

Návod k předepisování přípravku Trobalt

Charakteristika přípravku Trobalt

Léčivý přípravek Trobalt je první ze skupiny antiepileptik primárně určených k ovlivňování draslíkových kanálů v mozku¹, které hrají velkou roli při záchvatech, při regulaci funkce neuronů. Trobalt takto nabízí novou terapeutickou možnost léčby nekontrolované epilepsie.^{2,3}

Přípravek Trobalt je indikovaný jako přídatná léčba parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u pacientů s epilepsií ve věku 18 let a starších.⁴

Účinnost

Klinické studie RESTORE I a II prokázaly, že u významně vyššího počtu pacientů s nekontrolovanou epilepsií bylo pozorováno snížení frekvence záchvatů o 50 či více procent v porovnání s placebem, když byl k jejich stávající léčbě antiepileptiky přidán přípravek Trobalt v denní dávce 600 mg/den, 900 mg/den nebo 1200 mg/den.^{5,6}

Bezpečnost

Přípravek Trobalt je zpravidla dobře tolerován. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou pouze přechodného charakteru, mírné až střední intenzity, a vyskytují se již během titrace. Velmi častými vedlejšími účinky jsou závrať, spavost a únava.⁴ Přípravek Trobalt prokázal nízký potenciál pro vzájemné interakce s dalšími antiepileptiky, ale fenytoin a karbamazepin mohou snižovat systémovou expozici Trobaltu o 35 %, resp. o 33 %.⁴

Dávkování

Trobalt se užívá perorálně ve třech rozdělených denních dávkách s jídlem či bez jídla. Tablety by se měly polykat celé, nesmí se žvýkat, drtit ani dělit.⁴

Pro dosažení optimálního účinku se musí dávka přípravku Trobalt titrovat.

- Celková počáteční dávka činí maximálně 300 mg/den.
- Celková dávka se zvyšuje o maximálně 150 mg/den každý týden, podle reakce a snášenlivosti jednotlivého pacienta.
- Maximální celková udržovací dávka je 1200 mg/den.

Vhodná titrace dávky může minimalizovat riziko nežádoucích účinků na centrální nervovou soustavu včetně halucinací a psychotických poruch.

Balení pro zahájení léčby je určeno pro první dva týdny terapie k dosažení potencionální terapeutické dávky 600 mg/den v třetím týdnu léčby.



Pro diskuzi s pacienty

Retence moče

U přípravku Trobalt byla v kontrolovaných klinických studiích zaznamenána retence moči, dysurie a opožděný start močení, a to obvykle během prvních 8 týdnů léčby.⁴

- U pacientů s rizikem retence moče se Trobalt musí používat s opatrností. Doporučujeme informovat pacienty o možném riziku těchto nežádoucích účinků⁴

Má pacient příznaky retence moči, jako je opožděný start močení nebo slabý proud při močení?
Užívá pacient léky, které mohou vyvolat retenci moči, např. anticholinergika?
Dokáže pacient sdělit, že má nové příznaky retence moči?

QT interval

Studie vedení vzruchu v srdečním svalu u zdravých subjektů ukázala, že přípravek Trobalt titrováný na dávku 1200 mg/den vedl k prodloužení QT intervalu. Střední prodloužení individuálně korigovaného QT intervalu (QTcI) až o 6,7 ms (horní hranice 95% jednostranného CI 12,6 ms) bylo pozorováno do 3 hodin po podání dávky.⁴

Opatrně je třeba postupovat, je-li přípravek Trobalt předepsán společně s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, anebo je předepisován pacientům, u kterých bylo již diagnostikováno prodloužení QT intervalu, pacientům s městnavým srdečním selháním, komorovou hypertrofií, hypokalémií nebo hypomagnezemií a při zahájení léčby u pacientů ve věku 65 let a starších.⁴

U těchto pacientů se před zahájením léčby přípravkem Trobalt doporučuje provést elektrokardiografické vyšetření (EKG). U pacientů s korigovaným QT intervalem >440 ms by mělo být před zahájením léčby provedeno EKG vyšetření po dosažení udržovací dávky.⁴

Má pacient v anamnéze srdeční onemocnění?

Užívá pacient léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval?

Pacienti by měli být upozorněni na to, aby ohlásili nové příznaky, např. palpitace, synkopy, které by mohly indikovat prodloužení QT intervalu.

Psychiatrické účinky

Během kontrolovaných klinických studií byly hlášeny stavy zmatenosti, psychotické poruchy a halucinace, obvykle v průběhu prvních 8 týdnů léčby. Doporučujeme informovat pacienty o možném riziku těchto nežádoucích účinků a nepřekračovat doporučené dávky během titrace.⁴

Zkrácená informace pro předepisování

Název přípravku: Trobalt 50 mg, Trobalt 100 mg, Trobalt 200 mg, Trobalt 300 mg, Trobalt 400 mg. **Stožení a léková forma:** Každá potahovaná tableta obsahuje 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg nebo 400 mg retigabinu, pomocné látky viz SPC. **Balení:** Trobalt 50 mg a Trobalt 100 mg: 21, 84 nebo 168 potahovaných tablet. Trobalt 200 mg, Trobalt 300 mg a Trobalt 400 mg: 84 nebo 168 (2 x 84) potahovaných tablet. Balení k zahájení léčby (Trobalt 50 mg a 100 mg): 63 potahovaných tablet (21 x 50 mg + 42 x 100 mg tablet). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Indikace:** Přidatná léčba parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých pacientů s epilepsií ve věku 18 let a starších. **Dávkování a způsob podání:** Perorálně, třikrát denně, s jídlem i bez jídla. Tablety je třeba spolknout celé. Individuální titrace podle účinnosti a snášenlivosti. Maximální celková denní úvodní dávka je 300 mg (100 mg třikrát denně). Poté se celková denní dávka postupně zvyšuje o maximálně 150 mg každý týden. Předpokládá se, že účinná udržovací dávka je mezi 600 mg/den a 1200 mg/den. Maximální celková udržovací dávka je 1200 mg/den. Bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 1200 mg/den nebyla stanovena. Pokud pacient vynechá jednu nebo více dávek, doporučuje se, aby si jednotlivou dávku vzal co nejdříve poté, co si to uvědomí. Po užití vynechané dávky je třeba ponechat alespoň 3 hodiny před užitím následující dávky a poté se již postupuje dále podle původního dávkovacího schématu. Při vysazování přípravku Trobalt je nutné dávky snižovat postupně. **Porucha renálních jaterních funkcí:** U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu < 50 ml/min) a u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre ≥ 7) se doporučuje 50% snížení úvodní i udržovací dávky přípravku Trobalt. Celková denní úvodní dávka je 150 mg a během období titrace se doporučuje, aby se dávka zvyšovala o 50 mg každý týden až do maximální celkové dávky 600 mg/den. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost retigabinu u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici. **Starší pacienti (ve věku 65 let a starší):** Doporučuje se snížit úvodní i udržovací dávky přípravku Trobalt. Celková denní úvodní dávka je 150 mg/den a během období titrace je třeba celkovou denní dávku zvyšovat maximálně o 150 mg každý týden, podle odpovědi a snášenlivosti u jednotlivého pacienta. Nedoporučuje se podávat dávky vyšší než 900 mg/den. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění:** **Retence moči:** Přípravek Trobalt je nutné u pacientů s rizikem retence moči podávat s opatrností a doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možném riziku nežádoucích účinků, jako jsou retence moči, dysurie a obtížný start močení. **QT interval:** Je třeba postupovat s opatrností, pokud je přípravek Trobalt předepisován spolu s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, pokud je předepisován pacientům, u kterých bylo diagnostikováno prodloužení QT intervalu, pacientům s městnavým srdečním selháním, ventrikulární hypertrofií, hypokalémií nebo hypomagnezemií a při zahájení léčby u pacientů ve věku 65 let a starších. U těchto pacientů se doporučuje provést před zahájením léčby přípravkem Trobalt elektrokardiografické vyšetření (EKG). Pacientům s korigovaným QT intervalem >440 ms před zahájením léčby je pak třeba provést EKG vyšetření po dosažení udržovací dávky. **Psychiatrické poruchy:** V kontrolovaných klinických studiích s retigabinem byly hlášeny stavy zmatenosti, psychotické poruchy a halucinace. Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možném riziku těchto nežádoucích účinků. **Riziko sebevraždy:** Sebevražedné myšlenky a chování byly hlášeny u pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích. Dostupné údaje nevylučují možnost zvýšení rizika při podávání přípravku Trobalt. Pacienti (a jejich pečovatelé) je nutné poučit, aby hledali lékařskou pomoc v případě, že se objeví náznaky sebevražedných myšlenek nebo chování. **Starší pacienti (65 let a starší):**

Odkazy:

1. Main MJ et al. Modulation of KCNQ2/3 potassium channels by the novel anticonvulsant retigabine. *Mol Pharmacol* 2000; 58: 253-262.
2. Cooper E, Jan L. M-Channels Neurological Diseases, Neuromodulation, and Drug Development. *Arch Neurol* 2003; 60: 496-500.
3. Rogawski M. KCNQ2/KCNQ3 K+ channels and the molecular pathogenesis of epilepsy: implications for therapy. *Trends Neurosci* 2000; 23: 393-398.

Mohou mít zvýšené riziko nežádoucích účinků na centrální nervový systém, retence moči a fibrilace síní. Doporučuje se podávat přípravek Trobalt s opatrností a snížit úvodní i udržovací dávku. **Křeče při vysazení:** Stejně jako ostatní antiepileptika i přípravek Trobalt je nutné vysazovat postupně, aby se minimalizovalo riziko relapsu záchvatů (rebound záchvaty). Dávku přípravku Trobalt se doporučuje snižovat v průběhu alespoň 3 týdnů, pokud z důvodu bezpečnosti není nutné přípravek vysadit okamžitě. **Interakce:** Údaje in vitro ukázaly nízký potenciál pro vzájemné interakce s dalšími antiepileptiky. Souhrnná analýza napříč klinickými studiemi neprokázala klinicky významný vliv induktorů (fenytoin, karbamazepin a fenobarbital) na clearance retigabinu. Údaje v rovnovážném stavu získané od omezeného počtu pacientů z menších studií fáze II však ukázaly, že fenytoin a karbamazepin mohou snižovat systémovou expozici retigabinu o 35 %, resp. 33 %. Přípravek Trobalt v terapeutických dávkách může zvyšovat sérové koncentrace digoxinu, spolu s alkoholem může způsobit zvýšený výskyt rozmazaného vidění, může prodloužovat trvání anestezie indukované některými anestetiky. Retigabine interferuje s klinickými laboratorními testy ke stanovení bilirubinu v séru i v moči, což může vést k falešně zvýšeným hodnotám. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Trobalt se nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Není známo, zda se retigabine vylučuje do mateřského mléka u člověka. Rozhodnutí o tom, zda pokračovat v kojení nebo zda ho přerušit, nebo zda pokračovat v léčbě přípravkem Trobalt nebo ji přerušit, je třeba provádět vždy po pečlivém zvážení prospěchu z kojení pro dítě a prospěchu z léčby přípravkem Trobalt pro ženu. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni o možném riziku výskytu nežádoucích účinků jako je závrať, somnolence, únava; časté: zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, stavy zmatenosti, psychotické poruchy, halucinace, dezorientace, úzkost, amnézie, afázie, poruchy koordinace, vertigo, parestézie, tremor, poruchy rovnováhy, poruchy paměti, dysfázie, dysartrie, poruchy pozornosti, poruchy chůze, myoklonus, diplopie, rozmazané vidění, nauzea, zácpa, dyspepsie, sucho v ústech, zvýšené hodnoty jaterních testů, dysurie, opožděný start močení, hematurie, chromaturie, ostění, malátnost, periferní otok; méně časté: hypokineze, dysfágie, kožní vyrážka, hyperhidróza, retence moči, nefrolitiáza. **Skladování:** Při teplotě do 25 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Velká Británie. **Registrační číslo:** Trobalt 50 mg (21 x 50 mg: EU/1/11/681/001, 84 x 50 mg: EU/1/11/681/002, 168 x 50 mg: EU/1/11/681/003), Trobalt 100 mg (21 x 100 mg: EU/1/11/681/004, 84 x 100 mg: EU/1/11/681/005, 168 x 100 mg: EU/1/11/681/006), Trobalt 200 mg (84 x 200 mg: EU/1/11/681/007, 168 x 200 mg: EU/1/11/681/008), Trobalt 300 mg (84 x 300 mg: EU/1/11/681/009, 168 x 300 mg: EU/1/11/681/010), Trobalt 400 mg (84 x 400 mg: EU/1/11/681/011, 168x400mg:EU/1/11/681/012), Balení k zahájení léčby (21x50mg+42x100mg:EU/1/11/681/013). **Datum první/prodloužení registrace: 28. 03. 2011. Datum poslední revize textu: 27. 10. 2011. Úplnou informaci pro předepisování přípravku najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na zastoupení GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, Praha 4, 140 21, www.gsk.cz.** **Lék je vázán na lékařský předpis. Lék nemá dosud stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění. Verze SPC platná ke dni vydání materiálu 22. 3. 2012.**

GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4
tel.: 222 001 111 fax: 222 001 444, e-mail: gsk.czmail@gsk.com, www.gsk.cz

4. Trobalt, Souhrn údajů o přípravku; 2011
5. Brodie MJ et al. Efficacy and safety of adjunctive retigabine in refractory partial epilepsy. *Neurology* 2010; 75: 1817-1824.
6. French JA et al. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology* 2011; 76: 1555-1563.