

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROBALT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

INFORMACION AL PROFESIONAL**TROBALT****Retigabina****COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

- **TROBALT Comprimidos recubiertos 50 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Retigabina

Excipientes

50 mg
c.s.

- **TROBALT Comprimidos recubiertos 100 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Retigabina

Excipientes

100 mg
c.s.

- **TROBALT Comprimidos recubiertos 200 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Retigabina

Excipientes

200 mg
c.s.

- **TROBALT Comprimidos recubiertos 300 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Retigabina

Excipientes

300 mg
c.s.

- **TROBALT Comprimidos recubiertos 400 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Retigabina

Excipientes

400 mg
c.s.**PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA**

Comprimidos recubiertos de 50 mg: comprimidos morados, redondos, recubiertos por una película, marcados "RTG 50" en un lado.

Comprimidos recubiertos de 100 mg: comprimidos verdes, redondo, recubiertos por una película, marcados "RTG 100" en un lado.

Comprimidos recubiertos de 200 mg: comprimidos amarillos, oblongos, recubiertos por una película, marcados "RTG-200" en un lado.

Comprimidos recubiertos de 300 mg: comprimidos verdes, oblongos, recubiertos por una película, marcados "RTG-300" en un lado.

Comprimidos recubiertos de 400 mg: comprimidos morados, oblongos recubiertos por una película, marcados "RTG-400" en un lado.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
13 JUL 2011	
N° Ref.	RF 217476/10
N° Registro:	F-18743/11
Firma Profesional:	[Firma]

TROBALT comprimidos recubiertos de 50, 100, 200, 300 y 400 mg GDS01/IP101

Ref.: RF217476/10

Reg. I.S.P. N° F-18743/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROBALT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Indicaciones

TROBALT está indicado para el tratamiento complementario de ~~primeras~~ **las** crisis parciales con o sin generalización secundaria en ~~pacientes~~ **adultos** con epilepsia **a partir de los 18 años de edad.**

Dosis y Administración

TROBALT debe tomarse en forma oral dividido en 3 dosis por día. Puede ser tomado con o sin comida (ver Farmacocinética – Absorción). Los comprimidos deben tragarse enteros, y no ser masticados, divididos o aplastados.

Para minimizar el riesgo o las reacciones adversas, **TROBALT** debe ajustarse para alcanzar una dosis efectiva.

Si un paciente pierde una o más dosis, se recomienda que ellos tomen una dosis única tan pronto como lo recuerden.

Después de tomar una dosis olvidada, debe dejar al menos 3 horas antes de la siguiente dosis y luego debería ser reanudado el régimen de dosificación normal.

• **Adultos (18 a 64 años de edad)**

La dosis inicial diaria máxima total es de 300 mg (100 mg tres veces al día). A partir de entonces, la dosis total se aumenta a un máximo de **150 mg por semana, de acuerdo a la respuesta individual del paciente y tolerabilidad.** Una dosis efectiva de mantención se espera que esté entre 600 mg/día y 1200 mg/día.

La dosis de mantención total máxima es de 1200 mg/día. La seguridad y eficacia de la dosis mayor a 1200 mg/día no ha sido establecida.

Cuando se retira **TROBALT**, la dosis debe ser gradualmente reducida (ver Advertencias y Precauciones).

• **Niños y adolescentes (menor a 18 años de edad)**

La seguridad y eficacia de Retigabina no ha sido establecida en pacientes menores de 18 años de edad, por tanto **no se recomienda Retigabina para el uso en esta población.**

• **Ancianos (65 años de edad y mayores)**

Hay datos limitados sobre la seguridad y eficacia de Retigabina en pacientes de 65 años de edad y mayores. **Se recomienda una reducción en la dosis de inicio y de mantenimiento de Trobalt en pacientes de edad avanzada. La dosis diaria total de inicio es de 150 mg/día y durante el período de ajuste de dosis, la dosis diaria total se puede incrementar en un máximo de 150 mg por semana, conforme a la tolerabilidad y respuesta individual de cada paciente. No se recomienda dosis mayores de 900 mg/día.**

• **Insuficiencia renal**

Retigabina y sus metabolitos son eliminados principalmente por excreción renal.

No se requiere dosis de ajuste en pacientes con insuficiencia renal leve (~~clearance~~ **clearance** de creatinina 50 a 80 mL/min; ver Farmacocinética –Insuficiencia Renal).

TROBALT comprimidos recubiertos de 50, 100, 200, 300 y 400 mg GDS01/IP101

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROBALT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa una reducción de 50 % en la dosis inicial y de mantención de **TROBALT** (~~clearance~~ **clearance** de creatinina <50 mL/min; ver *Farmacocinética -Insuficiencia Renal*). La dosis total diaria de inicio es de 150 mg, y se recomienda que durante el período de titulación, la dosis total diaria se aumente a 50 mg por semana, a una dosis total máxima de 600 mg/día.

El efecto de hemodiálisis en el ~~Clearance~~ **Clearance** de Retigabina no ha sido evaluado adecuadamente.

• Insuficiencia Hepática

No se requiere dosis de reducción en pacientes con insuficiencia hepática leve (Puntaje Child-Pugh 5 a 6) ~~e impedimento hepático moderado (Puntaje Child-Pugh 7 a 9; ver *Farmacocinética -Insuficiencia Renal*)~~.

Se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática **moderada a** severa una reducción de 50 % en la dosis inicial y de mantención de **TROBALT** (Puntaje Child-Pugh ~~≥ 9~~ **≥ 7**; ver *Farmacocinética -Insuficiencia Hepática*). La dosis total diaria de inicio es de 150 mg, y se recomienda que durante el período de titulación, la dosis total diaria se aumente a 50 mg por semana, a una dosis máxima total de 600 mg/día.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y Precauciones**Retención Urinaria**

Retención urinaria, disuria y hesitación (pausa) urinaria se reportaron en estudios controlados con Retigabina, generalmente dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento (ver *Reacciones Adversas*). **TROBALT debe ser usado con precaución en pacientes con riesgo de retención urinaria, y se recomienda que se aconseje a los pacientes sobre el riesgo de los posibles efectos.**

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Intervalo QT

Un estudio de conducción cardiaca demostró que Retigabina producía un ligero y transitorio efecto de prolongación QT en voluntarios sanos titulados a 1200 mg/día. El efecto de la prolongación QT ocurrió dentro de las 3 horas de la dosis de 1200 mg/día. Se debe tener precaución al prescribir **TROBALT** con productos medicinales conocidos por aumentar el intervalo QT y en pacientes con síndrome QT largo congénito, falla cardiaca congestiva, hipertrofia ventricular, hipokalemia o hipomagnesemia **y en pacientes mayores de 65 años de edad o mayores que inicien el tratamiento.**

Desórdenes psiquiátricos

Se reportaron en estudios clínicos con Retigabina estado confusional, desórdenes psicóticos y alucinaciones (ver *Reacciones Adversas*). Estos efectos generalmente ocurrieron dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento, y con frecuencia

TROBALT comprimidos recubiertos de 50, 100, 200, 300 y 400 mg GDS01/IP101

Ref.: RF217476/10

Reg. I.S.P. N° F-18743/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TROBALT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

condujo a la interrupción del tratamiento en pacientes afectados. Se recomienda que los pacientes sean aconsejados sobre el riesgo de estos posibles efectos.

Riesgo de Suicidios

Los síntomas de depresión y/o desorden bipolar pueden ocurrir en pacientes con epilepsia, existe evidencia de que estos pacientes tienen un elevado riesgo de suicidio.

La ideación suicida y comportamiento han sido reportados en pacientes tratados con drogas antiepilépticas (DAEs) en varias indicaciones. Un meta-análisis de estudios randomizados placebo-contralado de DAE también han mostrado un pequeño aumento de riesgo de ideación y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un riesgo mayor debido a Retigabina.

Por tanto los pacientes deberían ser monitoreados por signos de ideación y conductas suicidas. Los pacientes (y cuidadores de pacientes) deben ser aconsejados a buscar ayuda médica en caso de signos de ideación suicida o comportamiento suicida que pudiera surgir.

Personas de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

Los pacientes de 65 años de edad y mayores pueden tener mayor riesgo de padecer acontecimientos relacionados con el sistema nervioso central, retención urinaria y fibrilación auricular. Trobalt debe ser utilizado con precaución en esta población y se recomienda una reducción en la dosis de inicio y de mantenimiento.

Otros

Al igual que otros DAEs, **TROBALT** debe ser retirado gradualmente para minimizar potenciales convulsiones rebote. Se recomienda que la dosis de **TROBALT** sea reducida durante un período de al menos 3 semanas, a menos que por temas de seguridad se requiera un retiro abrupto.

Interacciones

Otras drogas antiepilépticas

Basados en análisis de datos agrupados de estudios clínicos, Retigabina no causó efectos clínicamente significativos en la ~~plasma a través de concentraciones~~ **concentración plasmática mínima** de los siguientes DAEs.

- Carbamazepina, clobazam, clonazepam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, topiramato, valproato, zonisamida.

Basado en un análisis de datos agrupados de estudios clínicos, no fueron clínicamente significativos los efectos de los siguientes DAEs en la farmacocinéticas de Retigabina:

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROBALT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

- Carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbitona, fenitoína, topiramato, valproato.

No obstante, los datos en estado estacionario de un limitado número de pacientes en pequeños estudios fase II indicaron que:

- **La fenitoína puede reducir la exposición sistémica de retigabina en un 35%.**
- **La carbamazepina puede reducir la exposición sistémica de retigabina en un 33%.**

Interacción con digoxina

Los datos de un estudio *in vitro* demostraron que el metabolito N-acetil de retigabina (MNAR) inhibe de manera dependiente de la concentración el transporte de digoxina mediado por la P-glicoproteína, lo que indica que el MNAR puede inhibir el aclaramiento renal de la digoxina. La administración de Trobalt a dosis terapéuticas puede aumentar las concentraciones séricas de digoxina.

Interacción con anestésicos

Trobalt puede prolongar la duración de la anestesia inducida por algunos anestésicos (por ejemplo tiopental sódico).

Interacción con alcohol

Luego de la co-administración de etanol (1,0 g/kg) con Retigabina (200 mg), se observó aumento de visión borrosa en voluntarios sanos. Se recomienda que los pacientes sean advertidos sobre los posibles efectos en la visión si ellos toman **TROBALT** con alcohol.

Pruebas de laboratorio

Retigabina se ha demostrado que interfiere con pruebas de laboratorio clínico de bilirrubina tanto en suero como en orina, lo cual puede resultar en lecturas falsamente elevadas de ambos.

Embarazo y Lactancia**Fertilidad**

No hubo efectos relacionados al tratamiento con Retigabina en estudios de fertilidad en animales. Sin embargo, los niveles plasmáticos logrados fueron menores que aquellos alcanzados en dosis terapéuticas (*ver Datos de Seguridad Pre-Clínicos*).

El efecto de Retigabina en la fertilidad en humanos no ha sido establecido.

Embarazo

Se ha demostrado que Retigabina y/o sus metabolitos atraviesan la placenta en ratas, los resultados muestran concentraciones tisulares similares en madres y fetos (*ver Datos de Seguridad Pre-Clínicos*).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

TROBALT comprimidos recubiertos de 50, 100, 200, 300 y 400 mg GDS01/IPI01

Ref.: RF217476/10

Reg. I.S.P. N° F-18743/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROBALT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

No se observó efecto teratogénico cuando se administró a animales preñados. Sin embargo, los niveles plasmáticos alcanzados en estos estudios fueron menores que aquellos alcanzados en dosis terapéuticas (*ver Datos de Seguridad Pre-Clínicos*).

No hay estudios adecuados y bien controlados de Retigabina en mujeres embarazadas. En un estudio en desarrollo en ratas cuyas madres fueron tratadas con Retigabina durante el embarazo, hubo un retraso en el desarrollo de la respuesta de sobresalto auditivo de la cría (*ver Datos de Seguridad Pre-Clínicos*). La significancia clínica de estos descubrimientos no se conoce. **Se recomienda que no se use TROBALT en el embarazo** a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No se sabe si Retigabina se excreta en la leche humana. Sin embargo, Retigabina y/o sus metabolitos estaban presentes en la leche de ratas lactantes. ~~Hay datos insuficientes disponibles para hacer una recomendación concerniente a alimentación materna.~~ **Se debe tomar la decisión de continuar/discontinuar la lactancia o continuar/discontinuar la terapia con Trobalt teniendo en cuenta el beneficio de dar de mamar al niño y el beneficio del tratamiento con Trobalt para la madre.**

Fertilidad

En los estudios en animales, no hubo efectos relacionados con el tratamiento con retigabina sobre la fertilidad. No obstante, los niveles plasmáticos alcanzados en estos estudios fueron menores que aquellos alcanzados en los seres humanos a las dosis recomendadas.

Los efectos de retigabina sobre la fertilidad humana no se han establecido.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Usar Máquinas

Reacciones adversas como mareos, somnolencia, diplopía y visión borrosa fueron reportadas en estudios clínicos controlados, particularmente durante la titulación (*ver Reacciones Adversas*). **Se recomienda que los pacientes sean advertidos sobre el riesgo de reacciones adversas en tratamiento inicial y en cada paso de titulación siguiente, y que sean aconsejados a no conducir vehículos u operar maquinaria hasta que se hayan establecido cómo les afecta TROBALT.**

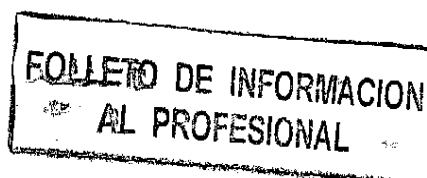
Como hay variación individual en la respuesta al tratamiento total con DAEs, se recomienda que los prescriptores conversen con los pacientes los temas específicos de la epilepsia y la conducción.

Reacciones Adversas

Datos de Estudio Clínico

La siguiente convención ha sido usada para la clasificación de reacciones adversas:

Muy común: $\geq 1/10$
Común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco común: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$.



TROBALT comprimidos recubiertos de 50, 100, 200, 300 y 400 mg GDS01/IP101

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROBALT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg****Metabolismo y desórdenes nutricionales**

Común: Aumento de peso, aumento de apetito.

Desórdenes psiquiátricos

Común: Estado confusional, desórdenes psicóticos, alucinaciones, desorientación, ansiedad.

(ver *Advertencias y Precauciones*).

Desórdenes del sistema nervioso

Muy común: Mareos, somnolencia.

Común: Amnesia, afasia, coordinación anormal, vértigo, parestesia, tremor, trastorno del equilibrio, deterioro de la memoria, disfasia, disartria, trastornos de la concentración, perturbación de la marcha, miclonías.

Poco común: Hipocinesia.

(ver *Efectos en la Habilidad para Conducir y Usar Máquinas*).

Desórdenes visuales

Común: Diplopía, visión borrosa.

(ver *Efectos en la Habilidad para Conducir y Usar Máquinas*).

Desórdenes gastrointestinales

Común: Náusea, constipación, dispepsia, sequedad bucal.

Poco común: Disfagia.

Trastornos hepatobiliares

Común: Incrementos en las pruebas de la función hepática.

Desórdenes de piel y tejido subcutáneo

Poco común: Hiperhidrosis.

Desórdenes renales y urinarios

Común: Disuria, hesitación (pausa) urinaria, hematuria, cromaturia.

Poco común: Retención urinaria.

(ver *Advertencias y Precauciones*).

Desórdenes generales y condiciones del lugar de administración

Muy común: Fatiga.

Común: Astenia, malestar, edema periférico.

Datos de post-marketing

No hay datos relevantes disponibles.

Sobredosis**Síntomas y signos**

Hay poca experiencia en sobredosis con Retigabina.

En los estudios clínicos se reportaron sobredosis de Retigabina con más de 2500 mg/día. Además de reacciones adversas observadas en dosis terapéuticas, los

TROBALT comprimidos recubiertos de 50, 100, 200, 300 y 400 mg GDS01/IPI01

7 de 14

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF217476/10

Reg. I.S.P. N° F-18743/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROBALT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

síntomas de sobredosis de Retigabina incluyeron agitación, comportamiento agresivo e irritabilidad. No se reportaron secuelas.

En un estudio en voluntarios, la arritmia cardíaca (asistolia o taquicardia ventricular) ocurrida en dos sujetos dentro de 3 horas de recibir una dosis simple de Retigabina de 900 mg. Las arritmias se resolvieron espontáneamente, y ambos voluntarios se recuperaron sin secuela.

Tratamiento

En el evento de sobredosis, se recomienda que al paciente se le entregue apoyo terapéutico apropiado según criterio clínico, incluyendo monitoreo de ECG. Gestión adicional debe ser recomendada por el centro nacional toxicológico, cuando se disponga.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinámicas

Mecanismo de acción



Los canales de potasio pertenecen al grupo de canales iónicos activados por voltaje que están presentes en las células neuronales y además, son importantes determinantes en la actividad neuronal. Estudios *in vitro* indican que Retigabina actúa principalmente a través de la apertura de los canales de potasio neuronal (KCNQ2 [Kv7.2] y KCNQ3 [Kv7.3]). Esto estabiliza el potencial de membrana en reposo y controla el umbral de excitabilidad eléctrica de las neuronas, lo que previene la iniciación de las ráfagas de potenciales de acción epileptiforme. Las mutaciones en los canales KNCQ son la base de varios trastornos hereditarios humanos, incluyendo la epilepsia, (KCNQ2 and 3).

~~Otra contribución a la actividad de Retigabina puede ser mediante el aumento de las corrientes mediadas por GABA.~~ El mecanismo de acción de Retigabina en los canales de potasio ha sido bien documentado, sin embargo, otros mecanismos por el que Retigabina puede ejercer un efecto antiepiléptico todavía no han sido dilucidados.

En una serie de modelos de crisis convulsivas, Retigabina aumentó el umbral para la inducción de convulsiones producidas por electroshock máximo, pentilentetrazol, picrotoxina y N-metil-D-aspartato (NMDA). Retigabina también muestra propiedades inhibitorias en múltiples modelos de excitación, en ambas situaciones, ya sea durante el desarrollo de la excitabilidad como en el estado plenamente excitado de neuronas. Además, Retigabina fue efectivo en prevención de estatus epiléptico en roedores con lesiones producidas por radiaciones con cobalto epileptógeno y la inhibición de convulsiones tónicas extensoras en ratones genéticamente susceptibles. Sin embargo, la relevancia de estos modelos en la epilepsia humana, es desconocida.

Efectos farmacodinámicos

En ratas, Retigabina aumentó el tiempo de sueño inducido por tiopental sódico, de 4 a 53 minutos aproximadamente, y también aumento el tiempo de sueño inducido por propofol de 8 a 12 minutos aproximadamente. No hubo efectos en el tiempo de sueño inducido por halotano o metohexital sódico. TROBALT puede aumentar la duración de la anestesia inducida anestésicos (por ejemplo: tiopental).

TROBALT comprimidos recubiertos de 50, 100, 200, 300 y 400 mg GDS01/IP101

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROBALT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg****FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL****Farmacocinéticas****Absorción**

Después de la administración de ambas dosis orales, única y múltiple, Retigabina se absorbe rápidamente con valores de Tmax que van generalmente entre 0,5 y 2 h. La biodisponibilidad oral absoluta de Retigabina, en relación a una dosis intravenosa, es de aproximadamente un 60%.

Aunque la administración de Retigabina con alimentos ricos en grasa dio lugar a un retraso en el Tmax (por aproximadamente 45 minutos) y un aumento en la Cmax (por 38%), no hubo cambios en el alcance global de la absorción de Retigabina. Por lo tanto **TROBALT** puede ser administrado con o sin alimentos.

Distribución

Retigabina se une aproximadamente en un 80 % a las proteínas plasmáticas cuando se encuentra en ~~sobre el rango de concentración tiene aproximadamente 80% de proteínas plasmáticas~~ sobre el rango de concentración de 0,1 a 2 µg/mL. Luego de la administración intravenosa el volumen de distribución al estado estacionario es de 2 a 3 L/kg.

Metabolismo

En humanos, Retigabina es metabolizada en un alto porcentaje. Una fracción importante de la dosis se convierte a N-glucuronidos inactivos. Retigabina también es metabolizada a un metabolito N-acetil que posteriormente es glucoronizado. El metabolito N-acetil de Retigabina (NAMR) tiene una actividad antiepiléptica, pero es menos potente que la Retigabina en convulsiones de modelos animales.

No hay evidencia de metabolismo oxidativo hepático para ~~retigabine~~ **retigabina** o NAMR por las enzimas del citocromo P450. Por lo tanto en la administración conjunta con inhibidores o inductores de las enzimas del citocromo P450, es poco probable que afecte la farmacocinética de ~~retigabine~~ **retigabina** o NAMR.

~~No hay evidencia de metabolismo hepático oxidativo de Retigabina o de NAMR por enzimas de citocromo P450 (CYP). Por lo tanto, es poco probable que la co-administración con inhibidores o inductores de enzimas CYP afecten a la farmacocinética de retigabine o NAMR.~~

Estudios In vitro, que utilizaron microsomas de hígado humano, mostraron escaso o ningún potencial inhibitorio de Retigabina en las principales isoenzimas citocromo P450 (incluyendo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5). Además, Retigabina y NAMR no indujeron a CYP1A2 ni a CYP3A4/5 en hepatocitos humanos primarios. Por lo tanto, es poco probable que la Retigabina afecte la farmacocinética de sustratos de las isoenzimas CYP, mediante mecanismos de inhibición o inducción.

Eliminación

La ~~excreción~~ **eliminación** de Retigabina ~~es predominante por vía renal~~ **se produce mediante una combinación de metabolismo hepático y renal**. Un total de aproximadamente el 84 % de la dosis es recuperado en la orina, incluyendo el metabolito N-acetil (18 %), N-glucuronidos del fármaco original y N-glucuronidos del metabolito N-acetil (24 %), o fármaco de origen (36 %). Solo el 14 % de Retigabina se excreta en las heces. Retigabina tiene una vida media plasmática de

TROBALT comprimidos recubiertos de 50, 100, 200, 300 y 400 mg GDS01/IP101

Ref.: RF217476/10

Reg. I.S.P. N° F-18743/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TROBALT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

aproximadamente 6 a 10 horas. El ~~Clearance~~ **Clearance** total de Retigabina del plasma después de la dosis intravenosa es usualmente de 0,4 a 0,6 L/h/kg.

Linealidad

~~Retigabine pharmacokinetics are essentially linear over the single dose range of 25 to 600 mg in healthy volunteers and up to 1200 mg daily in patients with epilepsy, with no unexpected accumulation following repeated administration.~~

La farmacocinética de Retigabina es esencialmente lineal sobre el rango de dosis única de 25 a 600 mg en voluntarios sanos y de hasta 1200 mg al día en pacientes con epilepsia, sin acumulación tras la administración repetida.

Poblaciones de pacientes especiales

- **Niños y adolescentes**

La farmacocinética de Retigabina en niños y adolescentes no ha sido investigada.

- **Ancianos (65 años de edad y más)**

En un estudio de dosis-única, la eliminación de Retigabina fue más lenta en voluntarios ancianos sanos (66 a 82 años de edad) que en voluntarios adultos jóvenes sanos, dando como resultado una mayor AUC (aproximadamente de 40 a 50 %) y una vida media terminal (30%) (*Ver Dosis y Administración*).

- **Insuficiencia renal**

En un estudio de dosis única, el AUC de Retigabina se incrementó en aproximadamente un 30% en voluntarios con insuficiencia renal leve (~~Clearance~~ **Clearance** de creatinina 50 a 80 mL/min) y aproximadamente en un 100% en voluntarios con insuficiencia renal moderada a severa (~~Clearance~~ **Clearance** de creatinina <50 mL/min), en relación con voluntarios sanos. El efecto de la insuficiencia renal leve en el AUC de Retigabina no se considera clínicamente significativo, por lo tanto no se recomienda un ajuste de la dosis de TROBALT. Sin embargo, se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (*ver Dosis y Administración*)

En un estudio de dosis única en voluntarios con enfermedad renal en estado terminal, el AUC de Retigabina aumentó en aproximadamente un 100% en relación a voluntarios sanos. Sin embargo, el efecto de hemodiálisis en el ~~Clearance~~ **Clearance** de Retigabina no ha sido evaluado en forma adecuada.

- **Insuficiencia hepática**

En un estudio de dosis única, no hubo efectos clínicamente significativos en el AUC de Retigabina en voluntarios con insuficiencia hepática leve (Puntaje Child-Pugh 5 a 6). El AUC de Retigabina aumentó en aproximadamente un 50 % en voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Puntaje Child-Pugh 7 a 9) y en aproximadamente un 100 % en voluntarios con insuficiencia hepática severa (Puntaje Child-Pugh >9), relativo a voluntarios sanos. El efecto de insuficiencia hepática ~~moderada~~ **leve** en el AUC de Retigabina no se considera clínicamente significativo, por lo tanto no se recomienda el ajuste de dosis de TROBALT. Sin

TROBALT comprimidos recubiertos de 50, 100, 200, 300 y 400 mg GDS01/IPI01

10 de 14

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROBALT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

embargo, se recomienda el ajuste de la dosis TROBALT en pacientes con insuficiencia hepática **moderada a severa** (ver *Dosis y Administración*)

Otras características del paciente

Los datos de estudios clínicos muestran que no hubo efectos clínicamente significativos de género, raza o peso corporal en la farmacocinética de Retigabina. No es necesario un ajuste de dosis en base a estas características.

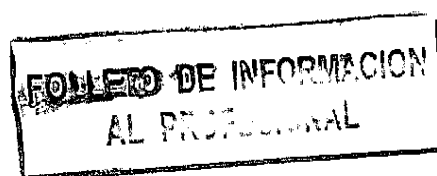
Estudios Clínicos**Eficacia clínica del tratamiento coadyuvante de Retigabina de crisis de inicio parciales**

Tres estudios placebo controlados, multicéntricos, randomizados, de doble ciego, en un total de 1239 pacientes adultos han sido realizados para evaluar la eficacia de Retigabina como tratamiento complementario de las crisis de inicio parciales con o sin generalización secundaria. Todos los pacientes incluidos han tenido convulsiones que no fueron controladas adecuadamente con 1 a 3 DAEs concomitantes, y más del 75 % de todos los pacientes estuvieron tomando ~~más de 2~~ **ó más** DAEs. En todos los estudios, los pacientes han tenido epilepsia por aproximadamente 22 años (~~valor medio~~ **mediana**) y una frecuencia de convulsiones media de 8 a 12 por 28 días. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados en grupos placebo o Retigabina de 600, 900 ó 1200 mg/día (ver Tabla 1). Durante un período basal de 8 semanas, los pacientes experimentaron al menos 4 crisis iniciales parciales por 28 días. Los pacientes no podían estar libres de crisis durante al menos 21 días. La duración total de titulación y fases de mantención fueron de 16 a 18 semanas.

Las variables de eficacia primaria fueron:

- El cambio porcentual de la frecuencia de convulsiones parciales en 28 días desde la fase basal a la fase doble-cego (titulación y fases de mantenimiento combinadas)
- Tasa de respuesta (definida como el porcentaje de pacientes con al menos un 50 % de reducción en 28 días de la frecuencia de convulsiones parciales totales) desde la fase basal a la de mantención (Estudios 301 y 302 solamente).

Retigabina fue efectivo en el tratamiento conjunto de crisis de inicio parciales en adultos en tres estudios clínicos (Tabla 1). Retigabina tuvo una significancia estadística superior en comparación al placebo en las dosis de 600mg/día (un estudio), 900 mg/día (dos estudios) y 1200 mg/día (dos estudios).



Ref.: RF217476/10

Reg. I.S.P. N° F-18743/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROBALT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Tabla 1 Resumen de los cambios porcentuales en 28 días en la frecuencia total de convulsiones parciales y tasas de respuesta

Estudio (n=población en fase doble ciego; n=población en fase de mantención)	Placebo	Retigabina		
		600 mg/día	900 mg/día	1200 mg/día
Estudio 205 (n=396; n=303)				
Tasa de cambio de frecuencia total de convulsiones parciales (mediana)	-13%	-23%	-29%*	-35%*
Tasa de respuesta	26%	28%	41%	41%*
Estudio 301 (n=305; n=256)				
Tasa de cambio de frecuencia total de convulsiones parciales (mediana)	-18%	~	~	-44%*
Tasa de respuesta	23%	~	~	56%*
Estudio 302 (n=538; n=471)				
Tasa de cambio de frecuencia total de convulsiones parciales (mediana)	-16%	-28%*	-40%*	~
Tasa de respuesta	19%	39%*	47%*	~

* Estadísticamente significativo, $p \leq 0.05$

~ Dosis no estudiada

En tres estudios controlados de placebos, abiertos, la persistencia de la eficacia se mantiene durante un período de evaluación de al menos 12 meses.

Datos de Seguridad Pre-clínicos

La dosis máxima alcanzada en estudios en animales de dosis repetidas fue limitada por la toxicidad relacionada a la farmacología de Retigabina (incluyendo ataxia, hipoquinesia y tremor) y el hecho de que no se observó un efecto al nivel plasmático alcanzado, que fue generalmente menor que el alcanzado en dosis terapéuticas.

La distensión de la vesícula biliar ha sido evidenciada en estudios con perros, sin embargo, no se ha evidenciado colestasis u otros signos de disfunción vesicular, en tanto que el volumen de eyección biliar se mantuvo sin cambios. La distensión de vesicular biliar en perros dio lugar a compresión del hígado. No se observaron signos clínicos de disfunción de la vesícula biliar.

Carcinogenicidad y Mutagenicidad

En los estudios clínicos realizados Retigabina no fue carcinogénico ni mutagénico.

Toxicología Reproductiva

Fertilidad

Retigabina no tiene efecto sobre la fertilidad, rendimiento general de reproducción o desarrollo embrionario temprano.

Embarazo

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

TROBALT comprimidos recubiertos de 50, 100, 200, 300 y 400 mg GDS01/IPI01

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROBALT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Resultados de un estudio en ratas radiomarcadas con Retigabina demostró que Retigabina y/o sus metabolitos cruzaron la placenta dando como resultado concentraciones tisulares similares en madres y fetos.

No hubo evidencia de teratogenicidad luego de la administración de Retigabina a animales preñados durante el período de organogénesis. En un estudio de los efectos potenciales de Retigabina en el desarrollo gestacional de término y post-natal en ratas, Retigabina fue asociado con aumento de mortalidad perinatal en ratas luego de la administración durante el embarazo. Además, hubo un retraso en el desarrollo respuesta auditiva de sobresalto. Estos hallazgos fueron observados en dosis que causaron síntomas clínicos en las madres (incluyendo ataxia, hipoquinesia, temblor y ganancia de reducción de peso corporal).

Retigabina y/o sus metabolitos estuvieron presentes en la leche de ratas lactantes.

DATOS FARMACÉUTICOS**Lista de Excipientes****• TROBALT Comprimidos recubiertos 50 mg**

Excipientes: Celulosa microcristalina, hipromelosa 2910, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, agua purificada, polivinil alcohol, dióxido de titanio, macrogol/PEG 3350, talco, colorante FD&C azul #2/índigo carmín laca alumínica, rojo carmín.

• TROBALT Comprimidos recubiertos 100 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, hipromelosa 2910, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, agua purificada, polivinil alcohol, dióxido de titanio, macrogol/PEG 3350, talco, colorante FD&C azul #2/índigo carmín laca alumínica, óxido de hierro amarillo.

• TROBALT Comprimidos recubiertos 200 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, hipromelosa 2910, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, agua purificada, polivinil alcohol, dióxido de titanio, macrogol/PEG 3350, talco, óxido de hierro amarillo.

• TROBALT Comprimidos recubiertos 300 mg

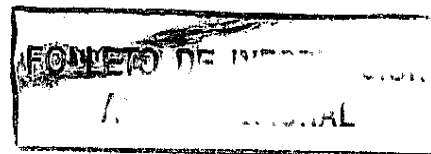
Excipientes: Celulosa microcristalina, hipromelosa 2910, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, agua purificada, polivinil alcohol, dióxido de titanio, macrogol/PEG 3350, talco, colorante FD&C azul #2/índigo carmín laca alumínica, óxido de hierro amarillo.

• TROBALT Comprimidos recubiertos 400 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, hipromelosa 2910, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, agua purificada, Polivinil alcohol, dióxido de titanio, macrogol/PEG 3350, talco, colorante FD&C azul #2/índigo carmín laca alumínica, rojo carmín.

Incompatibilidades

No se han reportado hasta la fecha.



TROBALT comprimidos recubiertos de 50, 100, 200, 300 y 400 mg GDS01/IPI01

Ref.: RF217476/10

Reg. I.S.P. N° F-18743/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROBALT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Vida Útil

La fecha de expiración se encuentra indicada en el envase

Precauciones Especiales de Almacenamiento

Conservar a menos de 25°C.

Presentaciones de venta:

TROBALT comprimidos recubiertos 50 mg: envases conteniendo ~~21-6-84~~ comprimidos recubiertos.

TROBALT comprimidos recubiertos 100 mg: envases conteniendo ~~21-6-84~~ comprimidos recubiertos.

TROBALT comprimidos recubiertos 200 mg: envases conteniendo ~~84~~ comprimidos recubiertos.

TROBALT comprimidos recubiertos 300 mg: envases conteniendo ~~84~~ comprimidos recubiertos.

TROBALT comprimidos recubiertos 400 mg: envases conteniendo ~~84~~ comprimidos recubiertos.

Versión número: GDS01/IPI01

Fecha de emisión: 21 de Diciembre 2009

GlaxoSmithKline

