è di circa 60 %.

La somministrazione di retigabina con un pasto ad alto contenuto di grassi non ha comportato modifiche nella estensione complessiva dell'assorbimento di retigabina, ma il cibo ha ridotto la variabilità tra i soggetti della C_{max} (23 %) in confronto con la somministrazione a digiuno (41 %), e ha portato ad un aumento della C_{max} (38 %). L'effetto del cibo sulla C_{max} nelle usuali condizioni cliniche non si attende sia clinicamente rilevante. Pertanto Trobalt può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

La retigabina è legata per circa l'80 % alle proteine plasmatiche nell'ambito di un range di concentrazioni tra 0,1 a 2 µg/ml. Il volume di distribuzione allo stato stazionario di retigabina è compreso tra 2 e 3 l/kg a seguito di somministrazione endovenosa.

Biotrasformazione

Nell'uomo la retigabina è metabolizzata in modo estensivo. Una frazione notevole della dose di retigabina è convertita a N-glucuronidi inattivi. La retigabina è metabolizzata anche a metabolita N-acetil (NAMR) che è successivamente anche glucuronidato. NAMR ha una attività antiepilettica, ma è meno potente di retigabina nei modelli animali per le crisi convulsive.

Non vi è evidenza di metabolizzazione ossidativa epatica di retigabina o di NAMR da parte degli enzimi del citocromo P450. Pertanto è improbabile che la somministrazione in concomitanza con inibitori o induttori degli enzimi del citocromo P450 influisca sulla farmacocinetica di retigabina o di NAMR.

Studi *in vitro* che utilizzavano microsomi epatici umani hanno mostrato scarso o nullo potenziale di retigabina di inibire i principali isoenzimi del citocromo P450 (inclusi CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4/5). Inoltre, la retigabina e NAMR non hanno indotto CYP1A2 o CYP3A4/5 negli epatociti primari umani. Pertanto è improbabile che la retigabina influisca sulla farmacocinetica dei substrati dei principali isoenzimi del citocromo P450 attraverso meccanismi di inibizione o di induzione.

Eliminazione

L'eliminazione di retigabina avviene attraverso una combinazione di metabolismo epatico ed escrezione renale. Un totale di circa l'84 % della dose è recuperato nelle urine, incluso il metabolita N-acetil (18 %), gli N-glucuronidi della sostanza attiva immodificata e del metabolita N-acetil (24 %), o della sostanza attiva immodificata (36 %). Solo il 14 % di retigabina è escreto nelle feci. La retigabina ha una emivita plasmatica di circa 6 - 10 ore. La *clearance* totale di retigabina dal plasma a seguito di somministrazione endovenosa è tipicamente di 0,4 - 0,6 l/h/kg.

Linearità

La farmacocinetica di retigabina è essenzialmente lineare nell'ambito di un range di singole dosi da 25 a 600 mg in volontari sani e fino a 1.200 mg al giorno in pazienti con epilessia, senza accumulo inaspettato a seguito di somministrazioni ripetute.

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione renale

In uno studio con dose singola, l'AUC di retigabina è aumentata di circa il 30 % in volontari con compromissione renale lieve (*clearance* della creatinina da 50 a 80 ml/min) e di circa il 100 % in volontari con compromissione renale da moderata a grave (*clearance* della creatinina <50 ml/min), rispetto ai volontari sani. Si raccomanda l'aggiustamento della dose di Trobalt nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave, ma non si raccomanda un aggiustamento della dose di Trobalt nei pazienti con compromissione renale lieve (vedere paragrafo 4.2).

In uno studio con dose singola in volontari sani e in soggetti con malattia renale allo stadio finale, l'AUC di retigabina nei soggetti con malattia renale allo stadio finale rispetto ai volontari sani è aumentata di circa il 100 %.

In un secondo studio con singola dose in soggetti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a emodialisi cronica (n=8), l'inizio della dialisi circa 4 ore dopo una singola dose di retigabina (100 mg) ha determinato una riduzione mediana delle concentrazioni plasmatiche di retigabina del 52% dall'inizio alla fine della dialisi. Il range della percentuale di riduzione della concentrazione plasmatica durante la dialisi è stato dal 34% al 60%, eccetto per un soggetto che ha avuto una riduzione del 17%.

Compromissione epatica

In uno studio con dose singola non vi sono stati effetti clinicamente significativi sulla AUC di retigabina in volontari con compromissione epatica lieve (punteggio Child-Pugh da 5 a 6). L'AUC di retigabina è aumentata del 50% circa in volontari con compromissione epatica moderata (punteggio Child-Pugh da 7 a 9) e del 100% circa in volontari con compromissione epatica grave (punteggio Child-Pugh >9), rispetto ai volontari sani. Si raccomanda l'aggiustamento della dose di Trobalt nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

Peso corporeo

In un'analisi sulla popolazione di farmacocinetica, la *clearance* di retigabina aumentava con l'aumento della superficie corporea. Tuttavia non si considera che questo aumento abbia un significato clinico, e poichè la retigabina è titolata in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità, non sono richiesti aggiustamenti della dose sulla base del peso corporeo.

Anziani (di età pari o superiore ai 65 anni)

In uno studio con dose singola, la retigabina è stata eliminata più lentamente nei volontari sani anziani (da 66 a 82 anni di età) rispetto ai volontari sani giovani, determinando una AUC più alta (da 40 a 50 % circa) ed una emivita terminale più lunga (30 %) (vedere paragrafo 4.2).

Genere

I risultati di uno studio con dose singola hanno mostrato che in volontari sani giovani adulti, la C_{max} di retigabina è stata più alta del 65 % circa nelle femmine rispetto ai maschi, e nei volontari anziani (da 66 a 82 anni di età), la C_{max} di retigabina è stata più alta del 75 % circa nelle femmine in confronto ai maschi. Quando la C_{max} è stata normalizzata per il peso, i valori sono stati più alti del 30 % circa nelle donne giovani rispetto ai maschi e più alti del 40 % nelle donne anziane in confronto agli uomini. Tuttavia non vi sono chiare differenze legate al genere nella *clearance* normalizzata per il peso, e poichè la retigabina è titolata in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità, non sono richiesti aggiustamenti della dose sulla base del genere.

Razza

Un'analisi *post-hoc* relativa a vari studi in volontari sani ha dimostrato una riduzione del 20 % della *clearance* di retigabina nei volontari sani di colore in confronto ai volontari sani caucasici. Tuttavia, questo effetto non è stato considerato clinicamente significativo, pertanto non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di Trobalt.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di retigabina nei bambini al di sotto dei 12 anni di età non è stata studiata.

In uno studio di farmacocinetica a dose multipla, in aperto, di sicurezza e di tollerabilità in cinque soggetti dai 12 anni a meno di 18 anni di età con crisi ad esordio parziale, la farmacocinetica di retigabina negli adolescenti è stata coerente con la farmacocinetica di retigabina negli adulti. Tuttavia, l'efficacia e la sicurezza di retigabina negli adolescenti non sono state determinate.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, le dosi massime sono state limitate dagli eccessivi effetti farmacologici di retigabina (che includevano atassia, ipocinesia e tremore). In questi studi, a livelli privi di effetti osservati, l'esposizione nell'animale è stata generalmente inferiore a quella raggiunta nell'uomo alle dosi clinicamente raccomandate.

Negli studi nel cane è stata osservata distensione della colecisti, ma non vi è stata evidenza di colestasi o di altri segni di disfunzione della colecisti, e il volume di eiezione della bile era immutato. La distensione della colecisti nel cane ha determinato una compressione focale del fegato. Nessun segno di disfunzione della colecisti è stato osservato clinicamente.

I dati preclinici non rivelano un particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi di genotossicità o di potenziale cancerogeno.

Tossicologia riproduttiva

La retigabina non ha avuto effetti sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive in generale.

Nel ratto, la retigabina e/o i suoi metaboliti hanno attraversato la placenta determinando concentrazioni nei tessuti che sono state simili nelle madri e nei feti.

Non vi è stata evidenza di teratogenesi a seguito della somministrazione di retigabina ad animali in gravidanza durante il periodo dell'organogenesi. In uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale nel ratto, la retigabina è stata associata ad un aumento della mortalità perinatale a seguito della somministrazione durante la gravidanza. Inoltre, vi è stato un ritardo nello sviluppo della risposta all'allarme uditivo. Questi risultati si sono manifestati a livelli di esposizione inferiori a quelli ottenuti con dosi clinicamente raccomandate ed erano accompagnati da tossicità materna (che includeva atassia, ipocinesia, tremore e riduzione dell'aumento del peso corporeo). La tossicità materna ha interferito con le dosi più elevate nelle madri, e da ciò sono stati dedotti i margini di sicurezza riguardanti la terapia nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica
Ipromellosa
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina.

Rivestimento della compressa

Compresse da 400 mg:

Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Talco (E553b)
Indigotina carminio lacca di alluminio (E132)
Carminio (E120)
Lecitina (di SOIA)
Gomma xantana

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse da 400 mg:

Blister opaco PVC-PVDC-alluminio. Confezione contenente 84 compresse rivestite con film; confezione multipla comprendente 168 (2 x 84) compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex,
TW8 9GS
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 marzo 2011

Data del rinnovo più recente: 14 gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Glaxo Wellcome S.A.

Avda Extremadura 3

Aranda de Duero

E-09400 Burgos

Spagna

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c(7) della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio in ciascun Stato Membro, e anche dopo modifiche degli elementi chiave del materiale educativo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il materiale educativo finale con l'Autorità nazionale competente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, al lancio e dopo il lancio, sia fornito a neurologi, oftalmologi e altri operatori sanitari (in accordo ai requisiti nazionali) un pacchetto di informazioni per il medico contenente i seguenti elementi:

- il Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- una guida per il medico per la prescrizione. Ove pertinente, come parte dei materiali educativi deve essere inclusa una lettera di accompagnamento che evidenzia le modifiche principali. La guida per il medico deve includere i seguenti messaggi chiave:
 - la necessità di informare i pazienti che TROBALT può causare o potenziare i sintomi di ritenzione urinaria/esitazione urinaria
 - la necessità di informare i pazienti relativamente agli eventi avversi correlati al prolungamento dell'intervallo QT
 - la necessità di prestare cautela quando si utilizza TROBALT nei pazienti con una malattia cardiaca o in quelli che assumono in combinazione con medicinali noti per causare prolungamento del QT
 - la necessità di informare i pazienti che TROBALT può causare stato confusionale, allucinazioni e disturbi psicotici e della necessità di rispettare la titolazione della dose per minimizzare questi rischi
 - la necessità di informare i pazienti che TROBALT può causare alterazioni della pigmentazione dei tessuti oculari, compresa la retina, e anche della cute, delle labbra e/o delle unghie, così come una forma distinta di anomalia maculare con le caratteristiche della maculopatia vitelliforme.
 - la necessità di esami oftalmologici completi, che comprendono acuità visiva, esame con lampada a fessura, fotografia del fondo oculare con pupilla dilatata e tomografia ottica computerizzata (OCT), all'inizio del trattamento e successivamente almeno ogni 6 mesi nel corso del trattamento. Se vengono rilevate pigmentazione retinica, maculopatia vitelliforme o alterazioni visive, il trattamento con Trobalt deve essere continuato solo dopo un'attenta rivalutazione del bilancio beneficio-rischio. Se viene proseguito il trattamento, il paziente deve essere monitorato più strettamente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco